



+7 (499) 504-30-55
+7 (916) 147-66-55
www.medesculap.com;
e-mail: isculap@yandex.ru

Адрес: г. Москва, ул. Вавилова, д. 48 (метро «Академическая»)

• МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРЫ

• ПОЛИКЛИНИЧЕСКИЙ ЛЕЧЕБНО-КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ ПРИЕМ ПАЦИЕНТОВ ПО КЛИНИЧЕСКИМ НАПРАВЛЕНИЯМ:

• КОСМЕТОЛОГИЯ

• УРОЛОГИЯ

• СТОМАТОЛОГИЯ

• ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

• ГИНЕКОЛОГИЯ

• ТЕРАПИЯ

ПСОРИАЗ, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, БОЛЕЗНИ ВОЛОС (алопеции), УГРЕВАЯ БОЛЕЗНЬ, МИКОЗЫ, РОЗАЦЕА ВИТИЛИГО, ПАПИЛЛОМЫ

Псориаз – хроническое системное иммунопатологическое заболевание, ассоциированное в дебюте ассоциированное с 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. Это форма Псориаза протекает наиболее тяжело и, нередко, приводит к инвалидности.

В медицинском центре «ЭСКУЛАП» под руководством заслуженного врача России, профессора Баткаева Э.А. и Ассоциации специалистов по изучению псориаза используются современные и высокоэффективные методы лечения тяжелых заболеваний кожи, таких как: псориаз, atopический дерматит, розацеа, витилиго, болезни волос и др. с применением новейших технологий таких как: фото- и лазерная терапия; таргетная терапия биологическими генно-инженерными препаратами (Эфлейра, Стелара, Симпони, Дупилумаб, Яквинус и др.).

Чтобы получить консультацию, запишитесь на прием по телефону или через специальную форму на официальном сайте.

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

№ 2, 2025

ВЕСТНИК



ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

- ◆ Перспективы таргетной терапии в лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести
- ◆ Состояние микробиоты кишечника и кожи у больных псориазом на фоне лечения ингибитором ИЛ-17А — натакимабом
- ◆ Клиническое и морфологическое влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение псориаза
- ◆ Клиническое исследование лечения детей со спастическим церебральным параличом с применением многокомпонентного растительного препарата китайской медицины

МОСКВА 2025

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России

Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы ИНСТИТУТ ВОСТОЧНОЙ МЕДИЦИНЫ

ПЛАН РАБОТЫ ПО ПРОГРАММАМ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ НА 2025 г.

Первичная переподготовка «Дерматовенерология» (576 ч) – 80 000 Р

05.11.2024–11.03.2025	10.02.2025–16.06.2025 14.04.2025–18.08.2025	01.09.2025–22.12.2025 05.11.2025–14.03.2025
-----------------------	--	--

Первичная переподготовка врачей-дерматовенерологов по программе

«Косметология» (576 ч) – 95 000 Р

20.01.25–07.06.25 (очные в середине апреля)	16.06.25–01.11.25 (очные с октября)
17.02.25–07.07.25 (очные в середине апреля)	21.07.25–06.12.25 (очные с октября)
17.03.25–09.08.25 (очные в середине апреля)	01.09.25–29.12.25 (очные с октября)
07.04.25–23.08.25 (очные в середине апреля)	06.10.25–21.02.26 (очные с октября)
	10.11.25–28.03.26 (очные уточним)

«Дерматоскопия меланоцитарных опухолей кожи» (18 ч)*** (доступ к лекциям на сайте, без практики) 3 000 Р

20.01.2025–22.01.2025	12.05.2025–14.05.2025	08.09.2025–10.09.2025	08.12.2025–10.12.2025
03.03.2025–05.03.2025	23.06.2025–25.06.2025	13.10.2025–15.10.2025	
07.04.2025–09.04.2025	18.08.2025–20.08.2025	10.11.2025–12.11.2025	

«Плазмотерапия в дерматовенерологии и косметологии» (18 ч) (лекций нет, только очное занятие) 12000 Р

17.03.2025–19.03.2025 (1-дневное очное)
26.05.2025–28.05.2025 (1-дневное очное)
22.09.2025–24.09.2025 (1-дневное очное)
24.11.2025–26.11.2025 (1-дневное очное)

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ 144 ак. ч.

«Дерматовенерология» (144 ч) – 20 000 Р

27.01.2025–24.02.2025	12.05.2025–07.06.2025	25.08.2025–20.09.2025
24.02.2025–22.03.2025	02.06.2025–30.06.2025	06.10.2025–01.11.2025
01.04.2025–28.04.2025	07.07.2025–04.08.2025	17.11.2025–13.12.2025
		01.12.2025–27.12.2026

«Косметология» (144 ч) – 25 000 Р

20.01.2025–17.02.2025	12.05.2025–07.06.2025	29.09.2025–25.10.2025
24.02.2025–22.03.2025	07.07.2025–04.08.2025	03.11.2025–29.11.2025
01.04.2025–28.04.2025	25.08.2025–20.09.2025	01.12.2025–27.12.2026

«Трихология» (72 ч) 25 000 Р

24.02.2025–01.03.2025	28.07.25–09.08.25	10.11.25–22.11.25
14.04.2025–19.04.2025	22.09.25–04.10.25	08.12.25–20.12.25
26.05.2025–31.05.2025		

«Основы трихологии» (36 ч)*** (только дистанционный формат – лекции в виде презентаций) – 15 000 Р

24.02.2025–01.03.2025	11.08.25–16.08.25	10.11.25–15.11.25
14.04.2025–19.04.2025	22.09.25–27.09.25	15.12.25–20.12.25
26.05.2025–31.05.2025		

«Инъекционная и аппаратная трихология» (18 ч)*** (доступ к лекциям на сайте, без практики) – 5 000 Р

03.03.2025–05.03.2025	02.06.2025–04.06.2025	22.09.25–24.09.25	01.12.25–03.12.25
21.04.2025–23.04.2025	04.08.2025–06.08.2025	20.10.25–22.10.25	

«Деструктивные методы в дерматовенерологии. Дерматоонкология. Основы дерматоскопии» (72 ч) – 25 000 Р

10.02.2025–22.02.2025 (очные занятия 10, 11, 12 февраля)	22.09.25–04.10.25 (очные 22, 23, 24 сентября)
14.04.2025–26.04.2025 (очные занятия 14, 15, 16 апреля)	17.11.25–29.11.25 (очные 17, 18, 19 ноября)
07.07.2025–19.07.2025 (очные занятия 7, 8, 9 июля)	

«Криотерапия» (8 / 18ч) *** 5000/15000 Р (очное 1-дневное занятие по вторникам)

20.01.2025–22.01.2025	12.05.2025–14.05.2025	08.09.2025–10.09.2025	01.12.25–03.12.25
03.03.2025–05.03.2025	23.06.2025–25.06.2025	20.10.25–22.10.25	

«Радиоволновая терапия в дерматовенерологии» (8 / 18ч) *** 5000/15000 Р (очное 1-дневное занятие по средам)

10.02.2025–12.02.2025	22.09.25–24.09.25
14.04.2025–16.04.2025	17.11.25–19.11.25
07.07.2025–09.07.2025	

«Лазерная терапия в дерматовенерологии и косметологии» (36 ч)*** (лекции + практика 1 день) 25 000 Р

17.03.2025–22.03.2025 (очное 21.03)	22.09.2025 – 27.09.2025 (очное уточним)
19.05.2025–24.05.2025 (очное 21.05)	10.11.2025 – 15.11.2025 (очное уточним)
21.07.2025–26.07.2025 (очное в сентябре)	

«Основы ботулинотерапии в косметологии» (18 ч) (лекции + практика 1 день) 25 000 Р

10.03.2025–12.03.2025 (очное 12.03.)	29.09.2025–01.10.2025 (очное 01.10.)
19.05.2025–21.05.2025 (очное 21.05.)	01.12.2025–03.12.2025 (очное 03.12.)
21.07.2025–23.07.2025 (очное 23.07.)	

«Детская дерматовенерология» (36 ч) (заочное обучение – доступ к лекциям на сайте) 10 000 Р

20.01.2025–25.01.2025	19.05.2025–24.05.2025	13.10.2025–18.10.2025
17.02.2025–22.02.2025	21.07.2025–26.07.2025	17.11.2025–22.11.2025
07.04.2025–12.04.2025	08.09.2025–13.09.2025	16.12.2025–21.12.2025

«Дерматомикозы» (72 ч) (заочное обучение – доступ к лекциям на сайте) 15 000 Р

27.01.2025–08.02.2025	2.06.2025–14.06.2025
03.03.2025–10.03.2025	21.07.2025–02.08.2025
14.04.2025–26.04.2025	22.09.2025–04.10.2025
	15.12.2025–27.12.2025

«Сифилис и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)» (36 ч) (заочное обучение) 10 000 Р

10.02.2025–15.02.2025	08.09.2025–13.09.2025
24.03.2025–29.03.2025	20.10.2025–25.10.2025
12.05.2025–17.05.2025	24.11.2025–29.11.2025
07.07.2025–12.07.2025	



* В настоящее время все программы ПК (144 ч, 72 ч, 36 ч, 18 ч) включаются в аккредитационный план врача-дерматовенеролога или косметолога.

За актуальными новостями следите на нашем сайте <https://lectorderm.ru/>

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал № 2, 2025

Главный редактор:

Э. А. Баткаев, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, заслуженный врач РФ, д-р мед. наук, профессор.

Зам. главного редактора:

Н. В. Баткаева, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, канд. мед. наук, доцент.

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов,

заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Казанского ГМУ, чл.-корр. АНТ, д-р мед. наук, профессор;

И. В. Виноградов,

заведующий кафедрой андрологии ФНМО МИ РУДН, д-р мед. наук, профессор;

О. А. Доготарь,

заместитель директора ЦСО МИ, ученый секретарь Ученого совета факультета повышения квалификации медицинских работников, доцент кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, канд. мед. наук, доцент;

А. В. Майорова,

заведующая кафедрой эстетической медицины ФНМО МИ РУДН, канд. мед. наук, доцент ФНМО МИ РУДН;

В. В. Асташов,

профессор кафедры анатомии человека МИ РУДН, д-р мед. наук,

Ю. Ф. Сахно,

заведующий кафедрой функциональной диагностики РУДН, д-р мед. наук;

Н. С. Татаурщикова,

д-р мед. наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии РУДН;

М. Б. Хамошина,

профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН, д-р мед. наук;

И. А. Чистякова,

доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, канд. мед. наук, ст. н.с.;

Д. И. Кича,

профессор, д-р мед. наук, заведующий кафедрой организации здравоохранения, лекарственного обеспечения, медицинских технологий и гигиены ФНМО, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены Медицинского института РУДН, член экспертного совета ВАК.

Содержание

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Перспективы таргетной терапии в лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести.....3**
Баткаева Н.В., Олисова О.Ю., Баткаев Э.А.
- Состояние микробиоты кишечника и кожи у больных псориазом на фоне лечения ингибитором ИЛ-17А — натакамабом11**
Таджибаев У.А., Баткаев Э.А.
- Клиническое и морфологическое влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение псориаза.....25**
Олисова О.Ю., Севергина Л.О., Мартыненко Д.М., Коган Е.А., Демура Т.А.
- Перспективы биологической терапии больных с гнойным гидраденитом секукинумабом32**
Уджуху В.Ю., Шемшук М.И., Кубылинский А.А., Баскакова И.Р.
- Развитие профессиональной дерматологии в России (XIX — первая половина XX в.). Становление. Первые шаги36**
Белова Л.В.

НЕВРОПАТОЛОГИЯ

- Клиническое исследование лечения детей со спастическим церебральным параличом с применением многокомпонентного растительного препарата китайской медицины49**
Сун Хуцзе



POST-QUALIFYING MEDICAL EDUCATION HERALD

research-to-practice and informational magazine № 2, 2025

Managing editor:

E. A. Batkaev,

Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, RUDN University, honored doctor of Russia, MD, Professor.

Deputy chief editor:

N. V. Batkaeva,

Associate Professor in the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, RUDN University, 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, RUDN University, MD;

O. A. Dogotar,

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

A. V. Mayorova,

Head of chair of aesthetic medicine, candidate, associate Professor RUDN University;

V. V. Astashov,

Professor of the Department of Human Anatomy, RUDN University, MD;

Y. F. Sakhno,

Head of Department of functional diagnostics, RUDN University, MD;

N. S. Tataurschikova,

Doctor of medical Sciences, Professor of the Department of Allergology and immunology, RUDN University;

M. B. Khamoshina,

Department of obstetrics, gynecology and reproductive medicine, RUDN University, MD;

I. A. Chistyakova,

Associate Professor in the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, RUDN University, PhD, senior researcher;

D. I. Kitcha,

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

Content

DERMATOVENEROLOGY

- Pathogenetic approaches to the treatment of psoriasis and comorbid pathology3**
Batkaeva N.V., Olisova O.Yu., E. A. Batkaev
- The state of intestinal and skin microbiota in patients with psoriasis during treatment with the IL-17A inhibitor netakimab11**
Tadzhibaev U.A., Batkaev E.A.
- Clinical and morphological effects of SARS-CoV-2 infection on the manifestation and course of psoriasis25**
Olisova O.Yu., Severgina L.O., Martynenko D.M., Kogan E.A., Demura T.A.
- Therapy of patients with purulent hydradenitis with secukinumab32**
Ujuhu V.Yu., Shemshuk M.I., Kubylnsky A.A., Baskakova I.R.
- Development of professional dermatology in Russia (19th — first half of 20th centuries). Formation. First steps36**
Belova L.V.

NEUROPATHOLOGY

- Clinical study of treatment of children with spastic cerebral palsy using a multi-component herbal preparation of chinese medicine49**
Song Hujie



Перспективы таргетной терапии в лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести

Н.В. Баткаева¹, О.Ю. Олисова², Э.А. Баткаев¹

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Благодаря своей эффективности и безопасности биологические препараты оказали глубокое влияние на лечение псориаза. Однако, не все пациенты достигают выраженного ответа при их применении или сохраняют его в долгосрочной перспективе. Поэтому продолжает проводиться разработка и исследование новых препаратов, а также изучение их эффективности при различных клинических особенностях течения псориаза

Цель: Провести анализ публикаций, посвященных 2, 3 и 4 фазам клинических исследований, новых лекарственных молекул при псориазе за 2024-2025 года.

Материал и методы: нами были проанализированы данные российских и международных клинических исследований новых таргетных препаратов для лечения различных форм псориаза, находящихся в 3-й и 4-й фазе. Всего изучено 6 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований различных ингибиторов ИЛ-17А и ИЛ-23 у больных псориазом среднетяжелого и тяжелого течения, а также при псориазе особых локализаций. Все исследования проводились в соответствии с международными принципами и стандартами проведения клинических исследований «Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice)».

Результаты исследования. Все проводимые в последние годы клинические исследования можно разделить на 3 группы: изучение эффективности новых ингибиторов ИЛ-23 в лечении псориаза, изучение эффективности новых ингибиторов ИЛ-12/23 в лечении псориаза и изучение эффективности новых ингибиторов ИЛ-17А в лечении псориаза.

Изучение эффективности новых ингибиторов ИЛ-23 в лечении особых форм псориаза показало эффективность и безопасность тилдракизумаба для лечения псориаза волосистой части головы и рисанкизумаба при лечении ладонно-подошвенного псориаза.

Изучение эффективности новых ингибиторов ИЛ-12/23 в лечении псориаза показало успешную разработку биологических аналогов устекинумаба ВАТ2206 и SB17, которые показали свою эквивалентную эффективность и безопасность у пациентов с бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степени тяжести.

Изучение эффективности новых ингибиторов ИЛ-17А в лечении псориаза показало, что применение нового моноклонального ингибитора ИЛ-17А вунакизумаба, а также нового перорального пептида JNJ-77242113 демонстрирует высокую эффективность и устойчивый результат при хорошем профиле безопасности для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести.

Выводы. Таким образом, проведенные клинические испытания предоставили дополнительные доказательства, подтверждающие, что разрабатываемые препараты расширяют наши возможности в помощи больным тяжелыми и упорными к лечению формами псориаза и имеют высокую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: псориаз, ингибиторы ИЛ-23, ингибиторы ИЛ-12/23, ингибиторы ИЛ-17А.

ABSTRACT

Pathogenetic approaches to the treatment of psoriasis and comorbid pathology

N.V. Batkaeva¹, O. Yu. Olishova², E.A. Batkaev¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Actuality. Due to their effectiveness and safety, biologics have had a profound impact on the treatment of psoriasis. However, not all patients achieve a significant response with their use or maintain it in the long term.

Purpose: the development and research of new drugs continues, as well as the study of their effectiveness in various clinical features of psoriasis.



Material and methods: we analyzed data from Russian and international clinical studies of new targeted drugs for the treatment of various forms of psoriasis in phases 3 and 4. A total of 6 randomized, double-blind, placebo-controlled studies of various IL-17A and IL-23 inhibitors were studied in patients with moderate and severe psoriasis, as well as in psoriasis of specific localizations. All studies were conducted in accordance with international principles and standards for conducting clinical research «Good Clinical Practice».

Results. All clinical studies conducted in recent years can be divided into 3 groups: studying the effectiveness of new IL-23 inhibitors in the treatment of psoriasis, studying the effectiveness of new IL-12/23 inhibitors in the treatment of psoriasis, and studying the effectiveness of new IL-17A inhibitors in the treatment of psoriasis.

A study of the effectiveness of new IL-23 inhibitors in the treatment of specific forms of psoriasis showed the effectiveness and safety of tildrakizumab for the treatment of scalp psoriasis and risankizumab for the treatment of palmoplantar psoriasis.

A study of the effectiveness of new IL-12/23 inhibitors in the treatment of psoriasis showed the successful development of biological analogues of ustekinumab BAT2206 and SB17, which showed equivalent efficacy and safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis. A study of the effectiveness of new IL-17A inhibitors in the treatment of psoriasis showed that the use of the new monoclonal IL-17A inhibitor vunarizumab, as well as the new oral peptide JNJ-77242113, demonstrates high efficacy and sustainable results with a good safety profile for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

Conclusions. Thus, the clinical trials conducted have provided additional evidence confirming that the drugs being developed expand our ability to help patients with severe and treatment-resistant forms of psoriasis and are highly effective and safe.

Key words: psoriasis, IL-23 inhibitors, IL-12/23 inhibitors, IL-17A inhibitors.

»» АКТУАЛЬНОСТЬ

Вульгарный псориаз — это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое классически проявляется хорошо очерченными воспалительными папулами и бляшками, покрытыми серебристыми чешуйками, чаще всего поражающими кожу головы, локтей, коленей и поясничную область, хотя может поражаться любая область кожи, включая ладони, подошвы, ногти и гениалии. Псориаз является распространенным воспалительным заболеванием взрослых и детей, поражающим примерно 3–5 % населения.

Как известно, патогенез псориаза связан с активацией нескольких типов лейкоцитов, которые контролируют клеточный иммунитет, и с Т-клеточно-зависимым воспалительным процессом в коже, который ускоряет рост эпидермальных и сосудистых клеток в очагах псориаза. Критические этапы иммунологической активации включают созревание (активацию) клеток Лангерганса, активацию Т-клеток, дифференцировку и экспансию Т-клеток 1-го типа, селективный перенос активированных Т-клеток в кожу и индукцию каскада воспалительных цитокинов и хемокинов в высыпаниях на коже. Нарушение регуляции Т-хелпера 17 играет центральную роль в возникновении этих воспалительных поражений с помощью цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) — 17, ИЛ-22, ИЛ-23 и фактор некроза опухоли- α [1].

Понимание иммунологии псориаза позволяет разрабатывать эффективные методы лечения заболевания. Большинство пациентов с псориазом легкой и средней степени тяжести способны адекватно контролировать заболевание исключительно с помощью топических препаратов или фототерапии. Однако местная терапия, применяемая в виде монотерапии или в комбинации с фототерапией, может быть недостаточной для пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести. Современные подходы к лечению псориаза основаны на использовании биологических таргетных препаратов в виде монотерапии или в сочетании с другими местными или системными препаратами.

В соответствии с мишенью воздействия выделяют ингибиторы TNF- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб и цертолизумаб), ингибитор IL-12/23 (устекинумаб), ингибиторы IL-17A (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб), ингибитор рецептора IL-17RA (бродалумаб), ингибитор IL-17A и IL-17F (бимекизумаб), ингибиторы IL-23 (гуселькумаб, ризанкизумаб). Известно, что не все пациенты достигают выраженного ответа или сохраняют его в долгосрочной перспективе. Поэтому параллельно с изучением генетических особенностей, влияющих на ответ на лечение, проводится и разработка и исследования новых препаратов [1, 2].

Во всем мире клинические исследования лекарственного препарата — это долгий многокомпонентный процесс, который складывается из нескольких этапов [3, 4, 5].

На 1-м этапе проводятся доклинические исследования на клеточных культурах и тканях, потом на экспериментальных животных. После получения полных результатов, доказывающих безопасность и эффективность применения препарата на животных, выдается государственное разрешение, позволяющее проводить исследование на людях.

На 2-м этапе «Клинические исследования» проводится оценка эффективности лекарственного препарата на людях.

1-я фаза — Исследование здоровой группы добровольцев (порядка 100 человек). На этой фазе проводится глубокий анализ действия препарата на организм здорового человека, оценивается его переносимость и фармакокинетика. На этом этапе также определяется самая высокая и безопасная доза для применения у пациентов.

2-я фаза — Исследование препарата на пациентах, страдающих определенным заболеванием (анализируются порядка 300 участников). Основная цель — определение общего профиля токсичности и определение оптимальной дозы препарата и режимов введения.

3-я фаза — Исследование проводится с разделением пациентов на несколько групп, в зависимости от дизайна исследования, каждая из которых получает либо новый исследуемый препарат, либо Плацебо (пустышку), либо



стандартное лечение определенного заболевания, которое признается оптимальным стандартом на настоящий момент времени. Цель 3–4 фазы исследований собрать полную статистику по безопасности и клинической эффективности применения препарата, возможных побочных эффектах и осложнениях. Обычно после успешного окончания 3 фазы лекарственный препарат получает разрешение к широкому практическому клиническому применению. По завершении этого этапа в органы здравоохранения может быть подана заявка на получение регистрационного удостоверения.

4-я фаза — проводится после получения регистрационного удостоверения. На этом этапе изучается переносимость и эффективность лекарства в долгосрочной перспективе, а также возможные расширения показаний к использованию [3, 4, 5].

Цель исследования — провести анализ публикаций посвященных 2, 3 и 4 фазам клинических исследований новых лекарственных молекул при псориазе за 2024–2025 года.

»» 1. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТИЛДРАКИЗУМАБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЛЯШЕЧНОГО ПСОРИАЗА ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 52-Й НЕДЕЛИ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФАЗЫ 3В [6]

Тилдракизумаб — это антиинтерлейкин (ИЛ)-23 антитело p19 одобренное для лечения взрослых пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести бляшечного псориаза, которые являются кандидатами для системной или фототерапии. В настоящее время проходит испытание 3 фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (NCT03897088) применения тилдракизумаба для лечения псориаза на трудно поддающихся терапии участках, включая кожу волосистой части головы. Предварительные результаты показывают, что все ключевые вторичные конечные точки исследования были достигнуты. В течение 16 недель наблюдения не было обнаружено новых нежелательных эффектов.

Так как псориаз имеет хроническое рецидивирующее течение, длительное поддержание ответа на лечение имеет решающее значение для контроля симптомов и предотвращения рецидивов. Хотя ингибиторы ИЛ-23, такие как тилдракизумаб, обеспечивают стойкий ответ на лечение, долгосрочные наблюдения по эффективности при псориазе кожи головы отсутствуют.

Проводимое исследование состояло из 3 частей. В первой фазе исследования (в первые 16 недель) пациенты были рандомизированы 1:1 для получения тилдракизумаба в дозе 100 мг или плацебо, вводимого подкожно на 0-й и 4-й неделе. Во 2 фазе (с 16-й по 52-ю неделю) пациенты, первоначально рандомизированные в группу тилдракизумаба, продолжали получать тилдракизумаб в дозе 100 мг каждые 12 недель (16, 28, 40 и 40-я недели). Пациенты, первоначально рандоми-

зированные в группу плацебо, перешли на прием тилдракизумаба в дозе 100 мг на 16, 20, 32 и 44 неделях. В течение 3 фазы (20 недель, начиная с 52 недели/окончания лечения) все пациенты, включая тех, кто прекратил лечение во время частей 1 или 2, вступили в период наблюдения после окончания лечения для мониторинга безопасности и переносимости после приема последней дозы исследуемого препарата.

Из 231 пациента, включенного в исследование, 117 были рандомизированы в группу, получающую тилдракизумаб в дозе 100 мг, и 114 — в группу плацебо, из них 82 человека также получали тилдракизумаб в дозе 100 мг. Исходные характеристики и тяжесть заболевания были сопоставимы в группах лечения.

В 3 фазу наблюдения доля пациентов, получавших тилдракизумаб и достигших ответа PASI 90, составила 75,0% на 52 неделе наблюдения. Также наблюдалось постоянное улучшение показателей IGA mod 2011 (the Investigator Global Assessment modified 2011) для волосистой части головы и PASI 90 (Psoriasis Scalp Severity Index) у пациентов, продолжающих прием тилдракизумаба в дозе 100 мг после 16 недели [18].

Оценка безопасности применения показала, что у 62 (53,0%) пациентов в группе тилдракизумаба и у 59 (51,8%) в группе перекрестного лечения возникли нежелательные явления. Серьезные НЯ после 16 недели, которые не были расценены как связанные с лечением, включали инфаркт миокарда у 1 пациента в группе непрерывного приема тилдракизумаба и у 2 пациентов в группе перекрестного лечения, полную атриовентрикулярную блокаду и застойную сердечную недостаточность, а также воздействие во время беременности и хроническую обструктивную болезнь легких у пациента в группе перекрестного лечения. Все 4 пациента, у которых были выявлены серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, имели соответствующий анамнез. На протяжении всего исследования летальных исходов не было. Наиболее частыми нежелательными явлениями были назофарингит, головная боль и гипертония.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что эффективность и безопасность тилдракизумаба для лечения псориаза волосистой части головы сохраняются в течение 52 недель лечения в условиях клинических испытаний.

»» 2. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ ДЛЯ СРАВНЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВАТ2206 (ПРЕДЛАГАЕМОГО БИОАНАЛОГА УСТЕКИНУМАБА) С ЭТАЛОННЫМ УСТЕКИНУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С БЛЯШЕЧНЫМ ПСОРИАЗОМ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ [7]

ВАТ2206, биоаналог эталонного устекинумаба (Stelara, Janssen Biotech Inc), представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое с высокой аффинностью и специфичностью связывается с интерлейкином-12/23 p40, тем самым предотвращая взаимодействие с поверхностным рецептором



ИЛ-12R β 1 человека и блокируя нижеопосредованные ИЛ-12 и ИЛ-23 для передачи сигналов, активации генов и генерации цитокинов.

BAT2206 продемонстрировал сходные с устекинумабом физико-химические, структурные и биологические характеристики. Доклинические исследования продемонстрировали сходство BAT2206 и устекинумаба с точки зрения фармакокинетики, эффективности и безопасности. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование I фазы, проведенное на здоровых участниках мужского пола из Китая, подтвердило парное фармакокинетическое сходство BAT2206 с устекинумабом (из Европейского Союза и США) и сопоставимую безопасность и иммуногенность среди групп.

III фаза многоцентрового рандомизированного двойного слепого параллельного исследования, проведенного в период с 6 июля 2021 г. по 7 июля 2023 г. состояло из периода скрининга <28 дней, за которым следовали 2 периода: 28-недельный начальный период лечения 1 и 24-недельный вторичный период наблюдения. Все пациенты были рандомизированы в одну из 2 групп лечения (1:1) для получения 45 мг или 90 мг BAT2206 или устекинумаба, в зависимости от их исходной массы тела, путем подкожной инъекции (в бедро, руки или любой квадрант живота) по схеме 0, 4 недели и 16 недель. Дозировка препарата составляла 45 мг в предварительно заполненном шприце. Последняя доза была назначена на 40-й неделе, после чего следовал 12-недельный период наблюдения за эффективностью и безопасностью до 52-й недели.

Первичной конечной точкой этого исследования была оценка эффективности BAT2206 путем изучения процентного изменения от исходного уровня по шкале PASI к 8-й неделе. Вторичные конечные точки эффективности включали процент изменений по шкале PASI, долю пациентов, которые достигли улучшения по крайней мере на 50%/75%/90%/100% от исходного уровня по PASI (PASI-50/75/90/100), площадь под кривой эффекта для PASI от исходного уровня.

При оценке безопасности препарата у 266 пациентов (47,9%) возникло 558 нежелательных явлений, большинство из которых были легкой степени тяжести, а у 156 больных были связаны с лечением. Доля случаев возникновения нежелательных явлений была одинаковой в группах устекинумаба (46,8%) и BAT2206 (49,1%), тогда как связанные с лечением были немного выше в группе устекинумаба (18,0%), чем в группе BAT2206 (16,2%). Ни одно из нежелательных явлений не привело к смерти во время исследования. Чаще всего регистрировались были COVID-19 и инфекции верхних дыхательных путей.

Таким образом, в фазе III клинического исследования была продемонстрирована эквивалентная эффективность BAT2206 и устекинумаба у пациентов с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени. Профиль безопасности BAT2206 соответствует установленному профилю безопасности устекинумаба, не указывая на отсутствие клинически значимых различий. Сопоставимые профили иммуно-

генности еще раз подтверждают их биоподобие. В целом, результаты этого исследования показывают, что BAT2206 имеет сопоставимые профили эффективности, безопасности, фармакокинетики и иммуногенности с устекинумабом и демонстрирует большой потенциал для использования в клинических условиях, как это установлено для устекинумаба.

3. FRONTIER-2: ФАЗА 2В, ДОЛГОСРОЧНОЕ РАСШИРЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ДИАПАЗОНОМ ДОЗ ПЕРОРАЛЬНОГО JNJ-77242113 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЛЯШЕЧНОГО ПСОРИАЗА СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ [8]

Варианты лечения бляшечного псориаза расширились с одобрением моноклональных антител, нацеленных на воспалительные цитокины или их рецепторы.

Ряд этих методов лечения, включая устекинумаб, гуселькумаб, тилдракизумаб и рисанкизумаб, нацелены на интерлейкин -23, который играет решающую роль в патогенной активации Т-клеток. Хотя эти биологические препараты продемонстрировали эффективность и приемлемую долгосрочную безопасность их введение происходит посредством подкожной инъекции, что может быть ограничением для некоторых пациентов [9].

Пероральные препараты апремиласт (нацеленные на фосфодиэстеразу 4) и деукравацитиниб (нацеленные на тирозинкиназу 2) одобрены для лечения псориаза, но они продемонстрировали лишь умеренную эффективность и данные о долгосрочной безопасности для терапии, нацеленной на тирозинкиназу 2, например деукравацитиниба ограничены. Таким образом, существует потребность в безопасной и эффективной пероральной терапии псориаза [10].

JNJ-77242113 представляет собой пероральный пептид, который связывается с рецептором ИЛ-23 и блокирует передачу сигналов ИЛ-23. Исследования на доклинических моделях и на здоровых людях показали, что пероральный прием JNJ-77242113 приводит к селективному системному ингибированию пути ИЛ-23. JNJ-77242113 показал значительный эффект от дозы на 16-й неделе. Более высокие показатели ответа наблюдались среди пациентов, получавших более высокие дозы JNJ-77242113: 79% пациентов в группе с самой высокой дозой (100 мг два раза в день) достигли улучшения на $\geq 75\%$ площади и индекса тяжести псориаза (PASI 75), а 64% достигли глобальной оценки исследователя (IGA) балла 0/1 на 16 неделе. Профили безопасности JNJ-77242113 и плацебо были схожими на 16 неделе.

Для дальнейшей оценки эффективности и безопасности перорального JNJ-77242113 в долгосрочном расширении FRONTIER-1 (FRONTIER-2; NCT05364554) оценивались пациенты, получавшие JNJ-77242113, с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени в течение 1 года лечения.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b с диапазоном доз пациенты были рандомизированы для перорального приема JNJ-77242113 в дозе 25 мг в день, 25 мг два раза



в день, 50 мг в день, 100 мг в день, 100 мг два раза в день или плацебо с 0 по 16 неделю. После последнего приема исследуемого препарата на 52 неделе последовал 4-недельный период наблюдения за безопасностью. Конечные точки эффективности оценивались для пациентов, рандомизированных в группу JNJ-77242113, и для пациентов, рандомизированных в группу плацебо. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших PASI 75 на 52 неделе. Вторичные конечные точки, также на 52 неделе, включали долю пациентов, достигших PASI 90, PASI 100, IGA 0/1 (минимальное поражение/почти чистая кожа) или IGA 0 (чистая кожа) по шкале 0–4.

255 пациентов были рандомизированы и начали лечение. На 52 неделе соответствующая доля пациентов, достигших PASI 75, составила 49 %, 58 %, 70 %, 65 % и 76 % при приеме 25 мг в день, 25 мг два раза в день, 50 мг в день, 100 мг в день и 100 мг два раза в день. Доля пациентов, достигших ответа PASI 90 и PASI 100 на 16 неделе (60 % и 40 % соответственно в группе, принимавшей 100 мг два раза в день), в целом сохранялась до 52 недели. Подобно картине, наблюдаемой в ответах PASI, доля пациентов, достигших IGA 0/1 и IGA 0 на 16 неделе, сохранялась до 52 недели и была выше при более высоких дозах JNJ-77242113.

С 16-й по 56-ю неделю у 59 % пациентов наблюдалось ≥ 1 нежелательного явления. Дозозависимого увеличения частоты возникновения нежелательных явлений не наблюдалось. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей и COVID-19.

Серьезные нежелательные явления возникли у 4 % пациентов в период с 16-й по 56-ю неделю и включали по одному случаю ишемической болезни сердца и внесердечную боль в груди, желудочковую дисфункцию, деформацию стопы, протрузию межпозвоночных дисков, дивертикулит, повреждение связок, лейомиому матки, нарушение мозгового кровообращения и гипертрофию миндалин. Во время исследования смертельных исходов не зафиксировано.

Таким образом, улучшение клинической эффективности, наблюдаемое при применении JNJ-77242113 на 16-й неделе, было стойким в течение всего периода лечения до 1 года. Это исследование демонстрирует, что пациенты с псориазом средней и тяжелой степени могут достичь устойчивой, повышенной эффективности и безопасности, используя пероральный таргетный ингибитор рецептора ИЛ-23.

»»» 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВУНАКИЗУМАБА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БЛЯШЕЧНОМ ПСОРИАЗЕ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3 ФАЗЫ [11]

Вунакизумаб (SHR-1314) представляет собой новое гуманизированное моноклональное антитело IgG1/κ, избирательно нацеленное на ИЛ-17А. В предыдущем исследовании 2-й фазы 12-недельное лечение вунакизумабом

(240 мг) продемонстрировало высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени. В настоящее время заканчивается 3-я фаза клинического исследования, которое было проведено для дальнейшей оценки эффективности и безопасности вунакизумаба, включая оценку результатов как 12-недельного, так и 52-недельного периода наблюдения.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3 фазы (Clinicaltrials.gov, NCT04839016) проводилось в 48 медицинских центрах Китая. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1 группа получала 240 мг вунакизумаба, 2 группа — плацебо подкожно на 0, 2, 4 и 8 неделе. На 12 неделе пациенты, первоначально получавшие плацебо, были переведены на прием вунакизумаба 240 мг (на 12, 14, 16 неделе и далее каждые 4 недели), а остальные пациенты продолжали получать вунакизумаб каждые 4 недели с 14-й недели по 52-ю неделю. Первичными конечными точками были доля больных псориазом со снижением показателя PASI на ≥ 90 % от исходного уровня (PASI 90) и показателем sPGA (Static Physician Global Assessment) 0 или 1 (чистый или почти чистый; sPGA 0/1) на 12 неделе. Также в оценку эффективности входила частота ответа PASI 75 на 4 неделе; время до PASI 75 и PASI 90 (индукционный период); Частота ответов PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0/1 и sPGA 0 на 52 неделе; процентное изменение от исходного уровня в PASI и изменение от исходного уровня в sPGA за 52 недели; и процент больных, у которых сохранялся ответ PASI 75, PASI 90 и sPGA 0/1 на 52-й неделе, начиная с 12-й недели.

Всего в исследование было рандомизировано 690 больных псориазом (вунакизумаб получали 461 человек; плацебо — 229). На 12-й неделе доля пациентов, достигших первичных конечных точек PASI 90 (76,8 % против 0,9 %) и sPGA 0/1 (71,8 % против 0,4 %), была значительно выше при приеме вунакизумаба, чем при приеме плацебо. На 12 неделе среднее процентное снижение показателя PASI составило 93,4 % в группе вунакизумаба по сравнению с 11,6 % в группе плацебо; среднее снижение показателя sPGA составило 2,7 против 0,3 соответственно. Кривые зависимости ответа от времени показали тенденцию к улучшению показателей PASI и sPGA с течением времени в группе вунакизумаба в течение 12 недель со средним процентным снижением PASI > 50 % на 2 неделе. Среднее время ответа PASI 75 и PASI 90 составило 4,3 и 8,3 недели соответственно в группе вунакизумаба; ни один из них не был достигнут в группе плацебо. Пациенты, достигшие ответов PASI 75, PASI 90 и sPGA 0/1 на 12 неделе, в основном сохраняли свой ответ (89,1 %, 85,8 % и 86,7 % соответственно) до 52 недели при непрерывном приеме вунакизумаба.

В течение 12-недельного индукционного периода общая частота и тяжесть нежелательных явлений были сопоставимы в группе, получавших вунакизумаб и плацебо. Инфекция или заражение были зарегистрированы у 17,8 % пациентов, принимавших вунакизумаб, и у 18,3 % пациентов, принимавших плацебо.

Таким образом, 3 фаза клинического исследования показала, что вунакизумаб обеспечил лучший клинический



ответ по сравнению с плацебо на 12 неделе и сохранял ответ на 52 неделе при лечении хронического бляшечного псориаза средней и тяжелой степени.

5. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 3в, ОЦЕНИВАЮЩЕЕ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИСАНКИЗУМАБА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С БЛЯШЕЧНЫМ ПСОРИАЗОМ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ С НЕПУСТУЛЕЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛАДОНЕЙ И ПОДОШВ [12]

Известно, что ладонно-подошвенный псориаз представляет собой трудно поддающийся лечению подтип псориаза, характеризующийся развитием эритематозных бляшек и чешуек, которые в первую очередь поражают ладони и подошвы пациентов. Поражение ладоней и подошв может сочетаться с псориатическими бляшками на других участках тела, иногда занимая всего лишь 5 % площади поверхности тела. При поражении ладоней и подошв пациенты часто испытывают изнурительные симптомы, включая боль и зуд, которые значительно снижают качество их жизни. К сожалению, более толстый роговой слой ладоней и подошв ограничивает проникновение местных лечебных средств, что делает их менее эффективными при лечении. В настоящее время не достаточно рандомизированных контролируемых исследований, ориентированных на эту сложную группу населения, и остается неудовлетворенной потребность в принятии клинических решений у этих пациентов.

Проведенные ранее исследования ингибиторов ИЛ-17А и ИЛ-23 показали большую эффективность у пациентов с псориазом с поражением ладоней и подошв по сравнению с блокаторами других иммунопатогенетически значимых молекул. Так, в исследовании GESTURE секукинумаб, моноклональное антитело против ИЛ-17А, продемонстрировал эффективность у пациентов с ладонно-подошвенным псориазом. В рандомизированном контролируемом исследовании III фазы при лечении секукинумабом в дозе 300 мг 33,3 % пациентов и при лечении секукинумабом в дозе 150 мг 22,1 % пациентов достигли полного или почти полного регресса высыпаний на ладонях и подошвах [13].

Исследование G-PLUS, закончившееся в 2023 году — первое клиническое исследование, в котором оценивалось биологическое лечение не пустулезного ладонно-подошвенного псориаза. На 3 фазе клинического исследования G-PLUS применение гуселькумаба продемонстрировало незначимую разницу в достижении ≥ 75 % улучшения площади и индекса тяжести ладонно-подошвенного псориаза (PPASI 75) по сравнению с плацебо [14].

Еще одно клиническое исследование показало, что апремиласт, пероральный ингибитор фосфодиэстеразы, не приводил к существенному улучшению индекса PASI [15].

Рисанкизумаб является ингибитором ИЛ-23, воздействующим на субъединицу p19 с высокой аффинностью и специфичностью для лечения псориаза средней и тяжелой степени, псориатического артрита и болезни

Крона. В ранних исследованиях Рисанкизумаб уже продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность в трудно поддающихся лечению областях, таких как псориатическое поражение ногтей пластин и кожи головы [16].

Последнее исследование IMMprint (NCT04713592) представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование фазы IIIb в параллельных группах под контролем плацебо для оценки безопасности и эффективности рисанкизумаба в дозе 150 мг у взрослых больных с бляшечным псориазом средней и тяжелой степени с непуштулезным поражением ладоней и подошв. Период лечения включал двойной слепой период (в первые 16-й недель), в котором пациенты были рандомизированы (1:1) для получения или рисанкизумаба в дозе 150 мг однократно или плацебо.

Из 174 пациентов, включенных в исследование IMMprint, 87 были рандомизированы для получения рисанкизумаба, а остальные 87 получали плацебо в первые 16 недель. Доля пациентов, достигших уровня IGA 0/1 со снижением по крайней мере на 2 балла по сравнению с исходным уровнем, была значительно выше у пациентов, получавших рисанкизумаб, чем у пациентов, получавших плацебо (33,3 % против 16,1 %), что соответствовало первичной конечной точке исследования. Частота ответов увеличилась к 52 неделе у пациентов, продолжающих лечение рисанкизумабом. Доля пациентов, достигших PASI 75 на 16 неделе, была значительно выше в группе рисанкизумаба по сравнению с группой плацебо (42,5 % против 14,9 %). Более высокий процент пациентов в группе рисанкизумаба достиг PASI 90 на 16 неделе по сравнению с группой плацебо (27,6 % против 5,7 %). Таким образом, исследование соответствовало всем ранжированным вторичным конечным точкам эффективности, демонстрируя, что лечение рисанкизумабом достигло значительно большего улучшения по сравнению с плацебо.

В первые 16 недель исследования IMMprint доля пациентов с любым нежелательными явлениями составила 29,1 % в группе рисанкизумаба и 23,0 % в группе плацебо. У 5 (5,8 %) пациентов были зарегистрированы серьезные нежелательные явления. В группе рисанкизумаба был один пациент с серьезным неблагоприятным сердечно-сосудистым событием. В группе плацебо не было зарегистрировано ни одного серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события.

В период дальнейшего наблюдения доля пациентов с любым нежелательными явлениями составила 49,4 % в группе рисанкизумаба и 35,8 % в группе плацебо. В общей сложности 9 пациентов сообщили о серьезных нежелательных явлениях в группе рисанкизумаба. Считалось, что у двух больных, нестабильная стенокардия и боль в груди, вполне вероятно могут быть связаны с приемом препарата. Оба пациента имели множественные сердечно-сосудистые факторы риска. Двое пациентов с ранее существовавшей ишемической болезнью сердца прекратили прием рисанкизумаба из-за обострения хронической обструктивной болезни легких и нестабильной стенокардии. Один случай дыхательной недостаточности совпал с пневмонией, вызванной COVID-19,



у пациента. У больного с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки возникло желудочно-кишечное кровотечение. В группе плацебо не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Один пациент с инфарктом миокарда умер в период наблюдения более чем через 140 дней после приема последней дозы рисанкизумаба. Это тот же пациент, который сообщил об инфаркте миокарда в начальном периоде. У этого пациента были основные факторы риска, включая возраст, гипертонию и 36-летний стаж курения. В группе плацебо летальных исходов не было. COVID-19 был наиболее часто сообщаемым нежелательным явлением, возникшим у 13,6 % пациентов в группе рисанкизумаба и у 8,6 % пациентов в группе плацебо.

Поскольку ладонно-подошвенный псориаз является хроническим заболеванием, требующим пожизненного лечения, а исследование IMMprint длилось всего 52 недели, необходимы более долгосрочные исследования для оценки безопасности и эффективности рисанкизумаба у таких пациентов.

В целом исследование IMMprint демонстрирует эффективность и переносимость рисанкизумаба при лечении ладонно-подошвенного псориаза. И подтверждает, что возможно использование рисанкизумаба в качестве эффективного варианта лечения таких пациентов при адекватной безопасности.

6. РАДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ, ОЦЕНИВАЮЩЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ СХОДСТВО SB17 (ПРЕДЛАГАЕМОГО БИОАНАЛОГА УСТЕКИНУМАБА) С ЭТАЛОННЫМ УСТЕКИНУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С БЛЯШЕЧНЫМ ПСОРИАЗОМ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ [17]

Это исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы, проведенное в период с июля 2021 года по ноябрь 2022 года (NCT04967508). Все пациенты были рандомизированы (1:1) для получения либо подкожной инъекции 45 мг SB17 (Samsung Bioepis Co, Ltd), либо устекинумаба на неделю 0, 4, а затем каждые 12 недель до 40 недели исследования. 249 больных получали SB17 и 254 — устекинумаб. Кривая времени-ответа первичного результата эффективности с точки зрения процентного изменения PASI от исходного уровня в течение основного периода была почти идентичной между SB17 и устекинумаба за первые 28 недель исследования.

Вторичные конечные точки эффективности PASI50, PASI75, PASI90, PASI100, ответ PGA 0 или 1 и DLQI на 12 и 28 неделе были сопоставимы между SB17 и устекинумабом.

В целом профиль безопасности SB17 и устекинумабом был сопоставим. Общая совокупная заболеваемость нежелательными явлениями в течение основного периода составила 48,2 % для SB17 и 48,8 % для устекинумаба. Наиболее часто сообщалось о назофарингите, COVID-19 и инфекция верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные явления возникли у 6 субъектов (2,4 %) в группе SB17 и у 3 субъектов (1,2 %) в группе устекинумаба. Около половины серьезных событий в группе

лечения SB17 были вызваны травмой и был 1 случай сердечно-сосудистого события (острый инфаркт миокарда), однако ни одно из серьезных событий не было расценено исследователем как связанное с лечением. Смертельных случаев не было.

Таким образом, в результате первых 28 недель наблюдения показано, что SB17, биоаналог устекинумаба, имеет аналогичную эффективность и сопоставимую безопасность и фармакокинетику с эталонным устекинумабом, а также более низкую иммуногенность до 28-й недели у пациентов с псориазом от умеренной до тяжелой степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на широкую доступность уже имеющихся на рынке современных таргетных препаратов для лечения псориаза, всегда существует потребность в новых методах лечения, позволяющих адаптировать терапевтический подход на основе клинических особенностей пациента и сопутствующих заболеваний, особенно для достижения длительного терапевтического ответа. Таким образом, необходимы новые стратегии лечения, чтобы реализовывать персонализированный подход к каждому пациенту. Проводимые за последние годы клинические испытания дают дополнительные доказательства, подтверждающие, что разрабатываемые препараты расширяют наши возможности в помощи больным тяжелыми и упорными к лечению формами псориаза и имеют высокую эффективность и безопасность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыбалкин С.Б., Агейкин А.В., Агейкина К.А. Особенности выбора генно-инженерных биологических препаратов для лечения псориаза // Эффективная фармакотерапия. 2023. Т. 19, No. 19. С. 64–68. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-19-64-68.
2. Шатохина Е.А., Егошина И.Г., Бридан-Ростовская А.С. и др. Фармакогенетика псориаза: предикторы эффективности антицитокиновой генно-инженерной биологической терапии // Российский Аллергологический Журнал. 2024. Т. 21, No. 1. С. 167–176. DOI: 10.36691/RJA16929.
3. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика : утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 No. 232-ст. URL: https://www.consultant.ru/law/podborki/nacionalnyj_standart_nadlezhaschaya_klinicheskaya_praktika/.
4. ГОСТ Р ИСО 14155-2022. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические исследования медицинских изделий, проводимые с участием человека в качестве субъекта. Надлежащая клиническая практика : утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 15.11.2022 No. 1289-ст. URL: https://www.consultant.ru/law/podborki/nacionalnyj_standart_nadlezhaschaya_klinicheskaya_praktika/.
5. Mondal H., Mondal S. A Brief Review on Good Clinical Practice and its Training Methods // Indian Dermatol Online J. 2024. Vol. 15, No. 3. P. 377–382. DOI: 10.4103/idoj.idoj_603_23. PMID: 38845645.
6. Gebauer K., Spelman L., Yamauchi P.S. et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis of the scalp: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3b study // J. Am. Acad. Dermatol. 2024. Vol. 91, No. 1. P. 91–99. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.03.025. PMID: 38554938.
7. Man X., Zaharieva K., Pulka G. et al. A randomized phase III study to compare efficacy and safety of BAT2206 (proposed ustekinumab biosimilar) with reference ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. 2024. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.10.104. PMID: 39592058.
8. Ferris L.K., Bagel J., Huang Y.H. et al. FRONTIER-2: A phase 2b, long-term extension, dose-ranging study of oral JNJ-77242113 for the treatment



of moderate-to-severe plaque psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2024. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.10.076. PMID: 39549848.

9. Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2021. Vol. 22, No. 2. P. 173–192. DOI: 10.1007/s40257-020-00578-0. PMID: 33301128.

10. Komine M., Kim H., Yi J. et al. A discrete choice experiment on oral and injection treatment preferences among moderate-to-severe psoriasis patients in Japan // *J. Dermatol.* 2023. Vol. 50, No. 6. P. 766–777. DOI: 10.1111/1346-8138.16746. PMID: 36808765.

11. Yan K., Li F., Bi X. et al. Efficacy and safety of vunakizumab in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2025. Vol. 92, No. 1. P. 92–99. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.09.031. PMID: 39332633.

12. Lebwahl M., Bukhalo M., Stein Gold L. et al. A randomized phase 3b study evaluating the safety and efficacy of risankizumab in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis with non-pustular palmoplantar involvement // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2024. Vol. 91, No. 6. P. 1150–1157. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.07.1521. PMID: 39208985.

13. Gottlieb A., Sullivan J., van Doorn M. et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 76, No. 1. P. 70–80. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.07.058. PMID: 27707593.

14. Passeron T., Carrascosa J.M., Warren R.B. et al. A Phase IIIb, Multicentre, Interventional, Randomised, Placebo-Controlled Clinical Trial Investigating the Efficacy and Safety of Guselkumab for the Treatment of Nonpustular Palmoplantar Psoriasis (G-PLUS) // *Dermatologic Therapy.* 2023. 14 p. DOI: 10.1155/2023/9967747.

15. Bissonnette R., Haydey R., Rosoph L.A. et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018. Vol. 32, No. 3. P. 403–410. DOI: 10.1111/jdv.14647. PMID: 29055155.

16. Megna M., Cinelli E., Gallo L. et al. Risankizumab in real life: preliminary results of efficacy and safety in psoriasis during a 16-week period // *Arch. Dermatol. Res.* 2022. Vol. 314, No. 6. P. 619–623. DOI: 10.1007/s00403-021-02200-7. PMID: 33609180.

17. Feldman S.R., Narbutt J., Girolomoni G. et al. A randomized, double-blind, phase III study assessing clinical similarity of SB17 (proposed ustekinumab biosimilar) to reference ustekinumab in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2024. Vol. 91, No. 3. P. 440–447. DOI: 10.1016/j.jaad.2024.04.045. PMID: 38685404.

18. Langley R.G., Feldman S.R., Nyirady J. et al. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials // *J. Dermatolog. Treat.* 2015. Vol. 26, No. 1. P. 23–31. DOI: 10.3109/09546634.2013.865009. PMID: 24354461.



Состояние микробиоты кишечника и кожи у больных псориазом на фоне лечения ингибитором ИЛ-17А — наталимабом

У.А. Таджибаев, Э.А. Баткаев

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Псориаз (Пс) — одно из наиболее распространённых аутоиммунных заболеваний кожи мультифакториальной природы. Имеются доказательства того, что патологическое состояние микробиоты посредством различных путей и механизмов участвует в патогенезе Пс и формирует хронизацию патологического процесса, провоцируя рецидивы. Применение в н.вр. таргетной терапии Пс показало высокую эффективность его, однако накопились данные о нарастании числа случаев неуспеха лечения — «эффект ускользания», причиной которого считается выработка антител к биологическим препаратам. Вместе с тем при этом игнорируется значение других факторов, которые возможно способствуют формированию «эффекта ускользания». А именно, не учитываются наличие у больных псориазом множества коморбидных состояний, в том числе патологии микробиоциноза кожи, кишечника и др.

Целью исследования является проспективное изучение особенностей влияния таргетной терапии ингибитором ИЛ-17А наталимабом на состояние микрофлоры кишечника и кожи больных псориазом и значение влияния патологической микробиоты на формирование «эффекта ускользания».

Материалы и методы исследования состоят из двух взаимосвязанных этапов. В первое проспективное наблюдательное исследование, были включены пациенты с псориазом, которым предстоит лечение ГИБП, у которых методом хроматомас-спектрометрии (ХМСМ) определялась микробиота кишечника и кожи до начала лечения.

На втором этапе на фоне лечения ГИБП через 24, 52 недели таргетной терапии Пс наталимабом также методом ХМСМ определялась микробиота кишечника и кожи, что позволило провести сравнение выраженности бактериальной и грибковой колонизации кишечника и кожи при достигнутой ремиссии и при «эффекте ускользания».

В исследовании включены 40 взрослых пациентов с установленным диагнозом бляшечного псориаза среднетяжелого и тяжелого течения, находившиеся на лечении в период с 2021г в стационаре областного дерматовенерологического центра г. Хунджанд Республики Таджикистан.

Наблюдаемые пациенты рандомизировались в 2 группы:

— Группа 1(основная): (n=30) получал наталимаб в дозе 120 мг в виде подкожной инъекции один раз в неделю 0,1 и 2 и далее 1 раз в 4 недели в течение 52 недель.

— Группа 2: пациенты контрольной группы (10 человека) получали стандартную базисную терапию.

До начала лечения и далее на 12,28,52 неделях исследования у пациентов оценивались эффективность терапии (согласно достижению/недостижению PASI75, PASI90, PASI 100) и состояние микробиоты кишечника и кожи методом Хромато-масс-спектрометрическое (ХМСМ).

Результаты. Метод ХМСМ позволил подтвердить данные наших предыдущих исследований [4, 15] о наличии у наблюдаемых больных Пс (n=40) до начала лечения патологического микробиоциноза кишечника, кожи и связанной с этим бактериальной эндотоксинеми.

Полный регресс клинических проявлений Пс при лечении наталимабом наступил на 52-й неделе у пациентов 1-й гр. основной. Что подтверждено достоверно ($p < 0,01$) большей частотой достижения на 52 неделе PASI90 в 75,0 % (n = 22) и PASI100 в 25,0 % (n=8). Вместе с тем у части пациентов 1-й группы основной 20 % (n = 6) наблюдалось «ускользание терапевтического эффекта». Методом ХМСМ у этих пациентов установлено сохранение патологического микробиоциноза тонкого кишечника, кожи и бактериальной эндотоксинеми. При этом также выявлена прямая корреляция ($p < 0,5$) между повышением уровня условно-патогенной микробиоты в тонком кишечнике и коже.

Выводы. 1. Терапия наталимабом бляшечного псориаза средней-тяжести позволила получить к 52 неделе у большинства больных выраженный терапевтический эффект с высокой достоверностью ($p < 0,01$), достижением PASI90 в 75,0 %, PASI 100 в 25,0 %. 2. У наблюдаемых больных бляшечным псориазом методом ХМСМ установлен исходный патологический микробиоциноз в тонком кишечнике, коже и выраженная бактериальная эндотоксинеми, которые у большинства больных купировались на фоне терапии наталимабом. 3. При терапии наталимабом средне-тяжелых форм бляшечного псориаза на 36 и 52 неделях лечения у 6-и (20 %) больных из 30-и было зарегистрировано «ускользание терапевтического эффекта», сопровождающийся сохранением патологического микробиоциноза в тонком кишечнике, коже и выраженной эндотоксимией.



4. «Ускользание терапевтического эффекта» у части больных Пс на фоне применения генно-инженерного биологического препарата — нетакимаб можно связать с сохранением у них патологического микробиоценоза в тонком кишечнике, коже и выраженной эндотоксимией.

Ключевые слова: псориаз бляшечный, патологический микробиоценоза в тонком кишечнике, коже, ингибитор ИЛ-17А, нетакимаб, «ускользание терапевтического эффекта».

ABSTRACT

The state of intestinal and skin microbiota in patients with psoriasis during treatment with the IL-17A inhibitor netakimab

U.A. Tadzhibaev, E.A. Batkaev

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract. Psoriasis (Ps) is one of the most common autoimmune skin diseases of multifactorial nature. There is evidence that the pathological state of the microbiota through various pathways and mechanisms participates in the pathogenesis of Ps and forms the chronization of the pathological process, provoking relapses. The use of targeted therapy for Ps has shown its high efficiency, but data have accumulated on the increasing number of cases of treatment failure — the «escape effect», the cause of which is considered to be the production of antibodies to biological drugs. At the same time, the importance of other factors that may contribute to the formation of the «escape effect» is ignored. Namely, the presence of multiple comorbid conditions in patients with psoriasis, including pathologies of the skin microbiocenosis, intestines, etc., is not taken into account. The aim of the study is a prospective study of the effects of targeted therapy with the IL-17A inhibitor netakimab on the state of the intestinal and skin microflora of patients with psoriasis and the significance of the influence of pathological microbiota on the formation of the «escape effect».

The materials and methods of the study consist of two interrelated stages. The first prospective observational study included patients with psoriasis who were to be treated with GIBP, in whom the intestinal and skin microbiota was determined by the chromatograph mass spectrometry (CMMS) method before the start of treatment.

At the second stage, against the background of GIBP treatment after 24, 52 weeks of targeted therapy with Ps netakimab, the intestinal and skin microbiota was also determined by the CMMS method, which made it possible to compare the severity of bacterial and fungal colonization of the intestine and skin with achieved remission and with the «escape effect».

The study included 40 adult patients with an established diagnosis of moderate to severe plaque psoriasis, who were treated in the period from 2021 in the hospital of the regional dermatovenerology center of the city of Khunjand, Republic of Tajikistan.

The observed patients were randomized into 2 groups:

— Group 1 (main): (n=30) received netakimab at a dose of 120 mg as a subcutaneous injection once every 0.1 and 2 weeks and then once every 4 weeks for 52 weeks.

— Group 2: patients in the control group (10 people) received standard basic therapy.

Before the start of treatment and then at 12, 28, 52 weeks of the study, the effectiveness of therapy (according to the achievement/failure to achieve PASI75, PASI90, PASI 100) and the state of the intestinal and skin microbiota were assessed using Chromatography-Mass Spectrometry (ChMSM).

Results. The CMMS method confirmed the data of our previous studies [give a link] on the presence of pathological intestinal and skin microbiocenosis and associated bacterial endotoxemia in the observed Ps patients (n=40) before the start of treatment. Complete regression of clinical manifestations of Ps during treatment with netakimab occurred at week 52 in patients of the 1st main group. This was confirmed by a significantly ($p<0.01$) higher frequency of achieving PASI90 at week 52 in 75.0 % (n=22) and PASI100 in 25.0 % (n=8). At the same time, some patients of the 1st main group (20 % (n=6)) experienced «escape of the therapeutic effect». The CMCM method revealed the preservation of pathological microbiocenosis of the small intestine, skin and bacterial endotoxemia in these patients. At the same time, a direct correlation ($p=0.5$) was also found between the increase in the level of opportunistic microbiota in the small intestine and skin.

Conclusions. 1. Netakimab therapy of moderate plaque psoriasis allowed to obtain a pronounced therapeutic effect by 52 weeks in most patients with high reliability ($p<0.01$), achieving PASI90 in 75.0 %, PASI 100 in 25.0 %. 2. In the observed patients with plaque psoriasis, the CMCM method established the initial pathological microbiocenosis in the small intestine, skin and severe bacterial endotoxemia, which in most patients were relieved by netakimab therapy. 3. During netakimab therapy of moderate plaque psoriasis, at 36 and 52 weeks of treatment, «escape of the therapeutic effect» was registered in 6 (20 %) patients out of 30, accompanied by the preservation of pathological microbiocenosis in the small intestine, skin and severe endotoxemia. 4. «Evasion of the therapeutic effect» in some patients with Ps against the background of the use of the genetically engineered biological drug — netakimab can be associated with the preservation of pathological microbiocenosis in their small intestine, skin and severe endotoxemia.

Key words: plaque psoriasis, pathological microbiocenosis in the small intestine, skin, IL-17A inhibitor, netakimab, «evasion of the therapeutic effect».



Псориаз (Пс) представляет собой хроническое иммунологически опосредованное воспалительное заболевание кожи с наследственной предрасположенностью, которое проявляется неконтролируемым ростом кератиноцитов и патологией их дифференцировки. Пс характеризуется множеством клинических форм с частым поражением не только кожи, но суставов и внутренних органов. Наиболее распространённым типом Пс является бляшечный псориаз.

В патогенезе Пс установлена решающая роль генетических и экзогенных факторов, активирующих дендритные клетки с высвобождением цитокинов, таких как TNF- α , IL-17, IL-6 и IL-1 β , что приводит к опосредованному Т-клетками воспалению, активации кератиноцитов и чрезмерной их пролиферации, в результате чего появляются на коже папулы и эритематосквамозные бляшки, характерные для псориаза [25]. Воспаление при этом вовлекается не только кожа, но и опорно-двигательный аппарат, а также различные органы с коморбидными проявлениями [2].

Среди множества разнообразных факторов, запускающих иммуно-патологические реакции важное место занимает бактериальная инфекция [1, 2, 7]. По данным литературных источников при псориазе зачастую возникает нарушение микробного пейзажа кожи с преобладание в нем условно-патогенной флоры, преимущественно стрепто-стафилококковой и др., выступающей, по-видимому, как суперантигены [14, 20, 23, 24]. Установлено, что наряду с изменениями в эпидермисе, соединительной ткани, нарушениях в микроциркуляторном русле кожи наблюдаются характерные изменения со стороны органов желудочно-кишечного тракта и компонентов иммунной системы [8, 9]. Отмечено при этом, что поражение верхних отделов пищеварительного тракта сопровождается изменением состава его микрофлоры и нарушением проницаемости кишечных стенок для бактериальных эндотоксинов, формирующих эндотоксинемию [18].

Установлено, что выраженность патологии со стороны желудочно-кишечного тракта коррелируется с активностью псориаза и это рассматривается как «псориагическая гастроинтестинапатия» [2, 13, 14]. Степень влияния микробиоты кишечника на регуляцию функции иммунной системы в патогенезе многих хронических многофакторных заболеваний, включая псориаз, сопровождающиеся дисбиозом кишечника, кожи и эндотоксимией, зависит от выраженности этих патологических процессов.

»» МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

Микробиота кишечника (бактерии, вирусы и эукариотические виды) представлена триллионами микроорганизмов, общая масса которых составляет более 3-х килограмм, колонизируют желудочно-кишечный тракт и участвуют во многих местных и системных процессах. Микробиота кишечника человека сложна и разнообразна, в которой преобладают бактерии, более 99%. Комменсальные бактерии, особенно бактерии в кишечнике, способствуют поддержанию здоровой иммунной системы. Они играют важнейшую роль в усвоении питательных ве-

ществ, предотвращении проникновения патогенов и регуляции иммунной системы [20, 26]. Снижение относительной численности нормомикробиоты и увеличение количества патогенных бактерий могут нарушить гомеостаз состава микробиоты и экосистемы кишечника, что, в свою очередь, окажет унетущее влияние на иммунную систему и будет способствовать развитию хронических воспалительных заболеваний» [6, 10, 20].

Иммунные компоненты: субпопуляции Т-клеток, нейтрофилы, естественные киллерные лимфоциты и макрофаги слизистой оболочки кишечника хозяина чувствительны к микробному составу. Продукты ферментации пищевых волокон (короткоцепочечные жирные кислоты — пропионат, ацетат и бутират), воспроизводимой кишечного микробиотой в норме формируют потенциал, снижающий выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, тем самым подавляя воспалительные функции Т-клеток [30].

В то время как дисбактериоз кишечника, развивающийся в следствие потери полезного микробного состава и роста на этом фоне патогенных микробов, может оказывать прямое негативное влияние на иммунные клетки кишечника.

Согласно проведенным исследованиям установлено, что дисбактериоз кишечника может способствовать формированию иммуно-патологических реакций при псориазе. Так, установлено, что динамика микробиоты коррелируется с уровнем маркеров, в частности, рецептором IL-2, связанных с воспалением при псориазе, который демонстрировал положительную связь с *Phascolarctobacterium* и отрицательную связь с *Dialister*. В связи с этим предлагается использовать соотношение показателей содержания *Phascolarctobacterium* и *Dialister* в качестве предикторов активности псориаза [31].

Многочисленные исследования выявили связь функционального состояния желудочно-кишечного тракта с гомеостазом кожи, при этом установлено, что как состав, так и функция кишечной микробиоты нарушаются у пациентов с псориазом [7, 26]. Кишечник и кожа являются динамичными и богатыми нейроэндокринными органами с разнообразной микробиотой. Они поддерживают внутренний баланс организма с помощью соответствующих физических и химических барьеров, а также полезных симбиотических микробных сообществ. [20]. Дисбактериоз кишечника усугубляет патогенез псориазоподобного фенотипа за счет изменений в метаболизме жирных кислот [40]. Хотя механизмы взаимодействия между микробиотой кишечника и здоровьем кожи до конца не изучены, много имеется неясного, поэтому большое количество исследований посвящается изучению того, как микробиота кишечника, основанная на оси «кишечник — кожа», влияет на развитие хронических воспалительных заболеваний, таких как псориаз и акне [19]. (Olejniczak-Staruch et al., 2021; Wang and Chi, 2021).

»» МИКРОБИОЦЕНОЗ ЗДОРОВОЙ КОЖИ

Нормальная микрофлора человека является совокупностью микробных биоценозов, занимающих опре-



деленный биотоп и, в зависимости от его локализации, имеющих определённый микробный состав. Микробиоценоз кожи — составляющее звено микробиоценоза человека. В свою очередь состав микробиоценоза кожи в значительной степени варьируется в зависимости от расположения участка кожи и прочих показателей, таких как устойчивость иммунитета, наличие воспалительных проявлений на коже, общее состояние организма. Состав и видовой состав нормальной микрофлоры служит достоверным показателем здоровья организма, меняясь в зависимости от наличия заболеваний и патологических состояний и являясь критерием оценки адекватности механизмов противомикробной защиты.

Таким образом, микрофлору понимают, как открытый биоценоз микроорганизмов, встречающийся у здоровых людей, а биоценоз — совокупность разных видов, сосуществующих в одном месте в одно время [14, 20].

Все многообразие представителей биоценоза конкретного биотопа имеет строгую классификацию, производимую по принципу частоты встречаемости микроорганизмов на коже макроорганизма. Выделяют облигатную и факультативную микрофлору. Другая классификация подразделяет все микроорганизмы на постоянные (аутохтонные) и временные (аллохтонные), среди последних выделяют добавочную и случайную микрофлору. Основную роль в гомеостазе микробиоценоза играет постоянная микрофлора.

Видовой состав микробиоценоза здоровой кожи состоит из множества микроорганизмов — стафилококков, бацилл, микобактерий, стрептококков, дрожжеподобных грибов. Их количество и соотношение зависит от возраста, состояния и активности сальных и потовых желез, реактивности организма, состояния иммунной системы [22]. Наиболее часто встречающимися микроорганизмами, разумеется, являются стафилококки.

Изучение стафилококков, выделенных с поверхности кожи человека, показало наличие около двух десятков видов этого микроорганизма, причем разные виды ассоциируются с разными частями тела, что связано не только с вышеперечисленными факторами (возраст, состояние сальных и потовых желез, реактивность организма, состояние иммунной системы), но и с их устойчивостью к свету, влажности, выделениям тела.

Помимо стафилококков микрофлору кожи здорового человека формируют микроорганизмы *Micrococcus*, *Corynebacterium*, бактерии *Bacillus*, дрожжеподобные грибы *Candida*, *Malassezia* [28].

В микробиологии сегодняшнего дня все острее встает вопрос перехода от традиционного представления о микроорганизмах, как отдельных одноклеточных, к представлению о микробных сообществах, как саморегулирующихся целостных структурах.

Считается, что восприятие микроорганизмами изменений внешней среды и реакция на эти изменения происходит лишь при достижении бактериальной культурой определенной пороговой численности.

К числу подобных изменений, происходящих после достижения некоторой концентрации микроорганизмов, помимо прочих, относят:

- Стимуляцию роста у стрептококков и ряда других организмов;
- Синтез экзоферментов и других факторов вирулентности у *Staphylococcus aureus*;
- Формирование биопленок у многих микроорганизмов и др.
- Продукция эндотоксинов.

Эндотоксины — бактериальные токсические вещества, которые представляют собой структурные компоненты определённых бактерий и высвобождаются только при лизисе (распаде) бактериальной клетки. Это отличает эндотоксины от экзотоксинов, растворимых соединений, секретлируемых живой бактериальной клеткой.

Эндотоксин (ЭТ) представляет собой липополисахарид (ЛПС), являющийся облигатным компонентом наружной мембраны всех грамотрицательных бактерий. Эндотоксин высвобождается в просвет кишечника в результате самообновления клеточного пула сапрофитной микрофлоры и/или насильственного разрушения в результате антибактериальной терапии, пищевых отравлений, дисбактериозов, кишечных токсикоинфекций и др. (Википедия).

Концепции патогенеза псориаза, построенные на изучении состояния нарушенного микробиоза кожи и кишечника не отвергаются и в настоящее время продолжают рассматриваться и активно обсуждаться

Изучение коморбидных состояний при Пс выявило частые поражение верхних отделов пищеварительного тракта, нарушение состояния его микрофлоры и повышенной проницаемости кишечных стенок, коррелирующее с активностью псориатического процесса и длительностью заболевания. Такое научное направление получило название «псориатической гастроинтестинальной патологии» [2, 11, 12].

Во многих исследованиях сообщается о связи начала проявлений псориаза с хроническим или острым инфекционным процессом, частыми причинами, которых являются стрептококки и нередко, на фоне тонзиллита или фарингита [15, 18, 20]. Исследования последних лет выявили у больных Пс также связь между функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта и гомеостазом кожи, между кишечной микробиотой и иммунной системой [6, 11, 17]. В месте с тем отмечают трудности бактериологической идентификации (микроскопия, посева, ПЦР и др.) стрептококков и других бактериальных факторов, участвующих в формировании иммунопатологической реакции при Пс [5, 6].

Это свидетельствует о необходимости внедрения более чувствительных лабораторных методов бактериологической диагностики.

Рост заболеваемости в последние десятилетия Пс может быть связан с увеличением частоты воспалительных заболеваний кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона. Так, в нескольких исследованиях наблюдали повышенную распространенность болезни Крона среди пациентов с Пс и наоборот [24].

С учетом вышеизложенного актуальным является продолжение исследований по определению роли в патогенезе Пс бактериальной эндотоксинемии и значении ее купировании для терапии данного заболевания [4, 15].



Методы оценки микробиоты кишечника и кожи при псориазе

Применяемые в настоящее время в дерматологии методы диагностики инфекционных агентов и нарушений микробиоценоза кожи, слизистых имеют определенные ограничения и недостатки. Так, существенным недостатком бактериологического исследования, помимо длительности (5–7 дней культивирования биообразца), является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе, прежде всего — анаэробов, а иммуно-серологический метод является непрямым — определяется не возбудитель, а иммунный ответ на него, который может иметь индивидуальные вариации. Молекулярно-биологические методы, такие как ПЦР-диагностика, гибридизация РНК и ДНК, при несомненных преимуществах — прямое определение возбудителя, высокие специфичность и чувствительность, универсальность, скорость, возможность диагностики хронических и патентных инфекций — имеют такие серьезные недостатки, как частые ложноположительные результаты и невозможность адекватной количественной оценки [29], оценка большого спектра микроорганизмов методом ПЦР имеет высокую стоимость. В связи с этим для оценки роли в патогенезе псориаза ассоциации со стрептококковой инфекцией необходим более чувствительные и доступные диагностические технологии. Таким, с нашей точки, методом является хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров (ХМСМ).

Метод ХМСМ — детектирования микроорганизмов по видоспецифичным высшим жирным кислотам (ЖК) клеточной стенки сходен с генетическим анализом (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК. Для реализации метода используется хромато-масс-спектрометрия с мультиионным селективным детектированием структурных ЖК — маркеров микроорганизмов (метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров -ХМСМ)[8, 9].

ХМСМ позволяет детектировать в исследуемых образцах кожи, мазка со слизистых, в крови стабильные маркеры — компоненты микробной клетки — широкого спектра микроорганизмов собственной (нормальной или условно-патогенной) и патогенной микробиоты человека. Метод является высокочувствительным, экспрессным (требуется всего 2,5 часа на полный цикл исследования с момента поступления биообразца в лабораторию), универсальным, экономичным и имеет широкие диагностические возможности. Он легко поддается стандартизации, для его реализации используются доступные любым лабораториям химические реактивы и методики пробоподготовки. Метод автоматизирован и обеспечивает одновременного детектирования 57 микроорганизмов по составу ЖК, стеринов и спиртов из соскобов кожи, «кожного сала» и других мазков из горла, из крови биосред при различных кожных заболеваниях [8, 9, 10].

Это практически все клинически значимые микроорганизмы — симбионты человека. По сравнению с традиционными методами бактериологического исследования использование дифференциации микроорганизмов с помощью ХМСМ позволяет значительно сократить время и стоимость исследования, минуя стадии повторных пересевов первичных колоний и тестовых ферментаций, которые особенно сложны и трудоемки для анаэробов. Метод позволяет выявлять и количественно определять состав микробного сообщества, микрoэкологические нарушения на коже, в крови, на слизистых при кожных заболеваниях [11].

Метод ХМСМ позволяет получить информацию о микробиоте не только кожи, но и кишечной стенки, с участием которой проходят реальные физиологические или патофизиологические процессы при кожных заболеваниях, в том числе — определяется продукция химических веществ, имеющих «мишенью» клетки кожи: известно, что для получения такой информации достаточно анализа микробных маркеров в крови пациентов, поскольку показано, что их состав адекватен составу пристеночной микробиоты тощей кишки [11].

Таким образом, хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров является перспективным методом для оценки состава микрофлоры и изменений при патологических состояниях в дерматологии и для определения клинической эффективности лечения.

Показанием к применению в дерматологии ХМСМ метода является:

1. Определение общего микрoэкологического статуса кожи, тонкого кишечника, мазков из горла, его отклонений от гомеостаза (от нормы).
2. Установление или уточнение этиопатогенеза инфекционно-воспалительного процесса при различных дерматологических заболеваниях, что важно для практики.
3. Формирование междисциплинарного подхода к ведению пациентов с кожными заболеваниями, поскольку ХМСМ может быть использован для анализа микробной этиологии сопутствующих заболеваний других органов при дерматитах (желудочно-кишечного тракта, носоглотки).

Противопоказаний к применению метода ХМСМ нет.

Концепции патогенеза псориаза, построенные на изучении состояния нарушенного микробиоза кожи и кишечника не отвергаются и в настоящее время продолжают рассматриваться и активно обсуждаться

Изучение коморбидных состояний при Пс выявило частые поражение верхних отделов пищеварительного тракта, нарушение состояния его микрофлоры и повышенной проницаемости кишечных стенок, коррелирующее с активностью псориатического процесса и длительностью заболевания. Такое научное направление получило название «псориатической гастроинтестинальной» [2, 12, 13].

В патогенезе Пс установлена решающая роль генетических и экзогенных факторов, активирующих дендритные клетки с высвобождением цитокинов, таких как TNF- α , IL-17, IL-6 и IL-1 β , что приводит к опосредованному Т-клетками воспалению, активации кератиноцитов



и чрезмерной пролиферации, в результате чего формируются на коже высыпания: папулы и эритематосквамозные бляшки, характерные для псориаза [25, 27].

Важным фактором, контролирующим и регулирующим микробиоциноз кишечника и кожи человека является иммунная система. Многие цитокины, такие как TNF, интерлейкин-17 (IL-17) и TN-17 регулируют распространенность поверхностной колонизации микроорганизмами, в том числе ВПЧ, бактериями и грибами и играют важную роль в защите от инфекций. Тревожными являются результаты последних исследований, показавших высокую распространенность ДНК ВПЧ в псориазической коже и повышенный уровень антител к ВПЧ5 у пациентов с псориазом с риском развития злокачественных лимфом. Отмечается, что TNF- α способствует уничтожению клеток, инфицированных цитомегаловирусом (ЦМВ) и вирусом папилломы человека (ВПЧ). Кроме того, недавние исследования показали высокую распространенность ДНК ВПЧ в псориазической коже и повышенный уровень антител к ВПЧ5 у пациентов с псориазом.

Сообщалось о нескольких случаях, когда ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и ВПЧ-инфекция осложняли терапию антагонистами ФНО- α . В связи с этим в исследованиях последних лет обращается внимание на то, что современные подходы терапии Пс с использованием биологических препаратов — антагонистов к выше указанным цитокинам (TNF- α и TN-17, IL-17 и др.), с одной стороны регулируют распространенность поверхностной колонизации микроорганизмами, в том числе ВПЧ, бактериями и грибами, выполняющие важную роль в защите от инфекций, с другой стороны в тоже время являются ключевыми патогенитическими факторами псориаза и др. воспалительных заболеваний.

Крупномасштабные клинические испытания и наблюдения, показывают, что данные антицитокиновые препараты могут повышать восприимчивость к инфекциям. Большинство исследований установлено, что под их влиянием возможна вероятность реактивации туберкулеза и других облигатных хронических инфекционных заболеваний, а также негативное влияние на микробиоту больных. Несмотря на это изучение влияния антагонистов TNF- α и других биологических препаратов на реактивацию латентных бактерий и вирусов ограничено. Только в нескольких исследованиях указывается на кратковременное влияние инфликсимаба на реакцию герпесвирусов у больных ревматоидным артритом и болезнью Крона. Отмечается при этом, что активация различные бактерии и грибы, таких как *Staphylococcus aureus*, *Malassezia*, возможно может быть фактором вызывающим обострением псориаза. Подтверждается это перекрестной функцией цитокинов. Так, например, недавних исследованиях показано, что IL-17 необходим для иммунного ответа на распространенный грибок *Candida albicans*, в тоже время этот цитокин является ключевым пусковым иммунным фактором псориаза.

Таким образом, микробиота кишечника и кожи являются важнейшим звеном в регуляции иммунной системы, нарушение их функционирования влекут негативные последствия, вызывая обострение хронических заболе-

ваний. Вместе с тем изучение влияния на микробиоту современных подходов терапии псориаза с широким применением биологических препаратов — антагонистов к цитокинам (TNF- α и TN-17, IL-17 и др.) недостаточно

изучено. В связи с этим актуальным является оценка влияния таргетной терапии на условно-патогенную и патогенную микробиоту кишечника и кожи больных при лечении псориаза, чтобы глубже изучить связи между дисбалансом микроорганизмов и псориазом и оценить методы лечения псориаза с учетом особенности.

Целью данного исследования является проспективное изучение особенностей влияния таргетной терапии ингибитором ИЛ-17А натакимабом на состояние микрофлоры кишечника и кожи больных псориазом и значение влияния патологической микробиоты на формирование «эффекта ускользания».

Материалы и методы исследования состоят из двух взаимосвязанных этапов. В первое проспективное обсервационное исследование, были включены пациенты с псориазом, которым предстоит лечение ГИБП. У данных пациентов методом ХМСМ определялась микробиота кишечника и кожи до начала лечения с целью оценки состояния микробиоты у больных псориазом.

На втором этапе на фоне лечения ГИБП через 28 и 52 недели также методом ХМСМ определялась микробиота кишечника и кожи. Эта часть исследования заключалась в изучении динамического воздействия биопрепарата ГИБП на микроорганизмы у больных псориазом.

Контрольная группа состояла из пациентов с псориазом соответствующего возраста и тяжести заболевания, которые получали стандартную базисную терапию с включением метотрексатом (15 мг в/м 1 раз в неделю течение 12 недель) в сочетании с внутривенными инфузионными растворами (реополиглюкин + эссенциале).

Что позволило провести сравнение распространенности латентной бактериальной и грибковой колонизации кишечника и кожи у пациентов с псориазом, получающих и не получающих таргетную терапию с целью оценки особенности разницы колонизации кишечника и кожи латентными микроорганизмами между пациентами с псориазом, получавшими и не получавшими таргетную терапию.

В исследование включены 40 взрослых пациентов с установленным диагнозом бляшечного псориаза среднетяжелого и тяжелого течения, находившиеся на лечении в период с 2021 г. в стационаре областного дерматовенерологического центра г. Хунджанд Республики Таджикистан.

Диагноз «Псориаз» (L 40 по МКБ-10) устанавливали на основании совокупности клинических признаков: типичная для данного заболевания сыпь, площади поражения (более 30-50 % кожного покрова), а также наличия псориазического анамнеза (длительность заболевания более 1 года, наличие псориаза у родственников). Наследственная отягощенность по псориазу наблюдалась у 20 (50,0 %) пациентов.

Наблюдаемые пациенты рандомизировались в 2 группы:
— Группа 1(основная): пациенты этой группы (30 человек) получали натакимаб в дозе 120 мг в виде под-



кожной инъекции один раз в недели 0,1 и 2 и далее 1 раз в 4 недели в течение первых двенадцати недель лечения (индукция) и затем 1 раз в 4 недели до недели 52.

— Группа 2: пациенты контрольной группы (10 человек) получали стандартную базисную терапию с включением метотрексата (15 мг в/м 1 раз в неделю течение 12 недель) и внутривенно инфузионных растворов (реоплиглюкин + эссенциале).

Оценка исходных демографических и клинических параметров включенных в исследование больных ($n = 40$) показал, что группы были сопоставимы. Возраст пациентов колебался от 20 до 67 лет, средний возраст пациентов составил (медиана) включенных участников $44,3 \pm 7,1$ года в 1-й группе, $45,5 \pm 7,9$ года, 2-й группе (контрольной) $44,5 \pm 8,9$. Медианы роста в группах колебались в пределах 171,5–178,1 см; веса — в пределах 79,5–87,3 кг. При этом не было выявлено статистически значимых различий между группами по всем оцениваемым параметрам.

Сопутствующая соматическая патология определялась у 30 (70 %) пациентов, чаще в виде хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и хронических фокальных инфекций патологии носоглотки, полости рта у 20 (50 %).

Результаты лабораторного обследования пациентов с Пс были в пределах статистической нормы.

До начала лечения и далее на 12, 28, 52 неделях исследования у пациентов оценивались эффективность терапии (согласно достижению/недостижению PASI75, PASI90, PASI 100) и состояние микробиоты кишечника и кожи методом Хромато-масс-спектрометрическое (ХМСМ).

В настоящем исследовании использовался ингибитор ИЛ-17А — натакимаб.

Лекарственная форма препарата: раствор для подкожного введения.

Состав на 1 мл: действующее вещество — моноклональное антитело против интерлейкина-17-60,0 мг. Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат 1,74 мг, трегалозы дигидрат 80 мг, полоксамер (коллифор) 188 0,5 мг, уксусная кислота ледяная до pH 5,0, вода для инъекций до 1,0 мл.

Производитель: ЗАО «БИОКАД», Россия

Срок годности: 2 года.

Упаковка: по 1,0 мл препарата в трехкомпонентные стерильные шприцы из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса. Каждый шприц имел этикетку.

Методика оценки микробиоты кишечника и кожи

Все наблюдаемые пациенты с псориазом обследовались авторским методом Осипова Г.А. — Хромато-масс-спектрометрическое (ХМСМ) исследование микроорганизмов для детектирования микроорганизмов по видоспецифичным высшим жирным кислотам (ЖК) клеточной стенки, который сходен с молекулярно-генетическим анализом. ХМСМ позволяет определить в исследуемых образцах кожи, мазках со слизистых,

в крови стабильные маркеры — компоненты микробной клетки — широкого спектра микроорганизмов собственной (нормальной или условно-патогенной) и патогенной микробиоты человека. 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, 10]. По содержанию маркеров далее, с помощью математических методов производится пересчет и определяется их уровень т.е. количество микробных клеток на грамм биоматериала

Метод является высокочувствительным, экспрессным универсальным, и имеет широкие диагностические возможности. Обследования проводились до начала лечения и далее на 28 и 52 неделях на фоне лечения натакимабом. Технология метода ХМСМ подробно изложена в наших предыдущих исследованиях — [4, 15].

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 (рис. 1).



Рис. 1. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г



Методика оценки влияния селективного ингибитора интерлейкина-17А на клинические проявления и качество жизни больных псориазом.

Оценка влияния селективного ингибитора интерлейкина-17А производилась на основании оценки индексов тяжести Пс: снижения балла по индексу PASI (75 %, 90 % и 100 %) и достижения значений индекса: PASI75, PASI90, PASI100), относительного изменения баллов BSA, индекса DLQI.

PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — стандартизированный индекс для оценки площади и тяжести псориазных поражений врачом,

sPGA (static Physician Global Assessment) — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом.

Показатель DLQI — дерматологический индекс качества жизни, используется для оценки степени негативного воздействия псориаза на разные аспекты жизни пациента, характеризующие ее качество в целом

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Для количественных данных были рассчитаны средние значения и ошибка средней каждого показателя, использовали корреляционные матрицы коэффициентов парной линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Для каждого значения коэффициента корреляции рассчитывался уровень значимости. В дальнейшем рассмотрении результатов использовали только значимые показатели, коэффициенты корреляции (со стандартным уровнем значимости $p \leq 0,05$, соответствующем 95 % вероятности). Оценку межгрупповых различий проводили с помощью критерия Манна — Уитни, а также медианный критерий для независимых выборок. Для сравнения малых выборок использован точный критерий Фишера. Различие показателей считалось достоверно значимым при величине p меньше 0.05. Вычисления проводили с использованием программно-аналитического комплекса SPSS.

Все больные давали письменное информированное согласие на обследование и лечение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом от 23.12.21 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех включенных в исследование 40 пациентов вульгарным псориазом отмечалось распространенное воспалительное поражение кожных покровов, характеризующиеся наличием эритемато-сквамозных бляшек и папул, симметрично расположенных и местами сливающихся в крупные очаги. Высыпания захватывали более 40–50 % кожного покрова. При граттаже поверхности папул возникала характерная псориазная триада: стеариновое пятно, терминальная пленка, точечное кровотечение (феномен Ауспитца).

Ониходистрофия отмечалась у 10 (30 %) пациентов. Также в 50 % случаев среди наблюдаемых пациентов отмечалось отягощенность семейного анамнеза по псориазу (фото 1).



Фото 1. Бляшечный псориаз (до лечения)

Эффективность предшествующего лечения отмечали только 16 пациента (53,3 %). Остальные 14 (46,7 %), указывали на отсутствие полного клинического выздоровления.

Частота рецидивов у пациентов 1-й группы основной составляла в среднем $3,9 \pm 0,31$ раза в год, 2-й группы контрольной — $3,5 \pm 0,29$.

В ходе скринингового обследования всем пациентам выполнялось обследование для исключения туберкулезной инфекции (выполнены рентгенография органов грудной клетки и диагностический тест на туберкулез) и других хронических инфекционных заболеваний сифилис, (ВИЧ, гепатит В и С).



Результаты теста на беременность также были отрицательными у всех пациенток, имеющих детородный потенциал (прочим тест не проводился).

Исходные характеристики основного заболевания

Для оценки сопоставимости групп пациентов были проанализированы характеристики псориаза, полученные на скрининге по: степени тяжести и распространенности по индексам тяжести псориаза: PASI; BSA; DLQI.

Таблица 1

Исходные характеристики основного заболевания, по группам (n = 40). Данные представлены в виде медиана и интерквартильного интервала

Индексы тяжести Пс	До терапии (в баллах) Группа 1 основная (n=30)	До терапии (в баллах) Группа 2 контрольная (n = 10)
PASI-осн.гр	38,4 ± 2,7*	40,4 ± 2,3*
sPGA –осн.гр	33,25 ± 2,7*	34,4 ± 3,7*
DLQI-осн.гр	36,0 ± 4,7 *	38,0 ± 3,9*

PASI — индекс площади и тяжести поражения;

sPGA — статическая шкала оценки тяжести псориаза врачом.

DLQI— оценке функционального показателя качества жизни больных

* $p < 0,05$ — нет статистически достоверных различий

По оценке индексов тяжести Пс у 1-й группы (сновной) исходные медиальные значения индексов составляли: PASI 38,4 ± 2,7; BSA 33,2 ± 2,7; DLQI 35,0 ± 3,7 баллов, а у пациентов 2-й группы (контрольной): 40,4 ± 2,3; 34,4 ± 3,7 и 38,0 ± 3,9 баллов, соответственно (табл. 1).

Таким образом, у наблюдаемых больных 1-й, 2-й групп была установлена клиническая картина средне-тяжелой формы Пс значительно ухудшающее качество жизни. Клинические проявления заболевания были сопоставимы по всем оцениваемым параметрам: медианы показателей в группах не имели статистически достоверных различий ($p = 0,05$), что позволило сделать вывод о сходных характеристиках псориаза.

Рекдивирующее течение Пс у наблюдаемых больных и многократное безуспешное лечение обосновали применение пациентам 1-й группе генно-инженерного биологического препарата наталимаб. В периоды терапии — индукционной (неделя 12 — неделя 28) и поддерживающей препарат наталимаб вводится в дозе 120 мг в виде подкожной инъекции больным: 1-й группы 1 раз в недели 0, 1 и 2 и далее 1 раз в 4 недели. Пациентам 2-й группы контрольной была назначена базовая стандартная терапия.

Оценка влияния применения селективного ингибитора интерлейкина-17А производилась через 12, 28, и 52 недели лечения на основании регресса клинических проявлений Пс и по частоте развития значения индекса: PASI75, PASI90, PASI100), а также регистрации ответа индексов sPGA и DLQI.

Через 12 недель от начала лечения у большей части пациентов 1-й группы отмечалась положительная динамика со стороны патологического процесса с значительным снижением манифестации патологического процесса: бляшки стали менее выраженными, а в некоторых местах наступил полный их регресс, свежие папулезные высыпания отсутствовали. Частота достижения ответа PASI75 в основной 1-й группе больных на 12 неделе лечения наталимабом (в периоде индукции) составила 75,0 % (n = 22), достоверно меньше отмечалось у пациентов 2-й гр. контрольной группы — 30 % (n = 3) (таб. 2).

На 28 недели (6 мес) от начала лечения наталимабом у пациентов Пс 1-й гр. основной продолжился значительный регресс клинических проявлений заболевания. Кожные покровы в основном очистились от высыпаний, на местах бывших очагов местами развилась депигментация. Положительная динамика по регрессу патологических высыпаний подтверждались снижением медиальных показателей индексов тяжести Пс. Частота достижения ответа в основной 1-й группе больных на 28 неделе лечения наталимабом составила PASI70-41,6 % (n = 12), а PASI90 58,4 % (n = 18), у 2-й гр. контрольной, получавших стандартную терапию частота достижения ответа PASI90 отмечалось лишь только у в 1 случае (10,0 %) (таб. 2).

На 52 недели (12 мес) от начала лечения наталимабом у большей части пациентов Пс 1-й гр. основной наступил полный регресс клинических проявлений заболевания. Кожные покровы в полностью очистились от высыпаний. Эффективность лечения определялось частотой достижения на 52 неделе лечения наталимабом PASI90 в 75,0 % (n = 22), PASI100 в 25,0 % (n = 8), тогда как у пациентов 2-й гр. контрольной эти показатели были достоверно ниже (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование подтвердило достоверное ($p < 0,01$) преимущество применения ингибитора интерлейкина-17А — наталимаба в лечении бляшечного псориаза по сравнению с стандартной базисной терапии.

Таблица 2

Частота достижения ответа PASI75, PASI90 и PASI100 у наблюдаемых больных бляшечным псориазом в основной 1-й группы и 2-й группы контрольной сравнения на 12-й, 28-й и 52-й неделе лечения наталимабом

группы	Доля пациентов в процессе лечения (абс.чл./%)						
	на 12-й нед.		на 28-й нед.		на 52-й нед.		
	PASI75	PASI90	PASI75	PASI90	PASI75	PASI90	PASI100
1 гр осн (n=30)	22 (75,0%)	0	12 (41,6%)	18 (58,4%)		22 (75,0%)	8 25,0%
2 гр контр. (n=10)	3 (30,0%)	0	4 (40,0%)	1 (10,0%)			

Медиальных показателей индексов тяжести Пс: PASI; BSA и DLQI имели схожую тенденцию негативации. Так, медиальные показатели на 12 неделе лечения снизи-



лись: PASI в 2.2 раз с $38,4 \pm 1,9$ до $18,3 \pm 2,1$ баллов; sPGA — 2,3 раз с $33,2 \pm 2,7$ до $15,2 \pm 0,7$. Показатель негативного влияния Пс на качество жизни (DLQI) снизился более 2,0 раз с $36,0 \pm 3,0$ баллов до $16,9 \pm 1,9$ баллов (таб. 3).

Такая же тенденция снижения медиальных показателей индексов тяжести отмечалась и на 28 неделе лечения. У пациентов 1 гр. снизились: PASI в 6.2 раз с $38,4 \pm 1,9$ до $7,1 \pm 1,0$ баллов; sPGA — 8,4 раз с $33,2 \pm 2,7$ баллов до $4,2,2 \pm 0,7$. Показатель негативного влияния Пс на качество жизни (DLQI) снизился 20,0 раз с $36,0 \pm 4,0$ баллов до $4,9,9 \pm 1,9$ баллов (таб. 3).

Медиальные показатели индексов тяжести на 52 неделе лечения продолжали активно снижаться: у пациентов Пс 1-й гр. основной PASI в 16,4 раз с $38,4 \pm 2,7$ до $2,1 \pm 0,2$ баллов; sPGA — 27,0 раз с $33,2 \pm 2,7$ до $1,5 \pm 0,5$. Показатель негативного влияния Пс на качество жизни (DLQI) снизился 28 раз с $36,0 \pm 3,0$ баллов до $1,9 \pm 0,56$ баллов (таб. 4). Тогда как у пациентов контрольной группы были достоверно ниже (таб. 3).

Таблица 3

**Динамика показателей индексов тяжести
бляшечного псориаза у наблюдаемых больных:
1-й гр. основной (n=30), 2-й гр. контрольной (n = 10)
на 28-й и 52-й неделе фоне лечения нетакамибом**

Индексы тяжести псориаза	До терапии	После 28-й нед.тер.	После 52-й нед. тер.
PASI 1a гр осн.	$38,4 \pm 2,7$	$7,1 \pm 1,0^*$	$2,1 \pm 0,2^*$
PASI-2 гр контр.	$40,4 \pm 2,3$	$25,1 \pm 0,9$	$19,5 \pm 0,9$
sPGA –1 гр осн.	$33,2 \pm 2,7$	$15,2 \pm 0,7^*$	$1,5 \pm 0,5$
sPGA 2 гр.контр	$34,4 \pm 3,7$	$17,2 \pm 1,5$	$15,2 \pm 2,0$
DLQI-2 гр.осн.	$36 \pm 4,7$	$4,9,9 \pm 1,9$	$1,9 \pm 0,5$
DLQI-3 гр.контр.	$38 \pm 3,9$	$21,1 \pm 1,9$	$19,0 \pm 2,9$

PASI — индекс площади и тяжести поражения;

sPGA — площади поражения ограниченного (в процентах)

DLQI — оценке функционального показателя качества жизни к больных

*($p < 0,01$) — достоверность



Фото 2. Бляшечный псориаз (после лечения)

Заключение

В исследование включены 40 взрослых пациентов с установленным диагнозом бляшечного псориаза среднетяжелого и тяжелого течения.

В дизайне исследования предполагалось определение эффективности и безопасности ингибитора интерлейкина-17A через 12, 28, и 52 недели лечения на основании регресса клинических проявлений Пс и по частоте развития значения индекса: PASI75, PASI90, PASI100, а также регистрации ответа индексов: sPGA и DLQI. Препарат нетакамиб вводится больным: 1-й группы основной в режиме 1 раз в недели 0,1 и 2 и далее 1 раз в 4 недели в течение 52 недель. Пациенты группы контроля получали стандартную базисную терапию.

Проведенные исследования показали, что достижение полного регресса клинических проявлений Пс наступило на 52-й неделе лечения у пациентов 1-й гр. основной. Подтверждено достоверно ($p < 0,01$) большей частотой достижения на 52 неделе лечения нетакамибом PASI90 в 75,0 % (n = 22) и PASI100 в 25,0 % (n = 8), Медиальных показателей индексов тяжести Пс: sPGA и DLQI имели схожую тенденцию негативации как и PASI. Тогда как у пациентов контрольной группы были достоверно ниже (таб. 3).

Таким образом, проведенное исследование подтвердило достоверное ($p < 0,01$) преимущество применения при лечении псориаза ингибитора интерлейкина-17A — нетакамиба.

Вместе с тем у небольшой части пациентов 1-й группы основной 20 % (n = 6) наблюдалось «ускользание терапевтического эффекта» (таб. 3). В связи с этим для проверки гипотезы возможной причины формирования «ускользания терапевтического эффекта» при лечении ГИБП — с сохранения исходной патологической микробиоты в кишечнике и коже, которая по данным наших ранее проведенных исследований [4, 15] отмечается у большинства больных псориазом.

ОЦЕНКА МИКРОБИОЗА КИШЕЧНИКА И КОЖИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ Пс ГИБП

Дизайн исследования состоял из двух взаимосвязанных этапов. В первое проспективное наблюдательное исследование, были включены пациенты с псориазом, которым назначено лечение ГИБП. У данных пациентов оценивалась эффективность лечения и частота формирования «ускользания терапевтического эффекта».

На втором этапе исследования методом ХМСМ определялось исходное состояние микробиоза кишечника и кожи у больных псориазом и на фоне лечения ГИБП через 28 и 52 недели с целью оценки динамического воздействия биопрепарата ГИБП на микробиоту у больных псориазом.

Пациенты 1-й группы основной (n = 30) были разделены на две подгруппы: 1а (n = 24), у которых на 52 неделе достигнута была полная ремиссия заболевания и 1б группа (n = 6) с рецидивом — «ускользание терапевтического эффекта».

Как ранее было доказано Осиповым Г.А., Парфеновым А.И. и соавт. в 2003г., разработчиками метода ХМСМ, уровень



микробных маркеров в крови соответствует содержанию той же микрофлоры в тонком кишечнике [8, 9, 10].

С учетом указанных данных, в настоящей работе у 30 пациента с Пс проведено определение содержания

микрофлоры и уровня микробного эндотоксина (определяли уровень 57 микробных маркеров в периферической крови). в тонком кишечнике и коже до и на фоне лечения нетакимабом.

Таблица 4

Показатели микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов в периферической крови (тонком кишечнике) у пациентов с псориазом подгрупп 1а (n = 24) и 1б (n = 6) до лечения и на фоне терапии нетакимабом на 28-й и 52-й неделях

	Микробиота. Рефересные значения М±сигма 105 клеток на 1 гр. образца	Пациенты с Пс до лечения 1а гр. (n=24) М±сигма	Пациенты с Пс до лечения 1б гр. (n=6) М±сигма	Пациенты с Пс М+/- сигма после 28 нед. лечения гр 1а/гр 1б	Пациенты с Пс М+/-сигма после 52 нед. лечения гр 1а/гр 1б
1	* <i>Streptococcus mutans</i> 229 ±112	201 ± 94	211 ± 89	221 ± 89/230 ± 89	201 ± 94/211 ± 89
2	* <i>Staphylococcus aureus</i> 120 ±58	265 ± 79	277 ± 85	149 ± 74/211 ± 89	119 ± 44/151 ± 59
3	* <i>Clostridium spp.</i> 245 ±134	360 ± 222	410 ± 127	252 ± 94/357 ± 91	249 ± 84/317 ± 77
4	* <i>Propionicum acnes</i> 42 ±20	164 ± 49,2	178 ± 38,2	75 ± 23/111 ± 39	51 ± 24/85 ± 29
5	** <i>Blaud.coccoides</i> 0	6 ± 1,8	7 ± 1,6	1,2 ± 0,3/3 ± 0,9	0/2 ± 1,9
6	** <i>Peptostreptoc. anaerob.</i> 18623 0	42 ± 12,6	39 ± 11,5	1,9 ± 0,4/10 ± 0,9	0/7 ± 1,7
7	** <i>Staphyl.epiderm.</i> 0	8 ± 2,4	9 ± 3,2	0/4 ± 1,8	0/2 ± 0,6
8	* <i>Lactobacillus spp.</i> 6613 ± 2320	3779 ± 720	4209 ± 610	5960 ± 2320 / 43204 ±1031	5960 ± 2110 /4550 ± 1571
9	* <i>Bifidobacterium spp.</i> 5067 ± 1850	3503 ± 953	4019 ± 803	5059 ± 1570 / 4027 ±1340	5069 ± 1770 /4039 ± 1340
	Эндотоксин 0,5 ± 0,27 милломоль	2,7 ± 0,35**	2,5 ± 0,4**	1,0 ± 0,2/1,9 ± 0,5	0,5 ± 0,1/1,1 ± 0,9

М — среднее значение ±сигма (10 в 5 степени клеток на 1 грамм образца)

*достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$),

** — выявлены достоверные различия ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 4 выявлены ряд особенностей показателей микробиоты кишечника у наблюдаемых больных Пс. Так, среди наиболее значимых микроорганизмов отмечается достоверно повышенное (** $p < 0,05$) содержание трех микробных маркеров транзитных патогенных микроорганизмов, которые в норме равны = 0:

- *Blaud.coc* $M=6 \pm 1,8$
- *Peptostrep.anaerob.* 1863 $M=42 \pm 12,6$
- *Staphyloc.epiderm.* $M=8 \pm 2,4$

И связанно с этим формирование высокого уровня микробного эндотоксина в кишечнике (более 5 раз) до $2,7 \pm 0,35$ наномоль/мл по сравнению с нормальными показателями ($0,5 \pm 0,27$), свидетельствующее о выраженной бактериальной эндотоксинемии (табл. 4).

Также установлено значительное повышение уровня 3-х микробных маркеров условно –патогенных микро-

организмов в среднем у 50 % больных с Пс без достоверных различий по данным показателям по сравнению со здоровыми лицами не выявлено (* $p > 0,05$): — *Staphyl. aureus*, –*Clostr.spp.*, –*Propion.acnes*.

Маркеры нормофлоры в периферической крови таких, как бифидо- и лактобактерий имели тенденцию к снижению, но достоверных различий не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, метод ХМСМ позволил подтвердить данные наших предыдущих исследований [4, 15] о наличии у наблюдаемых больных псориазом (n=30) до начала лечения патологического микробиоценоза кишечника и кожи, связанной с этим выраженной бактериальной эндотоксинемией из-за, по-видимому, повышенной проницаемости в тонком кишечнике (таб.4). Аналогичные нарушения микробиоценоза были выявлены и в коже наблюдаемых больных Пс.



Таблица 5

Показатели микробных маркеров наиболее значимых микроорганизмов на коже у пациентов с псориазом подгруппы 1а (n=24) и 1б до лечения и на фоне терапии наталимабом на 28-й и 52-й неделях

	Микроорганизмы	Здоровые лица М ± сигма	Пациенты с Пс М ± сигма до до лечения	Пациенты с Пс М ± сигма на 28 нед. лечения гр 1а/гр 1б	Пациенты с Пс М ± сигма на 52 нед. лечения гр 1а/гр 1б
1	* <i>Streptococcus mutans</i>	40 ± 17	356 ± 117	0/161 ± 79	0/59 ± 25
2	* <i>Staphylococcus aureus</i>	34 ± 12	196 ± 79	58 ± 22/119 ± 25	40/59 ± 25
3	<i>Clostridium perfringens</i>	80 ± 21	331 ± 194	110 ± 32/219 ± 51	89 ± 29/160 ± 41
4	<i>Clostridium propionicum</i>	89 ± 31	905 ± 291	0	
5	* <i>Propionicum acnes</i>	50 ± 25	240 ± 97	0	
6	* <i>Lactobacillus spp.</i>	659 ± 25	677 ± 275	677 ± 275	
7	<i>Candida spp.</i>	520 ± 201	801 ± 305	183	
8	*Эндотоксин	0,7 ± 0,2	2,24 ± 0,7	0,56	

Примечание: М — среднее значение ± сигма (105 клеток на 1 гр. образца)

*достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$),

**выявлены достоверные различия ($p < 0,01$)

Как видно из табл. 5, в коже как и в кишечнике выявлены методои ХМСМ ряд особенностей нарушенного микробиоциноза при Пс, характеризующиеся:

— увеличением содержания 6-и 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 ($p < 0,05$),

Обращает на себя следующая особенность — в очагах псориазных бляшек на коже выявляется высокое содержание не типичных для кожи тех микроорганизмов, которые обнаруживаются в тонком кишечнике у пациентов Пс.

— *Cl.spp.*,

— *Staph.epider.*,

— *Prop.acnes* (ув. у 38 % пациентов).

повышение уровня эндотоксина ($p < 0,05$).

Таким образом, метод ХМСМ у обследованных пациентов с Пс до лечения позволил установить нарушение микробиоциноза кожи, при этом также выявлена прямая корреляция ($p = 0,5$) между повышением уровня условно-патогенной микробиоты в тонком кишечнике и коже.

Так, среди наиболее значимых микроорганизмов отмечается достоверно повышенное (** $p < 0,05$) содержание трех микробных маркеров транзиторных патогенных микроорганизмов, равных в норме = 0:

Как следует из данных, представленных в таблице 5, на фоне лечения наталимабом при Пс у наблюдаемых пациентов отмечалось следующим существенным положительным изменениям со стороны микробиоты кожи:

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

— нормализуется повышенный уровень эндотоксина.

У пациентов подгруппы 1а (n=24) на 28 нед. и более выражено на 52 нед. на фоне полного регресса клинических проявлений Пс (достигнуто PASI90 в 75 % и PASI 100 в 25 %) наступило купирование всех высоких патологических показателей микробиоты, отражающие наличие нарушенного микробиоциноза, которые восстанавливались с формированием нормальных значений как в кишечнике, так и в коже.

В тоже время у больных Пс подгруппы 1б (n=6), у которых наблюдался рецидив — «ускользание терапевтического эффекта» на фоне применения генно-инженерного биологического препарата — наталимаб сохранялись показатели нарушенного микробиоциноза кишечника, проявляющееся достоверным увеличением содержания трех условно патогенных микроорганизмов ($p < 0,05$): *Strept.mutans* — увеличение в 2 раза; *Cl.hystolyt* — увеличение в 16 раз; *Cl.ramosum* — увеличение в 2,7 раза. Что, по-видимому, указывают на причинно-следственную связь развития рецидива — «ускользание терапевтического эффекта», требующих лечебной коррекции.

»»» ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в данном разделе работы, позволяют сделать вывод о том, что при бляшечном псориазе у больных методом ХМСМ выявляется патологический микробиоциноз тонкого кишечника, кожи, сопровождающиеся эндотоксимией.

Лечение генно-инженерного биологического препарата — наталимаб в лечении Пс. позволило достичь восстанавливать у большинства наблюдаемых больных исходно выявленный нарушенный микробиоциноз,



купировать бактериальную эндотоксимию и устранять тем самым дополнительный бактериальный фактор в патогенеза Пс. Препарат натакимаб оказывают положительное влияние на организм пациентов в целом.

В то же время наблюдаемый у небольшой части (20 %) пациентов Пс (погруппы 1б (n = 6) рецидив — «ускользание терапевтического эффекта» на фоне применения генно-инженерного биологического препарата — натакимаб можно связать с сохранением нарушенного микробиоциноза в тонком кишечнике, коже и эндотоксимией. Увеличение уровня микробных эндотоксинов в крови свидетельствует о повышенной проницаемости кишечника, что несомненно способствует поддержанию хронического воспалительного процесса при Пс. Следствием этого, по-видимому, явилось формирование на 36 и более выражено 52 неделе лечения рецидива — «ускользание терапевтического эффекта»

»» Выводы

1. Терапия натакимабом бляшечного псориаза средней тяжести позволила получить к 52 неделе у большинства больных выраженный терапевтический эффект с высокой достоверностью ($p < 0,01$), достижением PASI90 в 75,0 %, PASI 100 25,0 %.

2. У наблюдаемых больных бляшечным псориазом методом ХМСМ установлен исходный патологический микробиоциноз в тонком кишечнике, коже и выраженная эндотоксимия, которые у большинства больных купировались на фоне терапии натакимабом.

3. При терапии натакимабом средне-тяжелых форм бляшечного псориаза на 36 и 52 неделях лечения у 6-и (20 %) больных из 30-и было зарегистрировано «ускользание терапевтического эффекта». сопровождающийся сохранением патологического микробиоциноза в тонком кишечнике, коже и выраженной эндотоксимией.

4. «Ускользание терапевтического эффекта» на фоне применения генно-инженерного биологического препарата — натакимаб при бляшечном псориазе можно связать с сохранением у части больных нарушенного микробиоциноза в тонком кишечнике, коже и выраженной эндотоксимией.

»» ЛИТЕРАТУРА

1. Асхаков М.С. Генетический фактор в развитии дерматозов // Вестник молодого ученого. 2013. Т.4. № 2. С. 59–60.
2. Баткаев Э.А., Баткаева Н.В. Этиопатогенез псориазической болезни: современные представления // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. № 3. С. 96–98.
3. Баткаева Н.В., Олисова О.Ю., Баткаев Э.А. Патогенетические подходы к лечению псориаза и коморбидной патологии // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. № 1. С. 29–36.
4. Баткаев Э.А., Маглаперидзе М.Г., Таджибаев У.А. и др. Эффективность коррекции нарушенного микробиоциноза в лечении псориаза // Вестник последипломного медицинского образования. 2017. № 3. С. 11–15.
5. Козлова Е.С., Быков А.С. Бактериально-вирусные ассоциации при местных нарушениях иммунитета при псориазе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008. № 6. С. 24–28.
6. Лавров А.А., Корсунская В.А. Роль инфекционных агентов в патогенезе псориаза // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 2. С. 11–18.

7. Олисова О.Ю., Гаряня Л.Г. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017. Т.20. № 4. С. 214–219.

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. 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.

10. 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 // Здоровоохранение и медицинские технологии. 2007. № 5. С. 20–23.

11. Осипов Г.А. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микроорганизмов и их сообществ: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1995.

12. Полеско И.В. Клинико-патогенетические аспекты десквамативных поражений кожи: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.

13. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Осипов Г.А. и др. Состав кожного сала, микробиология кожи и кишечника у больных себорейным дерматитом и акне (исследование методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 2. С. 43–50.

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

15. Таджибаев У.А., Баткаев Э.А., Маглаперидзе М.Г. ПУВА-терапия — метод, купирующий бактериальную эндотоксинемию и нормализующий патологический микробиоциноз кожи у больных псориазом // Вестник последипломного медицинского образования. 2023. № 4. С. 12–17.

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

17. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия в физиологии и патологии человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.

18. Gudjonsson J.E., Thorarinnson 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.

19. 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. P. e00304-18.

20. 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. P. 491–499.

21. Cohen A.D., Dreiherr J., Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009. Vol. 23, No. 5. P. 561–565.

22. Tsai T.F., Wang T.S., Hung S.T. et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan // J. Dermatol. Sci. 2011. Vol. 63, No. 1. P. 40–46.

23. Zákostelská Z., Málková J., Klimešová K. et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response // PLoS One. 2016. Vol. 11, No. 7. P. e0159539. DOI: 10.1371/journal.pone.0159539.

24. Zhang Z., Fan W., Yang G. et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ Open. 2017. Vol. 7. P. e012567. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012567.

25. Cohen A.D., Dreiherr J., Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009. Vol. 23, No. 5. P. 561–565. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x.

26. Brazzelli V., Carugno A., Alborghetti A. et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012. Vol. 26. P. 1354–1359. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04289.x.

27. Gaitanis G., Velegriaki A., Maysers P., Bassukas I.D. Skin diseases associated with Malassezia yeasts: facts and controversies // Clin. Dermatol. 2013. Vol. 31, No. 4. P. 455–463. DOI: 10.1016/j.clinidermatol.2013.01.012.

28. Pedrosa A.F., Lisboa C., Rodrigues A.G. Malassezia infections: a medical conundrum // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71, No. 1. P. 170–176. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.858.

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



30. *Machil K, Brown S.J., Lunt M. et al.* Psoriasis, COVID-19 and shielding // *Br. J. Dermatol.* 2021. Vol. 185. P. 80–90. DOI: 10.1111/bjd.20045.
31. *Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al.* The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017. Vol. 81, No. 4. P. e00036-17. DOI: 10.1128/MMBR.00036-17.
32. *Махил С.К., Капон Ф., Баркер Дж.Н.* Последние данные об иммунопатогенезе псориаза и таргетной иммунотерапии // *Semin. Immunopathol.* 2016. Vol. 38. P. 11–27. DOI: 10.1007/s00281-015-0539-8.
33. *Цю Ц., Дэн Дж., Дэн Х. и др.* Связь характеристик метаболома крови и микробиома кишечника с результатами терапии метотрексатом при псориазе // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.937539.
34. *Салем И., Рамсер А., Ишам Н., Ганнум М.А.* Микробиом кишечника как основной регулятор оси «кишечник-кожа» // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01459.
35. *Сикора М., Стец А., Храбощац М. и др.* Микробиом кишечника при псориазе: обновленный обзор // *Pathogens.* 2020. Vol. 9. DOI: 10.3390/pathogens9060463.
36. *Sun C., Chen L., Yang H. et al.* Участие микробиоты кишечника в развитии вульгарного псориаза // *Front. Nutr.* 2021. Vol. 8. DOI: 10.3389/fnut.2021.761978.
37. *Валентини В., Сильвестри В., Марраффа Ф. и др.* Профиль микробиома кишечника у пациентов с псориазом, получавших и не получавших биологическую терапию // *J. Dermatol.* 2021. Vol. 48. P. 786–793. DOI: 10.1111/1346-8138.15680.
38. *Егоров С., Бабенко Д., Кожухметов С. и др.* Псориаз связан с повышенным уровнем IL-1α в кишечнике и изменениями микробиома кишечника // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.571319.
39. *Чжао Х., Шан Л., Чжан Ю. и др.* Ингибиторы IL-17A облегчают симптомы псориаза с одновременным восстановлением гомеостаза микробиоты кишечника/кожи и изменением функций микробиоты // *Front. Immunol.* 2024. Vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1344963.
40. *Чжао Ц., Ю Дж., Чжоу Х. и др.* Дисбактериоз кишечника усугубляет патогенез псориазоподобного фенотипа за счет изменений в метаболизме жирных кислот // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol. 8. P. 40. DOI: 10.1038/s41392-022-01219-0.



Клиническое и морфологическое влияния новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на манифестацию и течение псориаза

О.Ю. Олисова, Л.О. Севергина, Д.М. Мартыненко,
Е.А. Коган, Т.А. Демур

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценка клинико-морфологических изменений кожи после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Мы провели обследование 132 пациентов, у которых либо на фоне, либо после подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекции наблюдались случаи манифестации дерматозов или обострения уже существующих кожных заболеваний (псориаз, атопический дерматит, пузырчатка, экзема, склеродермия, кольцевидная гранулема, васкулит, очаговая алопеция, болезнь Дарье). 31 пациенту была проведена инцизионная биопсия кожи для морфологического исследования. Для верификации вируса был проведен иммуногистохимический анализ с использованием антител к белкам SARS-CoV-2 — поликлональных антител от компании GeneTex к шиповидному белку и нуклеокапсиду.

Результаты. Анализ показал, что у всех включенных в исследование пациентов в среднем, манифестация и обострение дерматозов отмечались в среднем через 3-5 недель после заражения SARS-CoV-2. В ряде случаев кожный процесс характеризовался нетипичной клинической картиной, протекал торпидно, часто был резистентен к рутинным методам лечения, что требовало проведения биопсии для верификации диагноза. При оценке результатов морфологического исследования были выявлены морфологические признаки, характерные для той или иной кожной патологии. Иммуногистохимический анализ выявил у всех пациентов наличие антител к нуклеокапсиду и спайк-белку.

Заключение. Исследование подтвердило гипотезу о влиянии перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на манифестацию и обострение хронических кожных дерматозов, что может иметь важное значение для разработки новых терапевтических подходов для таких пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2 инфекция, COVID-19, кожные проявления, морфологические изменения, иммуногистохимический анализ, Spike-белок.

ABSTRACT

Clinical and morphological effects of SARS-CoV-2 infection on the manifestation and course of psoriasis

O.Yu. Olisova, L.O. Severgina, D.M. Martynenko, E.A. Kogan, T.A. Demura

The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Background. Since 2019, the COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has become one of the major health challenges of the 21st century. Since its emergence, this virus has significantly impacted human health, affecting various systems and organs, including the skin. The objective of this study is to evaluate the clinical and morphological changes in the skin following SARS-CoV-2 infection.

Materials and Methods. We conducted an examination of 132 patients who experienced either the manifestation of dermatoses or exacerbation of pre-existing skin diseases (psoriasis, atopic dermatitis, pemphigus, eczema, scleroderma, granuloma annulare, vasculitis, alopecia areata, Darier's disease) either during or after a confirmed COVID-19 infection. An incisional skin biopsy was performed on 31 patients for morphological analysis. To verify the presence of the virus, immunohistochemical analysis was conducted using antibodies against SARS-CoV-2 proteins—polyclonal antibodies from GeneTex targeting the spike protein and nucleocapsid.

Results. The analysis revealed that in all patients included in the study, the manifestation and exacerbation of dermatoses occurred on average 3–5 weeks after SARS-CoV-2 infection. In some cases, the skin process was characterized by an atypical clinical picture, proceeding in a torpid manner and often being resistant to routine treatment methods, which necessitated biopsy for diagnosis verification. The results of the morphological study showed morphological features characteristic of specific skin pathologies. Immunohistochemical analysis identified antibodies to the nucleocapsid and spike protein in all patients. Conclusion: The study confirmed the hypothesis regarding the influence of previous SARS-CoV-2 infection on the manifestation and exacerbation of chronic skin dermatoses, which may have important implications for developing new therapeutic approaches for such patients.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, skin manifestations, morphological changes, immunohistochemical analysis, Spike protein.



Обоснование

С 2019 года пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), обусловленная вирусом SARS-CoV-2, превратилась в одну из основных проблем общественного здравоохранения XXI века.

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) представляет собой заболевание, поражающее множество систем организма, вызванное вирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [1]. С момента своего появления вирус оказал существенное воздействие на здоровье населения, поражая различные органы и ткани, включая кожу.

Процесс заражения SARS-CoV-2 осуществляется благодаря взаимодействию вирусного белка S с рецептором, который является металлопептидазой, известной как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ2) [2].

Исследования показали, что АПФ2 присутствует в различных органах, включая пищеварительную систему (тонкий и толстый кишечник, печень), мочеполовую систему (почки, мочевой пузырь, яички) и сердечно-сосудистую систему (сердце, кровеносные сосуды, клетки крови). Кроме того, АПФ2 обнаруживается в легких, надпочечниках, щитовидной железе, селезенке, мышцах, жировой ткани, а также в костном и головном мозге и коже [3].

Кожные проявления COVID-19 могут проявляться в различных формах, о чем есть большое количество сообщений в научной литературе. Наиболее распространенными дерматологическими проявлениями данной инфекции являются псевдобморожения, пятнисто-папулезные, везикулярные, уртикарные, лимфоидно-некротические высыпания и другие неклассифицированные поражения кожи [4].

Указанные симптомы могут наблюдаться как у пациентов с тяжелым течением COVID-19, так и у тех, кто перенес инфекцию в бессимптомной форме [5, 6, 7]. Кроме того, отмечается связь между COVID-19 и дебютом или обострением хронических кожных заболеваний, таких как псориаз, вульгарная пузырчатка, склеродермия, атопический дерматит и гнезная алопеция, что требует особого внимания со стороны дерматологов и врачей общей практики [8, 9, 10, 11].

Механизм появления кожных проявлений при заражении вирусом SARS-CoV-2 продолжает быть темой многочисленных исследований. В настоящее время кожные высыпания рассматриваются как прямое следствие взаимодействия вируса с клетками кожи через мембранный рецептор АПФ2, а также как чрезмерная реакция иммунной системы организма, опосредованная активацией комплемента и повреждением сосудов микроциркуляторного русла [12].

Несмотря на растущее количество публикаций, посвященных кожным проявлениям COVID-19, многие аспекты этой темы остаются недостаточно изученными. Важно понимать механизмы, лежащие в основе этих проявлений, а также их клиническое значение для диагностики и лечения пациентов. Кроме того, необходимо исследовать влияние COVID-19 на течение хронических кожных

заболеваний и разработать рекомендации по ведению таких пациентов в условиях пандемии.

Цель исследования — выявить вирусные белки SARS-CoV-2 в коже, а также установить связь между их наличием и манифестацией/ обострением хронических дерматозов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Аналитическое клинико-морфологическое ретроспективное и проспективное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: лица обоих полов; возраст пациентов от 18 лет; впервые или ранее установленный диагноз хронического дерматоза; установленная новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у больных в анамнезе; добровольное желание пациента и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; согласие на обработку персональных данных.

Критерии невключения: несоответствие критериям включения; наличие тяжелого соматического заболевания в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний, признаков манифестного психоза и поражения ЦНС; алкоголизм, наркомания в анамнезе; отказ пациента от участия в исследовании.

Критерии исключения: желание пациента прекратить участие в исследовании; выявление в процессе исследования тяжелых соматических заболеваний в острой стадии и в стадии декомпенсации, требующие проведения соответствующей терапии или перевода в другой стационар.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе Клиники кожных и венерических болезней имени В.А.Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие перед включением в исследование и согласие на обработку персональных данных.

Исследуемый материал (биоптаты кожи) направлялся в централизованное патологоанатомическое отделение Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2022 по сентябрь 2024 года.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени



И.М. Сеченова» Минздрава России (протокол No 06-23 от 06.04.2023).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, GraphPad Prism 10.1.1, а также Jamovi 2.3.28.

Результаты

Нами был проведен клинический (ретроспективный и проспективный) анализ данных историй болезни 132 пациентов с хроническими дерматозами, у кого в анамнезе присутствовало инфицирование новой коронавирусной инфекцией COVID-19, а также у 31 пациента были проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Среди них было 65 % женщин (82 человека) и 38 % мужчин (50 человек). Средний возраст участников составил 50 лет. Среди 132 пациентов у 56 % (74 человека) наблюдался дебют хронического дерматоза после перенесенной коронавирусной инфекции, а у 44 % (58 человек) — обострение уже существующего кожного заболевания.

Важно отметить, что дебютировали различные кожные заболевания, включая достаточно тяжелые дерматозы: псориаз (n = 18), экзема (n = 6), розацеа (n = 4), пузырчатка (n = 4), васкулит (n = 3), буллезный пемфигоид (n = 2), болезнь Девержи (n = 2), склеродермия (n = 2), кольцевидная гранулема (n = 2), хроническая крапивница (n = 2), многоформная экссудативная эритема (n = 2), красный плоский лишай (n = 2), пиодермия (n = 2), атопический дерматит (n = 1), парапсориаз (n = 1), панникулит (n = 1), липоидный некробиоз (n = 1), андрогенетическая (n = 1) и гнездная алопеции (n = 1), гангренозная пиодермия (n = 1). Также после перенесенной новой коронавирусной инфекции обострялись такие кожные заболевания, как псориаз (n = 43), атопический дерматит (n = 11), пузырчатка (n = 5), экзема (n = 4), склеродермия (n = 2), кольцевидная гранулема (n = 2), васкулит (n = 2), пузырчатка Хей-Хейли (n = 1), очаговая алопеция (n = 1), болезнь Дарье (n = 1).

В среднем дебют и рецидив заболеваний происходили через 3 недели после заражения SARS-CoV-2 (максимальный промежуток составил 12 недель, а минимальный совпадал с подъемом температуры на фоне вирусной инфекции). Обращало на себя внимание то, что у всех пациентов впервые появившиеся и обострившиеся хронические дерматозы характеризовались достаточно агрессивным течением с быстрой манифестацией и широким распространением на кожных покровах. Часто фиксировались торпидные формы заболеваний, проявляющиеся резистентностью к проводимой терапии. Важно отметить, что во всех случаях не была выявлена прямая корреляция между тяжестью течения коронавирусной инфекции и выраженностью кожного процесса: были пациенты с легким течением коронавирусной инфекции, однако имеющие достаточно тяжело протекающий кожный процесс.

Для более достоверной оценки именно COVID-ассоциированных морфологических изменений, представлены результаты гистологического исследования биоптатов кожи пациентов с дебютом заболевания после перенесенной и подтвержденной инфекции SARS-CoV-2. Учитывая отчетливое доминирование в этой группе пациентов с манифестацией псориаза (18 человек), мы считаем возможным представить и проанализировать характерные морфологические изменения у этой категории больных.

Помимо традиционного диагностического поиска морфологических стигм, патогномоничных для псориаза, в рамках проводимого исследования мы детально оценивали выраженность, локализацию и клеточный состав воспалительного инфильтрата, а также состояние сосудов дермы.

Нами не было обнаружено специфических гистологических изменений, характерных для коронавирусной инфекции, что подтверждается данными литературы, анализ которой был проведен нами ранее [13].

При морфологическом исследовании биоптатов у всех пациентов нами были обнаружены признаки псориатического процесса: гиперкератоз с паракератозом, образование в роговом слое и под ним скоплений нейтрофилов (микроабсцесс Мунро), агранулез, акантотические тяжи, извитые и расширенные сосуды дермы, окоლოსудистые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Среди клеток воспаления доминировали лимфоциты, также в инфильтрате присутствовали немногочисленные макрофаги. Следует отметить особенности распределения воспалительного инфильтрата: он всегда был более выражен в ретикулярном слое дермы, локализовался преимущественно периваскулярно, а также вблизи волосных фолликулов, групп сальных и потовых желез, расположенных в глубоких слоях дермы. Часто при его периваскулярной локализации инфильтрат распространялся строго вдоль стенок сосудов дермы, повторяя их ход и формируя линейные, извитые и звездчатые структуры. В единичных случаях нами отмечено линейное расположение фокусов лимфоидной инфильтрации — параллельно выстилающему эпидермису. Кроме того, более выраженные фокусы лимфоидной инфильтрации присутствовали вблизи акантотических тяжей эпидермиса, ближе к их концевым отделам. Что же касается папиллярного (сосочкового) слоя, то в этой зоне явления хронического воспаления у большинства пациентов были выражены незначительно, с доминированием явлений отека (рис. 1, 2).

Признаки COVID-ассоциированного деструктивного (некротического) васкулита, а также тромбоваскулита, не были выявлены ни в одном из биоптатов. Однако, нами обнаружены явления «набухания» эндотелиальных клеток преимущественно в венулах, а у одного пациента с дебютом каплевидного псориаза — пролиферативные изменения эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла (артериола с явлениями пролиферативного васкулита) с облитерацией просвета (рис. 3, 4).

При анализе результатов ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду и спайк-белку SARS-CoV-2 во всех биоптатах нами обнаружена умеренно и сильно выраженная цитоплазматическая экспрессия гранулярного характера обо-



их маркеров. Компоненты вируса локализовались в эндотелии сосудов преимущественно ретикулярного слоя дермы, в клетках воспалительного инфильтрата, расположенного периваскулярно, в клетках рогового слоя эпидермиса (кератиноцитах), а также и в цитоплазме клеток

групп потовых желез (рис. 5, 6). Таким образом, результаты ИГХИ подтверждают наличие фоновой инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с манифестацией псориаза; кроме того, они указывают на возможность персистенции вируса в клетках эпидермиса, дермы и придатков кожи.

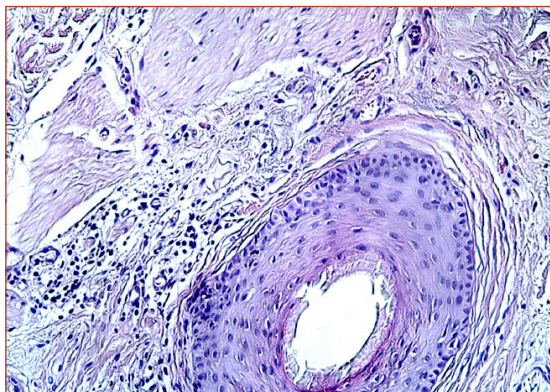


Рис. 1. Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация. Умеренно выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат диффузного характера в сосочковом слое дермы; отек и более выраженное хроническое воспаление в ретикулярной дерме – тяжи инфильтрата вблизи пучков сосудов, имеющие звездчатую форму. Окраска гематоксилином и эозином; x 100

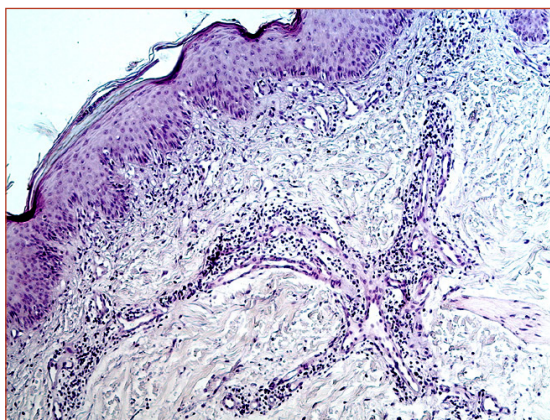


Рис. 2. Псориаз, COVID-ассоциированная манифестация. Отек папиллярного слоя дермы; умеренно выраженный лимфогистиоцитарный инфильтрат диффузного характера. Окраска гематоксилином и эозином; x 400

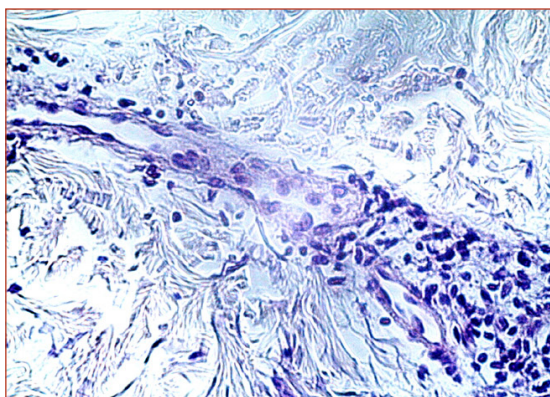


Рис. 3. Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация. «Набухание» эндотелия венулы и тяж густой лимфогистиоцитарной инфильтрации вблизи сосуда. Окраска гематоксилином и эозином; x 400

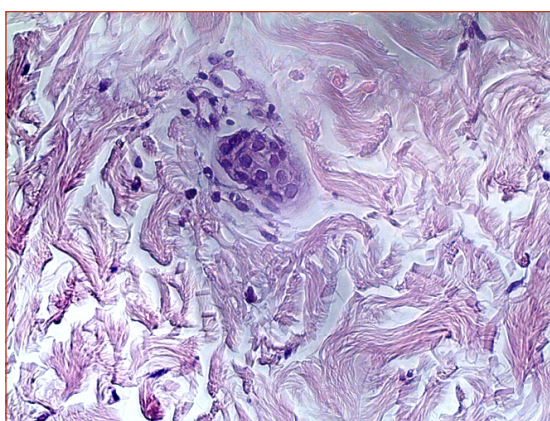


Рис. 4. Псориаз каплевидный, COVID-ассоциированная манифестация. Набухание эндотелия и явления пролиферативного васкулита в артериоле ретикулярной дермы с облитерацией ее просвета. Окраска гематоксилином и эозином; x 400



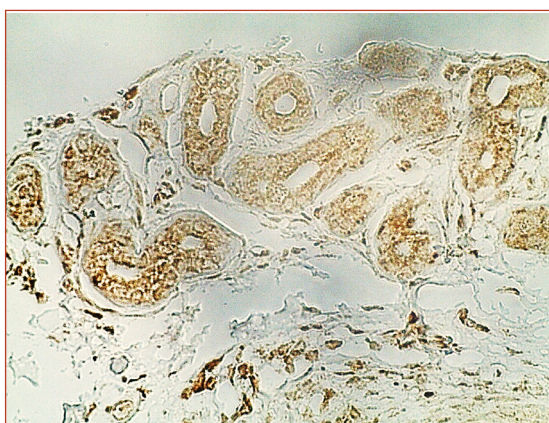


Рис. 5. ИГХИ с антителами к нуклеокапсиду. Выраженная гранулярная цитоплазматическая экспрессия в цитоплазме клеток потовых желез. x400
Nucleocapsid Polyclonal Rabbit Antibody, производитель GeneTex (cat. #GTX135357), разведение 1:500 по стандартным методикам

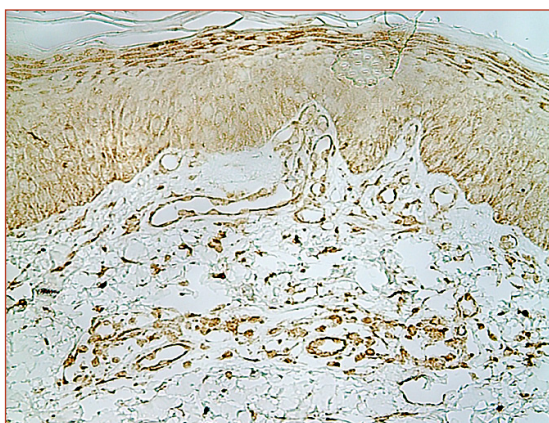


Рис. 6. ИГХИ с антителами к спайковому белку. Умеренно выраженная гранулярная цитоплазматическая экспрессия в эндотелии сосудов ретикулярно слоя дермы, в клетках воспалительного инфильтрата, расположенного периваскулярно, в клетках рогового слоя эпидермиса (кератиноцитах). x200
SARS-Cov-2 (COVID-19) Spike Polyclonal Rabbit Antibody, производитель GeneTex (cat. #GTX135356), разведение 1:500

»» ОБСУЖДЕНИЕ

С началом пандемии COVID-19 медицинское сообщество столкнулось с целым рядом новых вызовов. Одним из них стало многообразие нереспираторных проявлений коронавирусной инфекции. В частности — COVID-19-ассоциированных дерматозов [8; 10]. Это обусловило проведение более детального исследования с участием 132 пациентов с хроническими дерматозами. У всех пациентов наблюдался либо дебют различных дерматозов (56%), либо обострение уже имеющихся хронических кожных заболеваний (44%). При этом манифестировали различные дерматозы: псориаз, экзема, розацеа, пузырчатка, васкулит, буллезный пемфигоид, болезнь Девержи, склеродермия, кольцевидная гранулема, хроническая крапивница, многоформная эксудативная эритема, красный плоский лишай, пиодермия, атопический дерматит, парапсориаз, панникулит, липоидный некробиоз, андрогенетическая и гнездная алопеции, гангренозная пиодермия, болезнь Дарье. Большинство дерматозов являлись единичными или редкими (1–3 случая из всех, или 0,2–2%). Среди всех перечисленных заболеваний чаще всего встречался псориаз, который манифестировал или обострялся на фоне коронавирусной инфекции (61 случай из всех, или 80,5%).

Значительное число пациентов, у которых наблюдалось обострение или дебют псориаза на фоне COVID-19 обусловили выбор именно этой нозологии для проведения более детального морфологического, гистологического и иммуногистохимического исследования.

Псориаз представляет собой системное иммуноопосредованное заболевание, этиология и патогенез кото-

рого обусловлены целым комплексом факторов, в том числе — наследственных. Патофизиологические механизмы данного дерматоза характеризуются аномальной пролиферацией и дифференцировкой кератиноцитов, а также — дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов. Во многих случаях при псориазе отмечаются иммунные реакции в дерме и синовиальных оболочках, а также частые патологические изменения опорно-двигательного аппарата. Инфекция COVID-19, вызывающая гиперовоспалительные реакции, потенциально может выступать в качестве триггерного фактора, способствующего манифестации или обострению псориаза у людей, перенесших это заболевание [16].

Пациенты с псориазом имеют более высокий риск развития инфекционных заболеваний, что может быть связано с частым применением иммуносупрессивных препаратов для лечения данного заболевания, а также с коморбидными состояниями, ассоциированными с данным дерматозом [15]. При этом COVID-19 сам по себе может вызывать обострение псориаза или приводить к дебюту заболевания у предрасположенных лиц.

Обнаруженные гистологические признаки псориатического процесса, включая гиперкератоз с паракератозом, микроабсцессы Мунро и акантоцитические тяжи, доказывают наличие классических морфологических изменений, характерных для псориаза, однако не могут подтверждать влияние вируса SARS-CoV-2 на дебют и обострения течения кожного процесса, что потребовало проведения иммуногистохимического исследования.



На основании анализа результатов проведенных иммуногистохимических исследований, можно констатировать ведущую роль спайкового белка вируса SARS-CoV-2 в патогенезе этих изменений. S-белок, расположенный на поверхности вируса, отвечает за его проникновение в клетки организма, приводя к нарушению микроциркуляции в коже, что может проявляться в виде эритемы, отека и петехий [17]. При этом ответная активация иммунной системы вызывает каскад воспалительных реакций, приводящих к различным кожным проявлениям, тогда как нарушение регуляции иммунного ответа под воздействием COVID-19-ассоциированных реакций в коже может провоцировать как появление первичных псориатических высыпаний, так и увеличения площади и количества уже имеющихся участков поражения [18]. Таким образом, наличие спайк-белка в биоптатах кожи пациентов с COVID-ассоциированными дерматозами является весомым доказательством влияния коронавирусной инфекции на манифестацию и обострение кожных заболеваний.

Патогенез заболевания в данном случае может быть обусловлен несколькими причинами. SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать кератиноциты, эндотелиальные клетки сосудов и другие клетки кожи, вызывая их повреждение и гибель [19]. Так, наличие вирусных белков (спайкового белка и нуклеокапсида) в образцах кожи пациентов с COVID-19 подтверждает возможность прямой вирусной инвазии. При этом активация комплемента и микрососудистый тромбоз могут играть важную роль в патогенезе сосудистых поражений кожи. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами (например, повышенный уровень IL-6 и TNF- α) может приводить к повреждению тканей и обострению (появлению новых) псориатических бляшек [9].

Следует также отметить роль ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который является рецептором для SARS-CoV-2 и экспрессируется на поверхности многих клеток, включая клетки кожи и эндотелия сосудов. При этом связывание вируса с АПФ2 может вызывать нарушение функции эндотелия, приводящее к развитию микрососудистых поражений кожи. К тому же, нарушение регуляции АПФ2 в коже пациентов с псориазом может способствовать активации воспалительных каскадов и дисбалансу иммунного ответа, тогда как активация тучных клеток и высвобождение гистамина могут способствовать развитию или усугублению зудящих высыпаний [20].

Следует отметить, что теория молекулярной мимикрии предполагает, что некоторые вирусные антигены могут быть схожими с антигенами тканей человека, что может приводить к развитию аутоиммунных [14]. Несмотря на то, что данная теория в отношении COVID-ассоциированных дерматозов на сегодняшний день не получила широкого распространения, нельзя исключить подобного механизма, особенно при развитии нетипичной клинической картины того или иного дерматоза (МЭЭ, крапивница, болезнь Девержи) или обострении хронических кожных заболеваний. Кроме того, наличие генетических факторов, сопутствующих развитию кож-

ных заболеваний и иммуносупрессивных состояний, может повышать риск развития псориаза при COVID-19. Этот факт подчеркивает важность учета индивидуальных особенностей пациентов при оценке риска и выборе тактики лечения.

»»» Выводы

Проведенное исследование позволяет констатировать многофакторный характер патогенеза COVID-ассоциированных дерматозов. Морфологический, гистологический и иммуногистохимический анализ показал, что в развитии кожных проявлений при COVID-19 значимую роль играет сочетание прямого вирусного повреждения, иммунопатологических реакций и индивидуальных факторов предрасположенности.

Гистологическое исследование биоптатов кожи пациентов с дебютом псориаза после COVID-19 выявило ряд важных особенностей:

1. Во всех биоптатах кожи больных с псориазом были обнаружены признаки хронического воспаления, характеризующиеся лимфогистиоцитарной инфильтрацией с преобладанием лимфоцитов и периваскулярным распределением в ретикулярном слое дермы. Интересной особенностью стало распространение инфильтрата вдоль сосудов с формированием характерных линейных и звездчатых структур, что указывает на потенциальное влияние вирусной инфекции на эндотелий сосудов.

2. Признаки некротического васкулита выявлены не были, однако набухание эндотелиальных клеток и, в единичном случае, пролиферативный васкулит с облитерацией просвета сосуда указывают на вовлечение сосудистого русла.

3. Иммуногистохимическое исследование с антителами к нуклеокапсиду и спайковому белку SARS-CoV-2 подтвердило наличие вирусных компонентов в различных клетках кожи, включая эндотелий, клетки воспалительного инфильтрата, кератиноциты и клетки потовых желез, что свидетельствует о персистенции вируса в коже и его возможной роли в манифестации псориаза.

Таким образом, полученные результаты подтверждают связь COVID-19 инфекции с дебютом и обострением различных дерматозов, в том числе — псориаза. Для более глубокого понимания механизмов взаимодействия вируса и клеток кожи, а также для разработки новых подходов к лечению и профилактике COVID-ассоциированных дерматозов необходимы дальнейшие исследования, направленные на проведение комплексных исследований гистологических и биохимических особенностей взаимодействия факторов патогенеза вирусных частиц со структурными компонентами кожи.

»»» ЛИТЕРАТУРА

1. Machhi J., Herskovitz J., Senan A. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020. P. 1–28. DOI: 10.1007/s11481-020-09944-5.
2. Fernández-Lázaro D., Garrosa M. Identification, Mechanism, and Treatment of Skin Lesions in COVID-19: A Review // *Viruses.* 2021. Vol. 13, No. 10. P. 1916. DOI: 10.3390/v13101916.



3. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // *Infect. Dis. Poverty*. 2020. Vol. 9, No. 1. P. 45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.
4. Kubanov A.A., Deryabin D.G. Skin manifestations in COVID-19 provide a clue for disease's pathophysiology understanding // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. Vol. 35, No. 1. DOI: 10.1111/jdv.16902.
5. Gisoni P., Piaserico S., Bordin C. et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. Vol. 34. P. 2499–2504. DOI: 10.1111/jdv.16774.
6. Bassetti M., Massone C., Vena A. et al. Skin manifestations in patients with coronavirus disease 2019 // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2022. Vol. 35. P. 88–94. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000816.
7. Daneshgaran G., Dubin D., Gould D. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020. Vol. 21. P. 627–639. DOI: 10.1007/s40257-020-00558-4.
8. Aram K., Patil A., Goldust M., Rajabi F. COVID-19 and exacerbation of dermatological diseases: A review of the available literature // *Dermatol. Ther.* 2021. Vol. 34. DOI: 10.1111/dth.15113.
9. Miodońska M., Bogacz A., Mróz M. et al. The Effect of SARS-CoV-2 Virus Infection on the Course of Atopic Dermatitis in Patients // *Medicina*. 2021. Vol. 57. DOI: 10.3390/medicina57060521.
10. Gunardi L., Hartanto F., Amtha R. et al. The emerging concern of oral pemphigus vulgaris arising post-COVID-19 infection: A case series // *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2023. Vol. 27. P. 557–561. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_318_23.
11. Hoffmann-Vold A., Brunborg C., Tirelli F. et al. POS0054 the impact and outcome of Covid-19 on systemic sclerosis patients from the European scleroderma trial and research group (Eustar) // *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-EULAR.3267.
12. Potekaev N.N., Zhukova O.V., Protsenko D.N. et al. Clinical characteristics of dermatologic manifestations of COVID-19 infection: Case series of 15 patients, review of literature, and proposed etiological classification // *Int. J. Dermatol.* 2020. Vol. 59. P. 1000–1009. DOI: 10.1111/ijd.15113.
13. Севергина Л.О., Олисова О.Ю., Мартыненко Д.М. и др. Клинико-морфологические и патогенетические особенности кожных проявлений при инфекции SARS-CoV-2 // *Рос. журн. кожных и вен. болезней*. 2024. Т. 27, № 4. С. 389–398. DOI: 10.17816/dv628598.
14. Baum H., Davies H., Peakman M. Molecular mimicry in the MHC: hidden clues to autoimmunity? // *Immunol. Today*. 1996. Vol. 17, No. 2. P. 64–70. DOI: 10.1016/0167-5699(96)80581-0.
15. Patrick M.T., Zhang H., Wasikowski R. et al. Associations between COVID-19 and skin conditions identified through epidemiology and genomic studies // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. P. S0091-6749(21)00084-1. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.006.
16. Сухова Т.Е., Молочкова Ю.В., Карташова М.Г., Карзанов О.В. Изменение течения псориаза после перенесенного заболевания COVID-19. Серия клинических наблюдений // *Альманах клин. медицины*. 2021. Т. 49, № 8. С. 550–557. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-065.
17. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л. и др. Патогенез COVID-19 // *ЗР*. 2020. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-covid-19> (дата обращения: 30.01.2025).
18. Хрянин А.А., Стуров В.Г., Надеев А.П. и др. Кожные проявления при новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2020. Т. 96, № 3. С. 53–62. DOI: 10.25208/vdv1141.
19. Chan J.F.-W., Kok K.-H., Zhu Z. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9. P. 221–236. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
20. Камиллов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М. и др. Цитокиновый дисбаланс в иммуногенезе псориаза // *Фундам. исслед.* 2015. № 1-5. С. 1065–1071.



Перспективы биологической терапии больных с гнойным гидраденитом секукинумабом

В.Ю. Уджуху^{1,2}, М.И. Шемшук¹, А.А. Кубылинский¹, И.Р. Баскакова³

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

³ Московский центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность изучения эффективности применения обусловлена тяжелым перманентно протекающим течением гнойного гидраденита, крайне торпидного к лечению антибактериальными препаратами и системными ретиноидами.

Цель исследования: оптимизация терапии больных гнойным гидраденитом с помощью секукинумаба

Материал и методы. Всего под нашим наблюдением с 2023 по 2025 год находилось 13 больных с гнойным гидраденитом (8 лиц мужского и 5 — женского пола) в возрасте от 12 до 60 лет. Тяжесть течения гнойного гидраденита определялась с помощью индекса тяжести гнойного гидраденита (HSSI) по бальной системе. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Секукинумаб в дозе 150 мг вводился один раз в неделю подкожно, с 5-й недели — по 150 мг один раз в 4 недели подкожно. Длительность лечения составляла 16 недель.

Результаты. В результате 16 — недельной генно-инженерной терапии секукинумабом большая часть клинических проявлений заболевания была купирована с сохранением единичных папулезных элементов, легкой инфильтрации и рубцовых изменений в зоне регрессировавших узлов и свищей. Выявлено, что концентрация IL-17A в сосудистом русле больных с гнойным гидраденитом значительно превышала аналогичный показатель здоровых доноров на фоне сниженного уровня IL-10 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Соотношение IL-17A/IL-10 было достоверно увеличено по сравнению с аналогичными данными в группе здоровых доноров.

Заключение. Результаты применения пациентам с гнойным гидраденитом генно-инженерной терапии показали, что на фоне значительного профиля безопасности (отсутствие побочных действий и осложнений) секукинумаб обладает выраженным положительным действием на течение кожно-воспалительного процесса. Применение секукинумаба у больных гнойным гидраденитом способствовало восстановлению полноценной регуляции процессов адаптивного иммунитета и иммунной толерантности.

Ключевые слова: гнойный гидраденит, интерлейкины, секукинумаб.

ABSTRACT

Therapy of patients with purulent hidradenitis with secukinumab

V. Yu. Ujuhu^{1,2}, M.I. Shemshuk¹, A.A. Kubylin¹, I.R. Baskakova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

³ Moscow Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia

Summary. The relevance of studying the effectiveness of the application is due to the severe permanent course of purulent hidradenitis, which is extremely torpid to treatment with antibacterial drugs and systemic retinoids.

PURPOSE OF THE STUDY: optimization of therapy for patients with purulent hidradenitis using secukinumab

Material and methods. 13 patients with hidradenitis suppurativa (8 males and 5 females) aged 12 to 60 years were under our observation from 2023 to 2025. The severity of hidradenitis suppurativa was determined using the hidradenitis suppurativa severity index (HSSI) using a scoring system. The level of interleukins in the blood serum was determined by an enzyme immunoassay.



Secukinumab at a dose of 150 mg was administered once a week subcutaneously, from the 5th week — 150 mg once every 4 weeks subcutaneously. The duration of treatment was 16 weeks.

Results. As a result of 16-week genetic engineering therapy with secukinumab, most of the clinical manifestations of the disease were stopped with the preservation of single papular elements, mild infiltration and cicatricial changes in the area of regressed nodes and fistulas. It was revealed that the concentration of IL-17A in the vascular bed of patients with purulent hidradenitis significantly exceeded the similar indicator of healthy donors against the background of reduced IL-10 levels in the blood serum compared to the control group. The IL-17A/IL-10 ratio was significantly increased compared to similar data in the group of healthy donors.

Conclusion. The results of the use of genetic engineering therapy in patients with hidradenitis suppurativa showed that, against the background of a significant safety profile (absence of side effects and complications), secukinumab has a pronounced positive effect on the course of the skin inflammatory process. The use of secukinumab in patients with hidradenitis suppurativa contributed to the restoration of full regulation of adaptive immunity and immune tolerance processes.

Key words: hidradenitis suppurativa, interleukins, secukinumab.

» ВВЕДЕНИЕ

Гнойный гидраденит — хронически протекающий дерматоз, характеризующийся поражением сально-волосных фолликулов и апокриновых потовых желез [1]. По данным отечественных и зарубежных авторов распространенность гнойного гидраденита среди человеческой популяции достигает 3–4 %, неравномерно распределяясь по регионам (в США и Европе поражая от 0,05 до 2 %, а в Африканском континенте до 5 % населения) [2, 3]. Женщины страдают гнойным гидраденитом несколько чаще чем мужчины. Согласно современным взглядам гнойный гидраденит считается мультифакторным дерматозом, в развитии которого определяющую роль играет несколько факторов одним из которых является генетическая составляющая. Вследствие генетической предрасположенности и влияния таких триггерных факторов как ожирение, различные гормональные и метаболические нарушения возникающая гиперпролиферация кератиноцитов приводит к облитерации фолликулярного протока и скоплению в нем себума и кератина. На дальнейших этапах течения патологического процесса происходит разрыв фолликула и попадание его содержимого в окружающие ткани, что вызывает иммуноопосредованное воспаление, сопровождающееся активацией провоспалительных интерлейкинов [4, 5, 6]. Длительно протекающее воспаление, обусловленное негативным влиянием *Staphylococcus aureus*, *Cutibacterium asnes*, коагулазонегативными стафилококками нередко приводит к разрастанию соединительной ткани, образованию абсцессов, свищевых ходов и рубцовых изменений [7, 8]. До настоящего времени результаты лечения больных с гнойным гидраденитом во многих случаях отличаются низкой эффективностью, сопряженной с крайней торпидностью к антибактериальным препаратам, что остро ставит вопрос разработки более эффективных методов лечения. В этом аспекте генно-инженерная биологическая терапия, учитывая обнадеживающие клинические результаты — актуальное и перспективное направление в лечении гнойного гидраденита, особенно при неэффективности стандартных методов [9, 10, 11].

Актуальность изучения эффективности применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у пациентов с гнойным гидраденитом обусловлена несколькими причинами. Одной из них является тяжелое перманентно протекающее течение гнойного гидраде-

нита, значительно снижающее качество жизни пациентов и крайне торпидное к лечению антибактериальными препаратами и системными ретиноидами. Важно и то, что выявленные цепочки в иммунопатологических нарушениях у больных гнойным гидраденитом служат мишенью для таргетной биологической терапии, что подтверждается хорошими результатами их применения у больных с гнойным гидраденитом.

Цель нашего исследования — оптимизация терапии больных гнойным гидраденитом с помощью секукиномаба

» МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего под нашим наблюдением с 2023 по 2025 г. на кафедре дерматовенерологии института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет), отделении дерматовенерологии РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, (Пироговский университет) находилось 13 больных с гнойным гидраденитом (8 лиц мужского и 5 — женского пола) в возрасте от 12 до 60 лет.

Критерии включения были следующими: пациенты с гнойным гидраденитом в возрасте от 12 до 60 лет; длительность заболевания не менее 6 месяцев, отсутствие или незначительный эффект от ранее проводимого лечения, письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии не включения: пациенты младше 12 и старше 60 лет; беременные или кормящие женщины; наличие у больного инфекционного заболевания в активной стадии, злокачественных новообразований, указания на проведение иммуносупрессивной терапии, гиперчувствительность к секукиномуабу, сахарный диабет, тяжелые заболевания печени и почек.

Критерии исключения: возникновение серьезных побочных действий и эффектов во время лечения; отказ больного от участия в исследовании.

Тяжесть течения гнойного гидраденита определялась с помощью индекса тяжести гнойного гидраденита (HSSI) по бальной системе. Легким течением гнойного гидраденита считалось при сумме баллов от 0 до 7, средним — при сумме баллов от 8 до 12 и тяжелым — при сумме баллов свыше 13. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы Milliplex MAP (Millipore, США) с магнитными микросферами Milliplex



Mag (США) по инструкциям производителя методом мультиплексного анализа и анализировали — на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США). Секукинумаб в дозе 150 мг вводился один раз в неделю подкожно, с 5-й недели — по 150 мг один раз в 4 недели подкожно. Длительность лечения составляла 16 недель.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пироговского Университета (протокол № 12 от 19.11.2022 г.).

При статистическом анализе полученных данных использованы методы непараметрической статистики. А именно, тест Манна — Уитни (Mann — Whitney) при сравнении межгрупповых различий и парным тестом Вилкоксона (Wilcoxon Mathed Pairs Test) для сравнения результатов лечения. Вычислялись параметры описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, минимум и максимум выборок, медиану, верхний и нижний квартили распределений. При анализе HSSI использовался дисперсионный анализ по Фридману (Fridman ANOVA). Результаты приведены в нотации медиана (мин; макс) (Me (min; max) или среднее значение +/- стандартное отклонение (M+/-Std). Уровень статистической значимости различий распределений был выбран $p < 0,05$. Программы: Statistica ver. 12, StatSoft, Inc, USA и свободное ПО LibreOffice, USA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 13 больных с гнойным гидраденитом (8 лиц мужского и 5 женского пола), из них четверо были в подростковом возрасте (12–15 лет), возраст остальных восьми участников исследования колебался в интервале от 23 до 52 лет. Средняя длительность течения гнойного гидраденита на момент обследования составляла $5,9 \pm 1,7$ лет. К наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеваниям у больных гнойным гидраденитом относились различные болезни желудочно-кишечного тракта, реже — заболевания ЛОР-органов. Из анамнеза следует, что все пациенты ранее получали комплексную терапию (системные антибактериальные средства и ретиноиды, хирургическую фенестрацию и дренирование патологических элементов, кюретаж свищевых ходов, применение лазера Nd: YAG-лазер), с незначительным и непродолжительным эффектом. При осмотре на участках кожи с наличием большого количества апокриновых потовых желез выявлялись сопровождающиеся выраженными болевыми ощущениями полиморфные высыпания в виде зон выраженной инфильтрации кожи, папул, узлоподобных элементов застойно-красного цвета, абсцессов и свищевых ходов. При оценке тяжести течения гнойного гидраденита с помощью HSSI по бальной системе выявлено, что у 4 больных наблюдалась средняя по тяжести разновидность заболевания ($11,84 \pm 0,40$ баллов) и у 9 пациентов — тяжелое течение гнойного гидраденита ($15,29 \pm 1,85$ баллов). Клинические наблюдения показали, что положительные тенденции в состоянии кожного статуса характеризовавшиеся снижением интенсивности воспалительных явлений и отсутствием свежих элементов стали определяться спустя неделю с момента начала терапии се-

кукинумабом. На 4–5-й недели лечения секукинумабом у больных определялось значительное уплощение инфильтративных элементов; почти полностью были купированы боли в зоне пораженной кожи. На 8–12 недели применения секукинумаба наблюдался полный регресс абсцессов и свищевых ходов. По окончании 16 недель генно-инженерной терапии вследствие разрешения большей части клинических проявлений заболевания патологический процесс принял легкое течение с сохранением единичных папулезных элементов, легкой инфильтрации и рубцовых изменений в зоне регрессировавших узлов и свищей. В ходе лабораторных исследований выявлено, что концентрация IL-17A в сосудистом русле больных с гнойным гидраденитом значительно превышала аналогичный показатель здоровых доноров (табл. 1, $p = 0,0001$, $p < 0,05$) на фоне сниженного уровня IL-10 в крови больных с гнойным гидраденитом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$, $p < 0,05$). Выявленные нарушения в содержании интерлейкинов у больных гнойным гидраденитом привели к патологическим сдвигам в их соотношении. Так, в образцах крови у больных гнойным гидраденитом прослеживалось статистически достоверное увеличение показателя, отражающего соотношение IL-17A/IL-10 по сравнению с аналогичными данными в группе здоровых доноров ($p = 0,00022$, $p < 0,05$). Иммунологические исследования, проведенные спустя 16 недель после начала лечения секукинумабом показали, что на фоне генно-инженерной биологической терапии наблюдалась снижение в периферической крови количественного содержания IL-17A ($p = 0,0022$, $p < 0,05$) происходившее параллельно увеличению концентрации IL-10 ($p = 0,0022$, $p < 0,05$). Такая динамика изменений концентрации в сосудистом русле субпопуляций Т-лимфоцитов у больных получавших секукинумаб приводила к нормализации соотношения IL-17A/IL-10 ($p = 0,002$, $p < 0,05$).

Табл. 1

Уровень мононуклеарных клеток и интерлейкинов у больных с гнойным гидраденитом до и после лечения секукинумабом

Показатели	До лечения секукинумабом (n = 12)	После лечения секукинумабом (n = 12)	Условно здоровые (n = 20)
IL-17A пг/мл	27,18 (24,9;30,4)	3,42 (2,5;4,9)	2,62 (2,4;3,1)
IL-10 пг/мл	3,8 (3,3;4,3)	4,91 (3,8;5,2)	5,80 (4,4;7,1)
IL-17A/IL-10	7,18 (6,07;8,91)	0,49 (0,39;0,57)	0,71 (0,56;1,03)

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты применения пациентам с гнойным гидраденитом генно-инженерной терапии показали, что на фоне значительного профиля безопасности (отсутствие побочных действий и осложнений) секукинумаб обладает выраженным положительным эффектом. Клинические исследования показали, что наиболее значительное падение интегрального показателя HSSI



наблюдалось на протяжении 6–10 недели применения секукинумаба (рис. 1, с $14,53 \pm 2,32$ баллов — в исходном фоне до $4,5 \pm 2,35$ баллов — на 10 недели лечения. На 10–12 недели выявлено незначительное падение суммарного показателя HSSI (с $4,5 \pm 2,35$ баллов до $3,5 \pm 1,75$ баллов). На дальнейших этапах лечения существенных изменений в состоянии больных не выявлялось (HSSI = $3,09 \pm 1,65$). Выявленный дисбаланс в соотношении IL-17A/IL-10 является важным звеном в каскаде иммунологических процессов приводящих к возникновению гнойного гидраденита и последующему перманентному его течению. Положительный эффект применения секукинумаба у больных гнойным гидраденитом обусловлен его способностью модулировать гуморальный ответ, подавляя гиперпродукцию ИЛ-17А, тем самым устраняя ИЛ-17-зависимый воспалительный каскад.

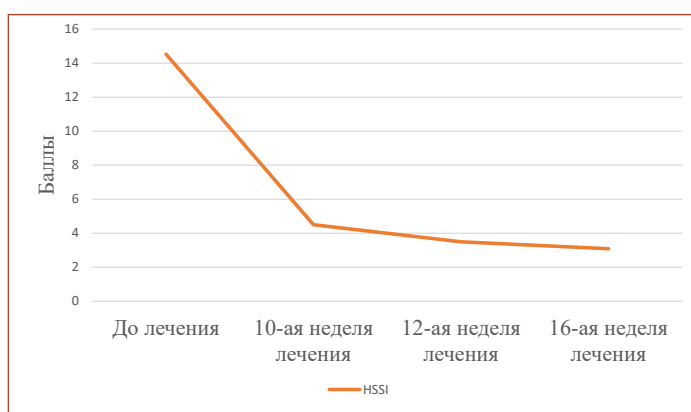


Рис. 1. Динамика индекса HSSI у больных гнойным гидраденитом на фоне применения секукинумаба

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных клинико-иммунологических исследований установлено, что применение секукинумаба у больных гнойным гидраденитом способствует восстановлению полноценной регуляции процессов адаптивного иммунитета и иммунной толерантности, оказывая, таким образом, благоприятное воздействие на течение заболевания. Для оценки клинической эффективности секукинумаба и определения наиболее оптимальной продолжительности его применения целесообразно продолжить исследования на большей выборке пациентов с гнойным гидраденитом. Дальнейшие исследования помогут оптимизировать продолжительность лечения и конкретизировать критерии ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурова С.А., Потехаев Н.Н., Бородулина К.С. Гнойный гидраденит: распространенность, этиопатогенез, коморбидность (часть 1) // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 2. С. 111–114.
2. Потехаев Н.Н., Бурова С.А., Бородулина К.С. Эпидемиологические и социально-гигиенические особенности гнойного гидраденита // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19, № 1. С. 13–17.
3. Saunte D.M.L., Jemec G.B.E. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment // JAMA. 2017. Vol. 318, No. 20. P. 2019–2032. DOI: 10.1001/jama.2017.16691.

4. Sachen K.L., Arnold Greving C.N., Towne J.E. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions // Cytokine. 2022. Vol. 155. P. 155897. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155897.
5. Zouboulis C.C., Frew J.W., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Target molecules for future hidradenitis suppurativa treatment // Exp. Dermatol. 2021. Vol. 30, No. 1. P. 8–17. DOI: 10.1111/exd.14338.
6. Gudjonsson J.E., Tsoi L.C., Ma F. et al. Contribution of plasma cells and B cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis // JCI Insight. 2020. Vol. 5, No. 19. P. e139930. DOI: 10.1172/jci.insight.139930.
7. Lowe M.M., Naik H.B., Clancy S. et al. Immunopathogenesis of hidradenitis suppurativa and response to anti-TNF- α therapy // JCI Insight. 2020. Vol. 5, No. 19. P. e139932. DOI: 10.1172/jci.insight.139932.
8. Liu T., Li S., Ying S. et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. P. 594735. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594735.
9. Gao J.L., Otto T.S., Porter M.L., Kimball A.B. Hidradenitis Suppurativa: New Targets and Emerging Treatments // Am. J. Clin. Dermatol. 2024. Vol. 25, No. 5. P. 765–778. DOI: 10.1007/s40257-024-00880-1.
10. Tsai Y.C., Hung C.Y., Tsai T.F. Efficacy and Safety of Biologics and Small Molecules for Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Pharmaceutics. 2023. Vol. 15, No. 5. P. 1351. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051351.
11. Guermazi D., Shah A., Yumeen S., Saliba E. The use of biologics and JAK inhibitors in the management of moderate to severe Hidradenitis Suppurativa treatment: a scoping review // Arch. Dermatol. Res. 2024. Vol. 316, No. 6. P. 259. DOI: 10.1007/s00403-024-03121-x.



Развитие профессиональной дерматологии в России (XIX — первая половина XX вв.). Становление. Первые шаги

Л.В. Белова

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить и проанализировать становление и первые шаги профессиональной дерматологии в России. Немало ученых и врачей, работавших в этой области, для большинства медиков забыты и деятельность их освещена недостаточно.

Материалы и методы. Изучение научных трудов, докладов на совещаниях, заседаниях научных медицинских обществ, воспоминания современников.

Обсуждение. Большие заслуги в становлении и первых шагах профессиональной дерматологии первой половины XX в. в России принадлежат В.В. Иванову, Ф.Н. Гринчару, Н.С. Ведрову, А.П. Долгову, М.П. Батунину, А.С. Зенину, Н.А. Торсуеву, А.А. Антоньеву.

Капельную методику испытания повышенной чувствительности кожи к химическим веществам начал разрабатывать Н.С. Ведров (1933), продолжил А.П. Долгов. Электрометрический метод определения проницаемости рогового слоя кожи по С.К. Розенталю (1937) применяли в научных исследованиях и для обследования лиц с профессиональными дерматозами.

До 1930-х гг. ученые в основном проводили описание профессиональных дерматозов промышленных и инфекционного происхождения, условий труда, вредностей на производстве, и только позже большое внимание стали уделять вопросам реактивности и патогенеза.

Выходы. Профессиональная дерматология явилась крайне нужным, особенным направлением развития российской дерматологии XX в. Научные разработки, опыт и самоотверженный труд его ярких представителей стали непреходящей ценностью для следующих поколений.

Ключевые слова: профессиональная дерматология, В.В. Иванов, Ф.Н. Гринчар, Н.С. Ведров, А.П. Долгов, М.П. Батунин, А.С. Зенин, Н.А. Торсуев, А.А. Антоньев.

ABSTRACT

Development of professional dermatology in Russia (19th — first half of 20th centuries). Formation. First steps

L.V. Belova

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

The purpose of the study: to determine and analyze the formation and first steps of professional dermatology in Russia. Many scientists and doctors who worked in this field are forgotten by most doctors and their activities are insufficiently covered.

Materials and methods. Study of scientific papers, reports at meetings, sessions of scientific medical societies, memoirs of contemporaries.

Discussion. Great merits in the formation and first steps of professional dermatology in the first half of the twentieth century in Russia belong to V.V. Ivanov, F.N. Grinchar, N.S. Vedrov, A.P. Dolgov, M.P. Batunin, A.S. Zenin, N.A. Torsuev, A.A. Antonyev.

The drop method for testing skin hypersensitivity to chemicals was started by N.S. Vedrov (1933), continued by A.P. Dolgov. Electrometric method for determining the permeability of the stratum corneum according to S.K. Rosenthal (1937) was used in scientific research and for examining individuals with occupational dermatoses.

Until the 1930s, scientists mainly described occupational dermatoses of industrial and infectious origin, working conditions, and industrial hazards, and only later began to pay much attention to the issues of reactivity and pathogenesis.

Conclusions. Professional dermatology was an extremely necessary, special direction in the development of Russian dermatology in the twentieth century. Scientific developments, experience and dedicated work of its outstanding representatives became an enduring value for the next generations.

Key words: professional dermatology, V.V. Ivanov, F.N. Grinchar, N.S. Vedrov, A.P. Dolgov, M.P. Batunin, A.S. Zenin, N.A. Torsuev, A.A. Antonyev.



Суровая поступь времени неизменно стирает в памяти многие события и имена, когда-то вызывавшие глубокий интерес, оживленные дискуссии, волновавшие участников... Неизбежна смена поколений... Забвение... Так не хочется, чтобы оно наступило...

Со времен Гиппократов до XVI в. вопросам профессиональных поражений кожи врачи уделяли лишь случайное внимание. С XVI в. появились зарубежные труды по профессиональным заболеваниям кожи. Отцом профессиональной дерматологии по праву следует считать проф. Бернардино Раммачини (1633–1714), автора классического труда «О болезнях ремесленников» (1700) [6].

Профессиональные заболевания кожи являются отражением неблагоприятия условий труда. В России XIX — самого начала XX в. сравнительно мало внимания уделяли этому вопросу в связи с относительно недостаточно развитой промышленностью, а также с невозможностью повлиять на улучшение условий труда рабочих их работодателями.

Владельцы предприятий не желали тратить средства на санитарное медицинское обслуживание рабочих, а представители государственной власти вопросам улучшения условий труда не уделяли должного внимания.

Согласно статистическим данным Ф.Ф. Эрисмана (1882), на бумагопрядильных и ткацких фабриках Московской губернии удельный вес больных кожными заболеваниями в общей заболеваемости составлял 11,5–13,9 %.

Врач нефтепромыслов «Братья Нобель» М.М. Петкевич на съезде нефтепромышленников (1887) для предупреждения массовых заболеваний кожи у нефтяников тщетно настаивал на обеспечении рабочих специальной одеждой и обувью и устройстве вблизи нефтяных скважин специальных установок для обмывания тела.

Член ученого горного комитета Л.Б. Бертенсон (1893) пришел к заключению о безучастии к охране здоровья рабочих владельцев горнозаводских предприятий, снисходительности к ним представителей горного надзора.

Видный деятель профессиональной патологии В.В. Святловский (1894) указывал на исключительно высокую частоту травматических повреждений и заболеваний кожи у рабочих металлургической промышленности, связывая это с недостаточными ограждениями опасных машин и механизмов. В.В. Святловский требовал от заводчиков и фабрикантов устройства вентиляции и бань.

Директор медицинского департамента МВД направил в Медицинский совет «Проект инструкций о санитарном благоустройстве некоторых промышленных заведений» (1894), значительная часть которых предусматривала предупреждение профессиональных заболеваний кожи.

Предлагалось механизмы, дававшие большое количество пыли, прикрывать колпаками или кожухами, устроить бани, умывальники, помещения для переодевания и хранения платья рабочих и др.

В обязательных постановлениях (1897) горнозаводского присутствия при Западном горном управлении указывалось, что при всех заводах и промыслах должны быть бани с таким расчетом, чтобы каждый мог мыться не менее 1 раза в неделю, помещения должны быть светлыми и просторными, воздух чист и, возможно, освежаем вентиляцией.

Согласно обязательным постановлениям по фабричным делам (1897) Виленского губернского присутствия, врачам вменялось в обязанность периодически производить наружный осмотр всех рабочих и санитарный осмотр помещений. Однако, как указывал А.В. Погожев, эти постановления весьма часто оставались неизвестными или игнорировались предпринимателями. Там, где удавалось осуществлять мероприятия по санитарно-гигиенической профилактике, отмечалось значительное снижение заболеваемости дерматозами.

По свидетельству врача Подольского цементного завода Г.И. Моровича (1897), установка герметических заграждений (колпаков) для устранения пыли намного уменьшила заболеваемость. Однако, как указывал Г.И. Морович, эта установка была проведена лишь на единичных цементных заводах. По данным Е.М. Дементьева (1899), на 82 % промышленных предприятий России врачебной помощи не было совсем [7].

В результате массовых рабочих выступлений на юге России накануне первой русской революции (1905), владельцы предприятий вынуждены были частично улучшить условия труда и медицинскую помощь в южных областях, в особенности в промышленно развитой Екатеринославской губернии, включавшей тогда и Донбасс.

В газете «Искра» (1902. № 18) писалось, что в разливочных отделениях нефтяных заводов у рабочих от керосина пухнут ноги, покрываются язвами. В газете «Звезда» Г.А. Бейлихис сообщил о положении рабочих ситценабивной фабрики Воронина, где красковарочное отделение было наполнено густым паром, везде очень грязно, у рабочих на руках экзема.

Согласно отчету старшего врача О.В. Вегнера, в Юзовской заводской больнице была открыта станция первой помощи (1903), где проводилась обработка дезинфицирующими средствами мелких повреждений кожи. О.В. Вегнер писал, что в результате рабочие избежали массы нарывов и флегмон.

Для уменьшения заболеваемости флегмонами на стекольном производстве врачом М.М. Максимовичем (1903) было предложено вместо раздражающей кожу нефти смазывать формы древесными опилками, а для профилактики повреждений кожи рук горячими трубками надевать кожаные перчатки.

На I (1903) съезде старший врач Брянского завода В.В. Правдолюбов заверил, что в каждом случае травмы, даже самой мелкой, после ее обработки заводилась специальная учетная карточка, в которой регистрировались дата и обстоятельства повреждения кожи, исход травмы, количество дней нетрудоспособности.

По данным К.А. Пажитнова (1904), в Москве 416 из 682 фабрик и заводов пользовались только «суррогатами амбулаторий». Согласно М.А. Заусайлову (1904), во всех приемных покоях Екатерининской железной дороги производилась обработка травм, что в большинстве случаев предупреждало гнойные осложнения.

Был установлен контроль за регулярной сменой и стиркой замасленной спецодежды, налажено бесперебойное банное обслуживание. В результате число случаев поражений кожи (1904) среди железнодорожных рабочих снизилось по сравнению с прежними годами



(1884–1894) [7]. Известный общественный медицинский деятель М.Я. Канель (1906) писал, что в отчетах фабричных инспекторов всюду слышались жалобы на антисанитарию рабочих помещений и жилищ [7].

На I (1903) и II (1908) съездах горнозаводских, фабричных и рудничных врачей Екатеринославской губернии старший врач Днепровского завода М.К. Пухальский сообщил о «специальном приемном покое», где больным с травматическими повреждениями кожи оказывалась медицинская помощь в дневное и ночное время. По данным С.К. Иванова (1910), хороший эффект в предупреждении болезней кожи на соляных рудниках оказала своевременная обработка и перевязка мелких повреждений кожи.

В докладе на II съезде фабричных врачей (1911) промышленный врач П.А. Сонин указал на плохую организацию медицинской помощи при травматических повреждениях кожи. Призвал владельцев предприятий, учитывая прямую для них выгоду, затратить небольшую сумму на организацию первичной обработки ожогов, порезов. Докладчик подчеркнул, что отсутствие надлежащих законодательных положений, регламентирующих фабричную медицину, являлось крупным пробелом в работе промышленных предприятий [7].

О рабочих с опухшими ногами, покрытыми мозолями и ссадинами, приходивших пешком на заработки (отхожий промысел) за сотни, тысячи верст, в Херсонскую губернию, писал известный санитарный врач и общественный деятель Н.И. Тезяков (1897). По данным санитарного бюро Московского земства, кожные заболевания (1912–1913) среди рабочих — литейщиков машиностроительных заводов составляли 21 % общей заболеваемости [7].

Первое сообщение о профессиональной экземе в России принадлежит Боруховичу (1913). Промышленный врач И.И. Лященко (1914) установил, что на рудниках Донецкого бассейна дерматозы среди горняков были распространены более, чем у сельского населения, в два с лишним раза.

В «Отчете Черногоградской больницы и амбулатории съезду бакинских нефтепромышленников за 1911–1912 гг.» (Баку, 1914) указано, что больные дерматозами составляли 40–50 % всех амбулаторных и 10 % стационарных больных [7].

Причиной массовых профессиональных болезней рабочих на Рижском резиновом заводе явились вопиющие антисанитарные условия, отсутствие вентиляции. Под давлением выступлений рабочих администрация была вынуждена (1914) изъять из производства сорт клея, явившийся сильным химическим раздражителем [7].

Бурный рост российской промышленности, создание разнообразных и новых отраслей, вовлечение в нее широких масс населения, сделали насущными вопросы изучения поражений кожи, связанных с производственными факторами. Начался учет профессиональных заболеваний (1924) в СССР.

Для использования опыта тех стран, где изучение профессиональных дерматозов было начато раньше России в связи с широким развитием промышленности, были изданы зарубежные труды.

Вышел перевод руководства с мировой известностью Р.Прозера Уайта «Профессиональные поражения кожи, их профилактика и лечение, с обращением внимания на производственные процессы и профессиональные вредности. Пер. с англ. Ф.Н. Гринчара, под ред., с предисл. и прим. проф. Г.И. Мещерского» (М., 1925. 266 с.).

В руководстве приведены не только поражения кожи у рабочих фабрик и заводов, но и у музыкантов (сикоз и омозолелости скрипачей, экзема флейтистов и др.), поражения кожи при солении свежих сельдей, при французской полировке, при бронзировании (способе превращать изделия из металлов в «художественные изделия»), а также необычные для России (дерматозы при срывании роз у рабочих розовых плантаций, при вылавливании губок из моря и т.п.). Книга читается с увлечением, прекрасно издана, даже с претензией на изящество. Вверху первой страницы помещен лозунг «Пролетарии всех стран, соединяйтесь!».

Был издан перевод с немецкого руководства М. Опенгейма, Ж. Рилле, К. Ульманна «Профессиональные болезни кожи. Под ред. проф. Г.И. Мещерского», Т. I. вып. 1 (М., 1925), вып. 2 (М., 1926), вып. 3 (М., 1927). В руководство вошли фотографии больных и муляжей, вклеенные цветные таблицы на атласной бумаге.

Основоположниками становления профессиональной дерматологии в России явились профессора В.В. Иванов, Н.С. Ведров, А.П. Долгов, М.П. Батунин, А.С. Зенин, Н.А. Торсуев.

Выдающийся ученый, декан, зав. кафедрой кожных и венерических болезней I МГУ, проф. Владимир Владимирович Иванов (1873–1931) после досадного конфликта со студентами, которым (большевикам и комсомольцам) в то время были даны очень большие полномочия, перешел в Институт профессиональных болезней Мосздраотдела (1923) (позже — НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний им. В.А. Обуха) на должность зав. кожным отделением (1925–1931).



Профессор В.В. Иванов (1873–1931)

Выходец из купеческой семьи в Екатеринбурге, выпускник МГУ, Николай Симонович Ведров (1891–1949) работал по приглашению проф. В.В. Иванова ординато-



ром (1925–1931), а затем зав. (1931–1937) отделением Института им. В.А. Обуха.

Выпускник II МГУ, ординатор больницы им. Короленко, н.с. (1928) Института им. В.А. Обуха, к.м.н. (1937) Арсений Петрович Долгов (1900, Тверь — 1979) был назначен зав. (1938) кожным отделением и одновременно главным врачом (1943). Проф. А.А. Антоньев, защитивший докторскую диссертацию (1968) под руководством проф. А.П. Долгова, так вспоминал о нем: «Хороший ученый и человек».



Профессор Н.С. Ведров (1891–1949)

На первом этапе развития советская профессиональная дерматология имела этиологическое направление: описывали клиническую картину, выясняли причины возникновения заболеваний, разрабатывали меры профилактики на отдельных предприятиях и в отраслях промышленности, среди разнообразных профессий, изучали профессиональные дерматозы инфекционного происхождения.

В каждой работе авторы рекомендовали и старались внедрить меры профилактики по механизации производства, спецодежде, санитарно-гигиеническим мероприятиям и т.п. В то время некоторые меры были самыми простыми, но, тем не менее, действенными.

Так, для профилактики поражений кожи при использовании цианмида кальция в качестве азотистого удобрения в сельском хозяйстве, советовали прикреплять к каждому мешку подробную инструкцию-памятку для рабочих с правилами применения и предосторожности при рассыпании содержимого.

О профилактике поражений кожи и ногтей у поливальщиц и трафаретчиц на фарфорово — фаянсовых фабриках сообщили И.Н. Кавалеров, Б.Б. Коган (1924), язв и экземы у колористов обойной фабрики «Профинтерн» в Одессе — Парижер (1924), урсоловых язв у рабочих красильно-мехового производства — Н. Розенбаум (1924).

В трудах и материалах I Украинского института рабочей медицины (рабмеда) были опубликованы труд М.Г. Смирнягина «Поражения кожи у рабочих в кондитерском производстве в связи с условиями труда»

(1925), П.П. Буховцева (1925) — о профессиональных дерматозах.

О профессиональных заболеваниях кожи сообщил М.С. Пильнов (1925) (Пермь), у рабочих торфяной промышленности — И.И. Богданович (1925) (Минск), при работах с пеком — А.М. Фейгин (1926).

С докладом «Профессиональный дерматоз от азотной кислоты и динитрохлорбензола (ДНХБ)» на заседании (2.12.1925) МДВО выступил Н.С. Ведров. ДНХБ представляет собой вещество желтого цвета, распространяется в воздухе, прилипает к влажной коже, является сильным аллергеном.

Применяется в анилинокрасочной промышленности, используется для синтеза красителей, в основном в производстве сернистого черного; при производстве взрывчатых веществ. Является промежуточным продуктом для промышленного производства ряда соединений.

О дерматите от ДНХБ у 52 рабочих сообщили М.Г. Смирнягин, Д.Д. Шапиро (1926). На заседании (28.04.1926) Одесского ДВО Б.Л. Коренберг доложил о поражении кожи ипритом.

На заседании (13.05.1926) МВДО В.П. Меморский сделал сообщение «Результаты обследования профессиональной группы машинистов в смысле кожных и венерических болезней» из Центральной лаборатории по изучению профессиональных вредностей и болезней на транспорте.

В обсуждении сообщения на тему, являются ли обнаруженные дерматозы профессиональными, приняли участие П.А. Павлов, Н.Э. Андерсон, С.Е. Сладкович, А.П. Иордан.

Завершил заседание проф. В.В. Иванов так: «Прослушанное сообщение является первым в нашем обществе по вопросу о профессиональных заболеваниях кожи, и надо думать, в виду особого внимания, уделяемого у нас изучению профессиональных болезней, им положено только начало дальнейшим сообщениям на эту интересную тему» (Рус. вестн. дермат. 1926. № 6. С. 566.) [7].

Случаи заражения сифилисом кормилиц описаны Г.М. Герценштейном, А.И. Поспеловым. Этот вопрос был поднят в докладе П.А. Богданова «О ненормальном положении кормиличных приютов в Москве и необходимости реорганизации их» (Прот. МВДО. 1890–1892. Т. I). О случаях профессионального заражения сифилисом, в том числе кормилиц, сообщил В.М. Кудиш (1907, 1911).

Вышли работы А.П. Иордана (1925) о профессиональном сифилисе у акушерок, К.А. Карышевой (1925) — у санитарки венерологического отделения, И.Л. Левина (1925), Л.Н. Файнгольда (1926), Ф.Л. Юдалевича (1926), Н.И. Чучелова (1928), В.Н. Кузнецова (1929), Н.А. Иванова (1931) — у медперсонала, Л.Г. Вольпяна (1926) — у зубных врачей, Е.И. Миракянц (1927) — у кормилиц, Н.Г. Осипянца (1931) — у врачей, А.А. Лимберга (II Всесоюзный одонтологический съезд, М., 1925), А.П. Иордана (1927), Д.А. Зильбера (1927), Н.С. Смелова (1928), Н.В. Санталова (ВМА, 1931), И.М. Щербакова (ЛенГИДУВ, 1931), М.В. Кубарева (1934) (Куйбышев) — о новокаиновых дерматитах у зубных врачей, Н.Н. Тихомирова о профессиональных заболеваниях кожи под влиянием лучей Рентгена (1930).



Зав. кожным отделением изолятора им. Дзержинского А.М. Ариевич описал заражение трихофитией сестры — лаборантки и сестры — эпиляторши от больных трихофитией детей. Для профилактики рекомендовал обязательное употребление резиновых перчаток при мытье пробирок и колб с культурами грибов.

Применение резиновых перчаток сестрами — эпиляторшами на опыте оказалось неудобным. При эпиляции наиболее нуждались в защите мизинец и

IV палец правой кисти, которые должны были быть предохранены мягкими резиновыми напальчниками [2].

Харизматичной личностью являлся Николай Гаврилович Осипянц. Проявил огромную инициативу и кипучую энергию в создании весной 1920 г. Ставропольского на Кавказе венерологического института (ВИ) (1920–1929), одного из первых в России. По его предложению решение об организации ВИ принял губернский съезд врачей. Появление этого совершенно нового научного и лечебного учреждения происходило в исключительно трудных условиях.

Добровольный и бескорыстный помощник директора И.К. Титров в «Трудах Ставропольского н/К венерологического института. 1920–1925» (1925) писал: «Доктору Осипянцу пришлось самому находить помещение, свлаживая в него ... мебель, оборудование, принести собственный инструментарий, подобрать самому сотрудников, и с большим трудом удалось...открыть двери для приема больных» [7].

На первых порах ВИ имел стационар на 13 коек, небольшую амбулаторию, миниатюрную лабораторию на столе в кабинете директора. Штат состоял всего из 1 врача (директора), 1 фельдшера, 1 медсестры и 4 технических работников.

Предшественником Ставропольского краевого научного дерматовенерологического общества (ДВО) был организованный Н.Г. Осипянцем дерматовенерологический кружок им. В.М. Броннера (12.1927). В дальнейшем Н.Г. Осипянц стал первым директором Ереванского ВИ (1929), позже — Туркменского КВИ. Однако его руководящая работа протекала негладко и он лишился высоких постов [7].

Поражения кожи от парафенилендиамина в меховом производстве изучал В.П. Исаев (1927), заболевания ногтей у рабочих кожевенных заводов — Г.Я. Клебанов, В.И. Эдмин (1927) (Л.), так называемую «никелевую экзему» — Е.М. Кольцова (1927), клеевые дерматозы — А.С. Вассерман, С.В. Вольтер, Д.Е. Ходоров (1927), поражения кожи у рабочих в производстве с клещевинной — А. Коробов (1927), у кокономотальщиц — Н.С. Ведров (1927), «профессиональную татуировку» у обдирщиков и обрезчиков маслобойного производства — Я.С. Хентов (1927).

На заседании (7.04.1927) МВДО Н.С. Ведров продемонстрировал инженера-химика с комедонами и бромистыми угрями, на заседании (5.05.1927) — рабочего с распространенной мокнувшей экземой после контакта с ДНХБ.

Рабочих со шпалопропиточного завода с явлениями профессиональных фолликулитов и черных угрей (креозотовый дерматит) на заседании (23.10.1927) кожно-венерологической секции Харьковского медицинского общества показал С.Д. Сыркин. Больные находились под

наблюдением М.Г. Смирнягина в стационаре Института рабочей медицины, где были выработаны метод их лечения и меры профилактики заболевания.

В работе о профессиональных дерматитах от рвотного камня (комплексного соединения оксида сурьмы и виннокислого калия) при обработке набивных платков у рабочих камвольных фабрик А.Б. Селиссский (1927) предложил для профилактики помимо механизации промывальных отделений нейтрализацию виннокаменной кислоты мелом.

Работы Н.С. Ведрова по дерматозам от ДНХБ были опубликованы в сборнике Института им. В.А. Обуха «Оздоровление труда и революция быта» (М.: изд. Мосздравотдела, 1927, 1928), выпуски регулярно выходили в свет. Сотрудник кожного отделения Иоган Анатолиевич Пак описал «смоляную кожу» и дегтярные меланозы (1927), язвы от хлористого цинка у зарядчиц завода «Мосэлемент» (1928), поражения кожи на производстве рубероида и толя (1929).

О фотодерматозах и порфиринурии в связи с сенсибилизацией кожи к УФО у электросварщика, при работе с каменноугольными смолами и пеком сообщил Н.С. Ведров (1928).

На заседании (14.11.1928) Одесского ДВО Д.Е. Ходоров продемонстрировал 2-х больных дерматитом стеклянщиков. Профессиональный дерматит рыбчисток описали Д.Е. Ходоров, И.Б. Шерман (1928), поражения кожи в химической промышленности — И.С. Бейрах, Г.Я. Клебанов, С.М. Шварц (1927), В.К. Навроцкий (1929), в деревообрабатывающей промышленности — Н. Горшков (1929), при работах с карболинеумом — Н. Наумов (1929), у рабочих хлебопекарен — Ф.Н. Гринчар (1929), на предприятиях треста «Грознефть» — П.П. Дзенжа (1929), при работе с солями хрома — Т. Раева (1929), у грузчиков асфальтированных труб — Б.М. Шкляр (1929), от едкого натра (щелочи) — А.К. Штейн (1929), при обработке сурепного семени — С.Л. Бернштейн (1929).

Об устранении ожогов кожи у рабочих при известковых печах старой конструкции сообщил А.Г. Мухаршев (1928), о мозолистых образованиях у вынимальщиков на солеваренных заводах — А.Н. Новорасов (1928), поражений кожи у рабочих хромпикового завода — И.Л. Рабинович, Л.Е. Ходоров, А.Я. Оксюз (1928), пимокатного производства (пимов, валенок, кошмы) — В.В. Вергунов (1928), у пекарей — Б.Н. Тониан (1928), у полировщиков гнутой мебели — Н.С. Ведров (1928).

О ДНХБ дерматите на заседании (1.03.1928) МДВО доложил Э.Г. Мускатблит (Институт им. В.А. Обуха). Был показан больной, маляр, заболел после трехнедельной работы на Дорогомиловском химическом заводе. В обсуждении доклада и демонстрации принял участие Н.С. Ведров.

На заседании (10.12.1928) кожно-венерологической секции Харьковского медицинского общества А.М. Кричевский, Н.С. Попов показали больного парикмахера с профессиональной экземой. Поражения кожи рабочих маслозавода описал В.В. Вергунов (1928), парафинового завода — В.А. Попель (1929).

На заседаниях Ташкентского ДВО А.М. Листенгартен доложил об экземе от нефти (22.03.1929), поражениях



кожи пекарей (10.03.1930), пигментации груди сапожников (14.11.1930), изменениях ногтей у рабочих табачного производства (Мед. мысль Узб. и Туркм., 1930).

Большое внимание ученые уделяли изучению профессиональных заболеваний кожи инфекционной этиологии. Сибирская язва («сибирка») встречалась у рабочих, занимавшихся сырыми кожами, расчесыванием шерсти, выделкой шерстяных одеял, изготовлением щеток, при уходе за лошадьми, употреблении необработанных бритвенных кистей.

Вышли работы А.И. Пахомычева (1924), В.А. Литкенса (1925) о профессиональных поражениях кожи сибирской язвой, А.А. Летавета «Сибирская язва как профессиональное заболевание» (1926), Б.М. Чуистова о сибирской язве у рабочих кожевенных заводов (1927), Н.А. Дмитриева — у сортировщиков конского волоса (1929), А.П. Долгова, М.А. Морозова — об «узелках доильщиц» (1931).

Восстановление и развитие промышленности в период реконструкции страны требовало разработки и проведения конкретных санитарно-гигиенических мероприятий в различных отраслях промышленности.

Это могло быть осуществлено лишь на основе детального рассмотрения производственно-гигиенических факторов различных производств и состояния здоровья работавших. Выявление производственных условий, неблагоприятно влиявших на состояние здоровья рабочих, выдвинуло перед дерматологами серьезную проблему глубокого изучения реактивности организма и, в частности, кожи. Полученные результаты дали возможность подойти к разрешению вопросов патогенетических механизмов развития профессиональных дерматозов.

Постепенно с 1930-х гг. этим исследованиям уделяли все больше и больше внимания. Капельную методику испытания реактивности кожи к химическим веществам по отношению к ДНХБ разрабатывал под руководством проф. В.В. Иванова и продемонстрировал на заседании (14.11.1929) МВДО Н.С. Ведров.

На III Всесоюзном съезде по борьбе с кожными и венерическими болезнями (Л., 1–7.06.1929) А.М. Тыжненко, В.А. Попель, Я.Л. Ровинский обосновали специфичность компрессных и капельных кожных тестов.

На заседании (25.06.1930) венерологической секции III Поволжского съезда врачей (Астрахань, 1930) ординатор Астраханского ОВД Р.М. Тер-Захаров прочитал доклад «Характеристика поражений кожи у рабочих рыбной промышленности». Отметил лихорадочность, спешность, невероятную быстроту и скорость работы в пути, особенно у женщин.

В течение дня женщина — резалка должна была изрезать судака и сазана по 200 рыб, леща и тарани по 1 200 рыб, женщина — низалка — скарбовать (мелко надрезать) и снизить по 1 200 рыб.

О поражениях кожи от нефтепродуктов сообщили А.В. Заславский (1930), И.Д. Постовский (1930), об урсоловых дерматитах — Ф.М. Монтрель (1930), у грузчиков пека на коксобензольном заводе — А.Р. Русаков (1930), о пековых дерматозах на асфальтовом производстве — Е.В. Кистяковский (1930) (Киев), о поражениях кожи и стигмах набойщиков платочных фабрик — А.Б. Селисский, Р.С. Брауде (1930), о дерматозах у кожевни-

ков — А.И. Хованский, Ф.В. Стернин (1930), рабочих металлургического завода — М.Т. Бриль (1930), работниц на прополке клевера — К.С. Промахин (1930).

При обследовании рабочих на добыче и обработке асбеста в разрезах А.П. Девирц (1930) (Свердловский институт профзаболеваний) описал профессиональное заболевание кожи на сгибательных поверхностях кистей, больше на правой, под названием «асбестовые бородавки». Ранее доложил об этом заболевании на конференции (4.10.1929) патолого-анатомического института.

На заседании (8.12.1930) Новосибирского научного общества врачей зав. Новосибирским ВД Д.А. Лапышев доложил о мышьяковых дерматитах у рабочих мини-завода по приготовлению порошка с содержанием мышьяка для протравливания семян и мерах профилактики. Соединения мышьяка применялись также в кожевенном, меховом производствах, изготовлении красок.

Важная, обстоятельная работа Н.С. Ведрова «Материалы к вопросу о сенсibilизации кожи (Сенсibilизация в профессиональных условиях к ДНХБ)» (1931) была написана на материале кожного отделения Института им. В.А. Обуха за 4 года.

Была доложена на конференции (11.12.1930) Института социальных болезней им. Н.А. Шнейдера, на заседании (7.03.1931) профессиональной секции Московского терапевтического общества, оба раза с демонстрацией больных с высокой чувствительностью к ДНХБ. В.Н. Ведров описал больного, скончавшегося после 8-го рецидива ДНХБ экземы. Описал результаты испытания чувствительности кожи рабочих капельным методом к ДНХБ [8].

Было подтверждено, что ДНХБ является сильнейшим сенсibilизатором, обладает выраженным местным и общим токсическим действием, вызывает реакцию гиперчувствительности почти у всех людей, подвергшихся его воздействию [8].

Доклад «Профессиональные прижигания у рабочих сырейного цеха» на заседании (3.03.1931) МВДО прочитали Ф.Н. Гринчар, В.А. Рахманов. Были изданы работы Г.Я. Клебанова, И.Л. Израйловича (1931) о дерматозах рабочих жестяного цеха.

Ординаторы Таганрогского КВД Э.И. Иоффе, И.С. Берлин (1931) описали поражения кожи у носильщиков цемента. Установили, что причиной является его составная часть — негашеная известь, которая, соединяясь с потом, выделяла значительное количество тепла, и под воздействием груза вызывала повреждения кожи. Предложили очень простую меру профилактики: пользоваться только хорошими мешками, не пропускавшими известковую пыль.

По просьбе врача амбулатории завода «Электросвет» А.П. Долгов (1931) обследовал кожу рабочих эмалировочного цеха. Большая заболеваемость была обнаружена у помощниц обливальщиков. Одновременно со специфическими пробами применяли 4 основных кожных пробы, принятые в Институте им. В.А. Обуха (скипидар, арника, формалин, керосин).

Для профилактики поражений кожи эмалировщиков (1931) А.П. Долгов предложил ряд мер, в том числе максимальную механизацию процессов обливки и протирки предметов, перевод на другую работу лиц с положитель-



ными специфическими пробами. Также было проведено контрольное обследование эмалировочного цеха завода «Красный Штамповщик».

Обстоятельная работа сотрудников кожного отделения ГВИ М.И. Пера, А.А. Малова, М.С. Позина «Материалы к вопросу об изучении профессиональных изменений кожи у рабочих хрустального (стекольного) производства завода им. М.И. Калинина (б. ТЭЖЭ)» (1931) явилась одной из первых попыток приближения научных работников ГВИ к изучению профессиональных дерматозов непосредственно на производстве [15].

Работа представлена как опыт социально-клинико-производственного экспериментального обследования. Редакция журнала «Венерология и дерматология» этой статьей открыла дискуссию по поводу методов работы дерматологов на производстве с целью увязки теории и практики.

Заседание (30.05.1931) МВДО, где была доложена работа, впервые состоялось на производстве, на территории шлифовального цеха хрустального завода. В статье дано описание технологии производства в каждом цехе, указаны профессиональные вредности, представлены поражения кожи у рабочих разных профессий (стеклодувов, отшибальщиков, отделыщиков, пробочников, глиномальщиков, матовщиков травильного цеха, притирщиков, шлифовщиц-полировщиц и др.), рекомендованы профилактические меры по травматизму (ожоги и порезы) и др. [15].

Вышел сборник работ по профессиональным заболеваниям кожи «Клиника кожных болезней ПМИ и профдиспансер» (Пермь, 1931). О профилактике заболеваний кожи толевого производства под влиянием пека сообщил Н.А. Алеутский (1931), у бараночных пекарей — Н.А. Горчаков (1931), у рабочих совхоза «Гигант» — А.В. Заславский (1931), хромовых язв у рабочих красильного цеха овчинно-шубного производства — Л.А. Рубинштейн (1931), судовых конопатчиков — Д. Бубарев, Ф. Каган (1931), рабочих механико — сборочного цеха тракторного завода — С.А. Бомар (1931), лудильно — травильного производства — К.Л. Голшмид, В.Г. Кудрявцев (1931).

Заболевания ногтей были изучены Е.И. Миракянц (1931) (Эривань) у рабочих табачной фабрики: щипальщиц (выбиравших из связки листа посортно), крошителей табака, машинистов на папиросно — набивальных машинах, сушильниц крошеного табака, укладчиц в пачки, закрывальщиц (заклеивавших клапаны пачек), мазильщиц (смазывавших бока пачек клеем).

Заболеваемость кожи с временной потерей трудоспособности в различных отраслях труда представил дерматовенеролог Алексей Алексеевич Евсеев (М., 1900 — Хабаровск, 1938) (1931) (ВМА, ЛенДВИ) [11]. Известный ленинградский медицинский статистик, глубоко изучил и проанализировал эту тему, составил 12 подробнейших статистических таблиц, сделал 16 важных выводов.

В таблице 11 «Наиболее и наименее пораженные болезнями кожи производства и другие отрасли труда» наиболее пораженными назвал: добычу торфа, спичечное, стекольное производства, добычу каменного угля и антрацита, производство кирпича, черепицы и других строительных материалов.

Интересным, заметным человеком с трагической судьбой был А.А. Евсеев: членом ВКП (б) (коммунистом), комиссаром дивизии в Новгороде, выпускником (1930) ВМА, выпускником (1929) философского факультета Ленинградского университета, работал на кафедре кожных и венерических болезней ВМА, в ЛенДВИ.

Был командирован в Усурийск начальником госпиталя, начальником курсов усовершенствования врачей в должности и звании бригадного врача (высшего начальствующего военно-медицинского состава) в Хабаровск. Активный участник IV Всесоюзного съезда по борьбе с венерическими и кожными болезнями (М., 1937), А.А. Евсеев был расстрелян по ложному обвинению в «участии в антисоветском фашистском заговоре».

В труде «Снижение заболеваемости кожи рук у рабочих сырьеного цеха методом нейтрализации никеля аммиаком» (1932) В.А. Рахманов (I ММИ) (1901–1969) выступил инициатором внедрения метода нейтрализации для профилактики аллергических профессиональных дерматозов.

Вышли работы Ф.Н. Гринчара, Н.С. Эфрона, В.А. Рахманова при участии ряда врачей «Гнойничковые заболевания кожи среди рабочих металлургической промышленности и борьба с ними» (1932. 42 с.), А.С. Зенина, Н.А. Торсуева — о поражениях кожи у никелировщиков (1932).

О профессиональных изъязвлениях кожи у рабочих кожзавода и борьбе с ними сообщили Л.А. Абрамович, А.М. Табачник (1932), об известковых дерматитах — Н.И. Громов (1932), о мышьяковых — А.М. Земмельс (1932), поражениях кожи у рабочих фотоцинкографического производства — Д.А. Елкин (1932), прокатного цеха — А.Я. Брук (1932), толевой фабрики — Э.И. Иоффе (1932), тянущиков проволоки — И.А. Люблинский (1932), о действии тротила на кожу человека — А.С. Зенин (1932), о так называемой «никелевой чесотке» — А.С. Зенин, Н.А. Торсуев (1932).

Вышла обстоятельная работа из Таганрогского профдиспансера Л.А. Абрамовича, А.М. Табачника «Заболевания кожи рабочих токарных цехов инструментального завода им. Сталина и борьба с ними» (1932) [1]. Для обследования рабочих профдиспансер выделил целую бригаду: дерматолога (Л.А. Абрамович), профессионального гигиениста (Русаков), лаборанта химической лаборатории (Мирлес), медицинского статистика (А.М. Табачник). В то время было принято в работе коллективов объединяться в бригады.

При обследовании 427 рабочих был приведен перечень выявленных у них профессиональных болезней кожи, указано на неблагоприятную связь с охлаждающей жидкостью, с которой приходилось соприкасаться.

На основании данных клинического осмотра, профессиональных вредностей, данных статистического анализа, бригада рекомендовала 31 (!) мероприятие по борьбе с заболеваниями кожи травматического происхождения, по предохранению от загрязнения охлаждающих смесей, по предохранению кожи от их раздражающего действия.

В то время между коллективами и членами коллективов страны повсюду широко было развернуто социальное соревнование за достижение наилучших ре-



зультатов в работе. «Могучим фактором в борьбе за дело снижения заболеваемости явится также введение в договоры по соцсоревнованию между отдельными бригадами специальных пунктов, касающихся санминимума по уходу за кожей и наблюдения за санитарным состоянием станков» [1. С. 38].

Была обоснована необходимость заменить на станках масло мыльной водой, причем запретить приготовление мыльного раствора «на глазок», выделить для этого специально инструктированного человека, количество применяемой щелочи довести до возможного минимума и др.

Предлагалось снабдить каждую бригаду раствором целлоидина в спирте с эфиром для обработки порезов и ссадин, снабдить фартуками из непромокаемой ткани, устроить душевую и др.

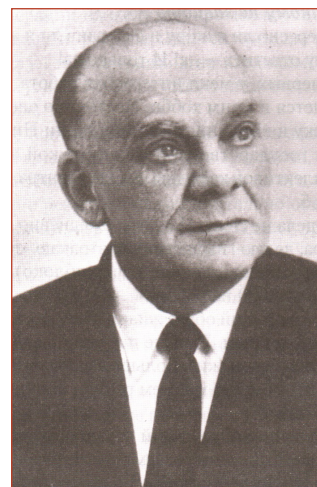
Вышла работа Н.С. Ведрова по капельной методике испытания повышенной чувствительности кожи к химическим производственным аллергенам (1933). В сноске к статье Н.С. Ведров (1933) указал, что в сборе материалов участвовали его товарищи по институту А.П. Долгов, И.А. Пак, Д.И. Аснин. Профилактику заболеваний кожи от паранитрозодиметиланилина предложил И.А. Пак (1933).

Продолжал усовершенствовать капельную и компрессную методики А.П. Долгов. О специфичности компрессных и капельных кожных тестов писал Я.А. Мериин (ЛенГИДУВ, 1933).

Изучение реактивности организма поставило перед исследователями вопрос о значении качества химического раздражителя в развитии процесса сенсibilизации. А.П. Долгов показал, что в зависимости от выраженности сенсibilизирующих свойств химического раздражителя стоит и частота возникновения дерматозов. Чаще наблюдались заболевания кожи от действия синтетических смол, скипидара, солей хрома и никеля, реже — от гидрохинона, урсола.

Организатором здравоохранения, очень влиятельным человеком был проф. Михаил Петрович Батунин (1894–1972). С 13-и лет начал обучаться слесарному делу, поступил в фельдшерскую школу, с началом первой мировой войны был призван в армию, стал прапорщиком, комиссаром здравоохранения (1917) Симбирского уезда, председателем (1918–1921) губернского совета профсоюзов Медиксантруд и союза горнорабочих. М.П. Батунин являлся одним из организаторов I Поволжского съезда по борьбе с венерическими болезнями (1925), одним из организаторов дерматовенерологической службы в Татарстане.

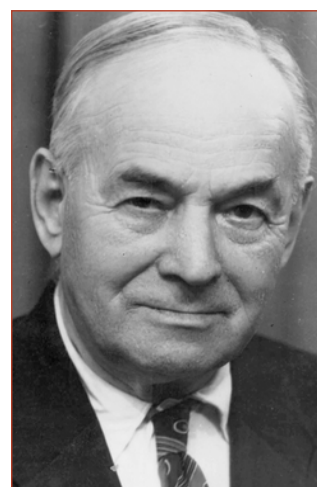
Выпускник (1924) Казанского университета, М.П. Батунин был в связи с болезнью и смертью от туберкулеза проф. М.С. Пильнова и.о. зав. (1930–1931) кафедрой кожных и венерических болезней Казанского МИ, затем — зав. (1931–1970) кафедрой Горьковского (Нижний Новгород) МИ, директором (1933–1960) Горьковского КВИ и одновременно зав. урологическим отделением. Защитил докторскую диссертацию «Лимфатическая система и кровеносные сосуды предстательной железы человека» (1935).



Профессор М.П. Батунин (1894–1972)

Организовал и редактировал журнал «Советская дерматология. Журнал, посвященный профессиональным заболеваниям кожи» (Орган Горьковского ОДВ, под ред. М.П. Батунина, Горький, 1934, 1935), был отв. редактором 26 выпусков «Научных записок Горьковского КВИ и кафедры кожных и венерических болезней ГМИ». В годы ВОВ проф. М.П. Батунин занимал должность зам. зав. Горьковским городским отделом здравоохранения.

Ученик проф. П.С. Григорьева, выпускник (1916) Саратовского университета, проф. Алексей Сергеевич Зенин (1892–1968) работал в Горьковском КВИ, заведовал кожным отделением Института профессиональных болезней (Горький), был зав. (1932–1968) кафедрой кожных и венерических болезней Куйбышевского (Самарского) МИ и директором (1933–1939) Средневожского краевого ВИ.

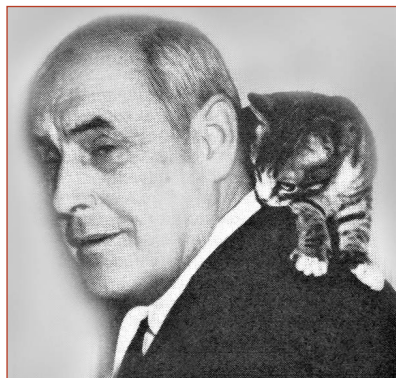


Профессор А.С. Зенин (1892–1968)

Выпускник (1927) Казанского университета, Николай Николаевич Чумаков (1899–1976) работал на кафедрах Казанского, Горьковского МИ, позже Н.Н. Чумаков — к.м.н. (1935), д.м.н. (1941), проф. (1942), зав. кафедрами Ижевского, Ярославского МИ. Предложил защитную пасту Н.Н. Чумакова.



Выдающийся русский дерматовенеролог проф. Николай Александрович Торсуев (1902–1978) начал свою научную и практическую деятельность в Горьком в области профессиональной дерматологии. Будучи приват-доцентом Горьковского МИ, описал профессиональные дерматозы в никелировочных цехах (1933), на линии бензобаков (1933), от хромовых соединений (1933), соляной кислоты (1933), смазочных материалов (1933), серной кислоты (1933), цианистого натра (1933), составил библиографию по профессиональной дерматологии (1934) и др.



Профессор Н.А. Торсуев (1902–1978)

Ярким представителем специалистов в области профессиональной дерматологии был к.м.н. (1938), доцент (1945–1953) Горьковского МИ Дмитрий Алексеевич Елкин (1875–1964). С фотографии на нас смотрит удивительно доброжелательный, необыкновенной доброты человек с лучистыми глазами и густыми, волнистыми волосами...

Выпускник (1895) с отличием Казанского фельдшерского училища, работал в сифилидологическом отделении в Нижнем Новгороде. По окончании (1913) Казанского университета в возрасте 38-и лет, получив звание лекаря с отличием, Д.А. Елкин возвратился на работу ординатором. Был мобилизован в Красную Армию, организовал курсы красных сестер Приволжского военно-санитарного округа и преподавал (1919–1921) там.

Произошло знаменательное событие: Д.А. Елкину было поручено организовать в Нижнем Новгороде КВД (1921), один из первых в России. Заведующим и единственным врачом КВД был (1921) сам Д.А. Елкин. В штате КВД были 1 медсестра, 1 санитарка и 1 сиделка.

По воспоминаниям невестки Д.А. Елкина, зам. директора Горьковского КВИ В.Н. Андриановой, в отчете (01.1928) Д.А. Елкина читаем: «Амбулатория диспансера занимала 2 комнаты при амбулатории губернской больницы с отдельным входом для больных. Прием мужчин и женщин проводился в одном кабинете, но в разные дни недели. В первый год работы было выдано 3 390 рецептов на бесплатное получение лекарств...» [7].

Один из пяти детей Д.А. Елкина, муж В.Н. Андриановой, работал в Горьковском КВИ рентгенлаборантом. В конце жизни Д.А. Елкин потерял зрение, скончался на 89 году жизни.

Горьковский КВИ поставил своей задачей изучение профессиональных дермопатий на предприятиях края.

Организацию и методику борьбы с профдерматозами разработали М.П. Батунин, А.С. Зенин, Н.А. Торсуев (1933), методику учета кожной заболеваемости на крупных промышленных предприятиях — Н.А. Торсуев (1933).

Вышло первое, небольшое по объему, отечественное руководство «Профессиональные болезни кожи» (Горький, 1933. 148 с., тираж 3 200 экз.) М.П. Батунина, А.С. Зенина, сборник трудов под редакцией М.П. Батунина, А.С. Зенина, А.Н. Торсуева, Н.Н. Чумакова «Профессиональные болезни кожи в Горьковском крае» (1933) [5].

Были изданы работы М.П. Батунина о профдерматологической бригаде на Горьковском автозаводе (1933), А.С. Зенина, Н.А. Торсуева о поражениях кожи у рабочих радио-телефонного завода (1933), о влиянии «лучистой теплоты» на открытые места кожи рабочих мартеновского цеха (1933), Д.А. Елкина — о поражениях кожи у рабочих промысловой артели «Красный Трикотажник» (1933), Э.Г. Зеленовой, Н.М. Аншелес — об экземе никелировщиков (1933), Е.Д. Зайцева (1933) из Нижневолжского краевого института организации и оздоровления труда (Саратов) — о трещинах рук у посудниц.

Смоляные дерматозы изучал Д.С. Лейтман (1933) (Магнитогорский ВД, Институт социалистического здравоохранения). При коксовании угля продукты частично осаждались в виде смолы, из которой получали машинное масло, фенол, пек. Для профилактики поражений кожи от соприкосновения со смолой были предложены: герметизация и механизация производственных процессов, брезентовые комбинезоны, смазывания кожи вазелином.

Профилактику дерматозов у рабочих травильного и волоочильного цехов завода «Красная Этна» предложил А.Я. Брук (1934), при выгрузке мышьяка — Д. Бубарев (1934), у рабочих красилен и заведений химчисток, парикмахеров, работников бань, прачек, гладильщиц — В.В. Карнеев, И.М. Гуревич (1934).

Для профилактики поражения кожи рабочих деревообрабатывающей промышленности при пользовании лакокрасками А.С. Зенин (1934) сообщил в «треугольник» предприятия перечень необходимых мер: улучшить вентиляцию помещений, обеспечить спецодеждой (брезентовые нарукавники, кожаные фартуки и рукавицы, при протраве пользоваться резиновыми перчатками), после мытья рук смазывать их вазелином, трещины — коллодием.

Влияние извести на кожу рабочих изучали проф. А.С. Зенин, ассистент И.М. Тылес (1934). Профессиональные изменения кожи у рабочих кирпичного производства описал Д.А. Елкин (1934), от каменноугольной смолы в толевом производстве — И.М. Тылес (1934), при резке металлов с охлаждающими смесями — К.Л. Голшмид (1934), о поражениях кожи при производстве пластмасс — А.П. Долгов (1934), на шубно — овчинном производстве — В.В. Корнеев (1934).

Профилактику поражений кожи у рабочих автоматного отдела (станков-автоматов) болтозаклепочного цеха завода «Красная Этна» разработали приват-доценты Н.Н. Чумаков, Н.А. Торсуев (1934).

В обстоятельной работе по изучению повреждений кожи рабочих Горьковского Полиграфа Д.А. Елкин (1934) изучил особенности работы в каждом из 10 цехов (на-



борного, стереотипного, печатного, брошюровочного и др.), описал поражения кожи у рабочих разных специальностей (наборщиков, тискальщиков, верстальщиков, разборщиков, выдувальщиков, гартоваров, стереотиперов, печатников и др.).

Автор привел 19 статистических таблиц, рекомендовал меры профилактики для рабочих каждого цеха и каждой специальности. Так, Д.А. Елкин (1934) предложил не допускать проникновения смазочных масел и керосина из линотипного отделения в позолотный цех (с 3-го этажа на 2-й), изолировать стереотипное отделение, не допускать мытья рук в одном ведре с мытьем клеевых кистей и др. [12].

В связи с поступлением в клинику больных сибирской язвой и другими профессиональными заболеваниями кожи с завода «Красный Кожевник», проф. М.П. Батунин поручил ассистенту Н.И. Громову (1934) тщательно обследовать это производство. Были описаны поражения кожи рабочих, предложены меры профилактики.

Для профилактики профессиональных кожных болезней в зерносовхозе у трактористов, шоферов Н.А. Иванов (1934) рекомендовал регулярное мытье в обмывочных установках на полях, частую смену пропитанных производными нефти верхней одежды и белья, снабжение спецодеждой и мылом. Поражения кожи пальцев у укупорщиц и разливальщиц спирто-водочного завода описал Д. Постовский (Ростов-н/Д, 1934).

Был издан труд В.А. Рахманова «Пиодермические заболевания на железнодорожном транспорте и их профилактика» (1934). В.В. Рахмановым была внедрена система мер по предупреждению микротравм, главной причины возникновения пиодермий, и своевременной их обработке. Вышло пособие по санитарно-просветительной работе В.А. Лихачева, В.А. Рахманова «Что нужно знать рабочему о ДНХБ и обращении с ним» (1934).

На заседаниях (1934) Горьковского краевого ОДВ Н.А. Торсуев доложил о профессиональных дерматозах от карбида кальция, цианамиды кальция, урсоловых красителей, Д.А. Елкин — у рабочих полиграфического производства.

Программу преподавания профессиональной дерматологии в медицинских вузах разработал и предложил Н.А. Торсуев (1934) [16]. Программа явилась итогом опыта двухгодичного преподавания приват-доцентского курса профессиональной дерматологии в Горьковском МИ и состояла из общей и специальной частей, 12-и занятий.

Для предохранения кожи от действия фотосенсибилизирующих веществ на открытые части тела И.А. Пак (1934) рекомендовал пользоваться взбалтываемыми смесями. На научной сессии по вопросам профессиональной токсикологии и метеорологическим факторам (М., 11–16.12.1935) И.А. Пак прочитал доклад «Профилактика заболеваний от охлаждающих масел и жидкостей» [14]. Были изданы работы Н.С. Ведрова, А.П. Долгова о специфической сенсибилизации кожи к простым химическим веществам (1935), Д.А. Елкина (1935) — о поражениях кожи в водородном цехе.

Исследовала потоотделение и выделение кожей жирных веществ при действии высокой температуры

Л.М. Сидорова (1935). В статье «Масляная профдермопатия у мотористов на теплоходах по Черному морю» (1935) А.М. Земмельс (1935) (Одесса) предложил профилактические мероприятия против «замасливания» кожи рабочих: установку смотровых щитов для изоляции от масляных брызг, устройство вытяжной и приточной вентиляции в машинном отделении, избегать загрязнения масла посторонними примесями, спецодежду из мягкого полотна и др.

Поражения кожи у шахтеров-угольщиков описал Б.Г. Пузыревский (Уральский КВИ, 1935), у полировщиков — И.И. Богданович, С.М. Башмакова (1935), у рабочих пекарен и кондитерских — И.А. Горчаков (1935).

В статье «Арсениновый дерматит» А.И. Картамышев, Е.К. Лукина (Уз КВИ, 1935) описали поражения кожи у артели рабочих при выгрузке поврежденных бидонов с мышьяковистокислым натрием (арсенимом натрия). Рабочие работали без спецодежды, некоторые босиком.

Авторы работы сразу же поставили в известность органы борьбы с вредителями НКЗ Уз ССР, где было обещано обеспечить рабочих спецодеждой, в том числе шлемами, респираторами, аптечками с противоядием мышьяка, инструкциями.

Главу «Профессиональные болезни кожи» в руководстве: «Профессиональные болезни» под ред. Г.Д. Арнаутова и др. (1936) написал Н.С. Ведров. Значение качества нефтяных масел в патогенезе масляных фолликулитов определили Н.С. Ведров, А.П. Долгов (1937). Показали, что в патогенезе поражений фолликулярного аппарата кожи имеет значение качество нефтяных масел.

Масляные фолликулиты возникают от воздействия соединений класса нафтеннов, представляющих составную часть многих нефтяных масел. Таким образом были отвергнуты теории о возникновении масляных фолликулитов вследствие их механической закупорки или инфекции.

Изучали дерматозы от нефтяных масел Н.С. Ведров, В.Р. Скляр (1937), от охлаждающих смесей — эмульсий — И.А. Пак (1937). Электрометрический метод определения проницаемости рогового слоя кожи по С.К. Розенталю (1937) применяли в научных исследованиях для обследования лиц с профессиональными дерматозами. Была защищена кандидатская диссертация Н.А. Торсуева «Профессиональные заболевания кожи от смазочных масел» (1937). Профессиональные банные микозы у работниц коммунальных бань описали И.З. Талалов, И.А. Липский (Архангельск, 1937).

Вышли труды С.К. Розенталя «Поражения кожи, вызываемые минеральными маслами» (Л., 1938), А.П. Долгова «О токсических меланодермиях» (1938), аспиранта Д.О. Карлина — по борьбе с дерматозами у полировщиков на вагоноремонтном заводе (ЛенДВИ, 1938), Е.Н. Тихоницкой, М.Д. Чижова (Кировский КВИ, 1938) о поражениях кожи на мясокомбинате.

Действие фосфорной кислоты на кожу в условиях промышленного производства у работниц изоляционного цеха завода «Электрик» изучали Н.В. Николая, В.А. Ведерников и соавт. (ЛенМИ, 1938). Фосфорной кислотой пользовались при изготовлении миконита для изоляционных щитов.



Для профилактики поражений кожи было предложено снабжение работниц перчатками с длинными нарукавниками и устройство на рабочих столах изоляционных деревянных щитов [13].

В труде «Онихии и паронихии у работников кондитерской промышленности» В.А. Оганов, В.А. Ведерников (I ЛенМИ, 1938) определили вредные моменты у работавших в кондитерском цехе кондитерско-шоколадной фабрики: постоянный контакт рук с сахарной средой, хорошим питательным субстратом для дрожжевых грибов, разрушающее воздействие виннокаменной кислоты, травматические повреждения во время работы, постоянная влажность и мацерация рук и др.

Научный сотрудник Харьковского Института Охраны Труда (ХИОТ) М.И. Хесин (1938) поставил целью работы найти средство, уменьшающее контакт кожи с маслами, смолами и нефтепродуктами с наименьшим нарушением биологических и физиологических свойств и функций кожи.

После испытания ряда прописей (ХИОТ-Ю, ХИОТ-10, ХИОТ-11 и др.) наиболее рациональной оказалась пропись № 6. Была разрешена (23.09.1938) фармакологическим комитетом УМС НКЗ СССР. Защитная паста ХИОТ — 6 («биологические перчатки») долгое время применялась как эффективное средство во время работы с каменноугольными смолами, минеральными маслами, нефтепродуктами, органическими растворителями и лаками.

Система регистрации профессиональных заболеваний была преобразована в соответствии с «Положением об извещении и регистрации профессиональных отравлений и заболеваний» (1939), утвержденных НКЗ СССР.

О значении качества химических раздражений в патогенезе профессиональных экзем сообщил сотрудник кожного отделения Института им. В.А. Обуха Р.Л. Штейнрайт (1939). Для профилактики поражений кожи у рабочих производства синтетического каучука Л.А. Абрамович (1939) предложил применять брезентовые перчатки и обувь, длинные нарукавники, а также комплекс мер по уменьшению потливости.

Профилактику эмалевых дерматитов предложил ассистент проф. П.В. Никольского дерматолог Г.А. Байбурт (1939) (Ростовский областной институт промышленной санитарии и гигиены труда): в присутствии медсестры рабочие наносили 5 % дерматологовую мазь (для здоровых), пасту Лассара с 1 % ментола, 10 % глицерина, а также взбалтываемую смесь (для больных), руки после работы обмывали водой, подкисленной соляной кислотой (для очистки рук от эмали). Шликеры бортовой и рябчик было рекомендовано заправлять бурой или не щелочными заправками [4].

Профессиональное заболевание кожи от фенилгидразина у лаборантов, уборщиц описал М.В. Кубарев (1939). Фенилгидразин служит исходным веществом в производстве азокрасителей, лекарственных средств (антипирин, амидопирин), гербицидов (пирамин), в аналитической химии для выделения и идентификации альдегидов, кетонов и сахаров.

В связи с тем, что применение зажигательных снарядов и некоторых других средств может привести к поражению кожи от высокой температуры было проведено

исследование и выпущена монография А.В. Заславского «Поражения кожи фосфором (патогенез, клиника, профилактика) (Ростов-н/Д, 1940).

Экзему никелировщиков (никелиевую экзему) описал Г.С. Инденбаум (1940). С целью профилактики указал на целесообразность периодического перемещения рабочих с влажной работы на сухую. А рабочих с повышенной чувствительностью к солям никеля при положительной капельной пробе на 1 % никель рекомендовал переводить на другую работу.

Рецепты засыхающих основ для мазей предложил д.м.н. Александр Борисович Селисский (1890–1967) (1940) (зав. отделом кожных болезней ЦКВИ). Засыхающие мази снимались легко водой, не повреждались органическими растворителями (бензином, скипидаром, эфиром, спиртом и др.), почти не стирались маслами.

Эти свойства засыхающих основ побудили А.Б. Селисского использовать их для профилактики дерматозов у рабочих, контактирующих с органическими растворителями. Позже проф. А.Б. Селисский — зав. (1950–1951) кафедрой кожных и венерических болезней Белорусского ГИДУВ (Минск).

«Опыт применения защитной мази Селисского на работах с керосином и бензином» Д.Т. Осипов (1941) оценил как удобный и эффективный метод личной профилактики поражений кожи.

Клинику и патогенез профессиональных дрожжевых поражений у рабочих кондитерского производства изучали Д.И. Аснин, Г.О. Сутеев (1941) (микологическое отделение Центрального института малярии и тропических заболеваний НКЗ СССР [3]. При отделе дерматологии ЦКВИ было открыто отделение профессиональных дерматозов (1941).

Была издана работа Ф.Н. Гринчара, В.А. Рахманова «Химические и термические ожоги и борьба с ними» (1943) [9]. В докторской диссертации «Рациональная первая помощь при ожогах кожи минеральными кислотами и щелочами» (1943) В.А. Рахманов разработал и обосновал эффективность метода «немедленного обильного и продолжительного смыва проточной водой кислот и щелочей с пораженной ими кожи с последующей осмотерапией». Этот метод был внедрен в практику на химических заводах и полностью оправдал себя.

В труде «Снижение заболеваемости ДНХБ дерматитами при производстве сернисто-черных красителей» В.А. Рахманов предложил метод лечения вливаниями гипосульфита натрия. В работе «Заболевания кожи от антрацена и его производных» описал особенности клинической картины антраценовых дерматозов, их профилактику.

В практике широко использовалась разработанная В.А. Рахмановым (1944) паста для очищения кожи от мазута, ржавчины, нефти, красок и других промышленных загрязнений, которая содержала дешевые и недефицитные ингредиенты.

Зав. (кафедрой кожных и венерических болезней II ММИ, проф., чл.- корр. (1945) АМН СССР Н.С. Ведров продолжал работу по профессиональным болезням кожи. Вышла его брошюра по санитарно-просветительской работе «Как уберечь на производстве кожу от гнойных



заболеваний» (1944). Проф. Н.С. Ведров скончался скоропостижно в возрасте 58 лет.

Научным сотрудником (1944) дерматологического отделения Центрального института профессиональных болезней НКЗ СССР была принята Людмила Владимировна Соловьева

Доцент I Киевского МИ Григорий Маркович Глинер был избран зав. (1944–1970) кафедрой кожных и венерических болезней Северо-Осетинского МИ. Одним из направлений его научной деятельности было изучение кожных болезней на промышленных предприятиях Орджоникидзе (Владикавказ).

Была издана монография проф. (1946) Александры Дмитриевны Троицкой «Электротравма кожи» под ред. проф. С.Е. Горбовицкого и проф. С.Т. Павлова (1947. 168 с.). А.Д. Троицкая работала в области профессиональных заболеваний кожи, вызванных электрическим током и химическими раздражителями. Долгие годы проводила важную и нужную работу по профилактике профессиональных заболеваний кожи на многих предприятиях Ленинграда.

Поражения кожи у рабочих Московского нефтеперерабатывающего завода «Нефтегаз» обнаружила В.Н. Краюхина (1947). После улучшения санитарно — гигиенических условий труда отметила уменьшение проявлений на коже.

Докторскую диссертацию «Токсические меланодермии» (1946) защитил проф. (1947) А.П. Долгов. Выяснил, что описываемые обычно как самостоятельные заболевания разновидности меланодермии являются разными стадиями проявления токсической меланодермии, в генезе которой решающее значение имела интоксикация углеводородами.

Был утвержден секретарем (1947) ученой комиссии (УМС) при отделе борьбы с кожными и венерическими заболеваниями МЗ СССР А.П. Долгов. А также стал ответственным секретарем (с № 4 1948) «Вестника венерологии и дерматологии».

Изданы работы И.Н. Переводчикова о болезнях кожи у рабочих рыбной промышленности (1948) (Астрахань), В.Н. Андриановой, К.А. Михайлова о поражениях кожи от фрезоло (1948), В.М. Гавриловой (НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР) о патогенезе скипидарных дерматозов (1948), фотодерматитов от хлорированных нафталинов (1949).

Используя метод флуоресценции, В.М. Гаврилова выяснила, что пеки содержат большее количество фотодинамических веществ, чем хлорированные нафталины. Для профилактики фотодерматитов от хлорированных нафталинов разработала рецептуру эффективной защитной пасты.

Работой, завершившей этиологическое направление в изучении промышленных дерматозов, явилась первая классификация химических веществ по действию их на кожу, разработанная А.П. Долговым (1949). В ней были отражены основные закономерности в отношении раздражающего действия всех применявшихся в промышленности продуктов.

Предложенная классификация включала 5 основных групп: 1. группа химических веществ облигатного действия; 2. группа химических веществ, вызывающих мо-

новалентную сенсibilизацию кожи (сенсibilизаторы); 3. группа химических веществ, сочетающих свойства веществ 1-й и 2-й групп, действующих и как облигатные раздражители, и как сенсibilизаторы (вещества комбинированного действия); 4. группа химических веществ, полученных из нефти и каменного угля, действующих различно (группа углеводородов нефти и каменного угля); 5. группа химических веществ, не вызывающих заметных изменений в коже, но легко проникающих через нее и вызывающих явления общей интоксикации.

Этой классификацией дерматологическое отделение пользовалось в течение ряда лет [10]. Была защищена кандидатская диссертация Б.З. Могильницкой «Материалы к изучению патогенеза профессиональных дерматитов и экзем» (1950).

Работа российских медиков в области профессиональной дерматологии происходила в непростое для России время тяжелых испытаний первой мировой и гражданской войн, коллективизации, раскулачивания, голода, репрессий, арестов 1930-х годов, сталинских времен с их яркой, красочной образностью и совсем не радостным, пугающим содержанием, жесточайших испытаний Великой Отечественной войны.

Однако были и социальные завоевания: бесплатное образование, медицинское обслуживание. Советские люди сохранили трудовой подъем, энтузиазм, стойкость духа. Идея тернистого пути к светлому будущему вдохновляла многих. Это было трудное, порой противоречивое время.

Развитие профессиональной дерматологии шло от описания фактического материала и непосредственно следовавших из него выводов, преимущественно аналитического характера, в направлении синтеза полученных результатов и разработки концепций общей патологии.

Разработанные и реализованные на практике профилактические мероприятия привели к снижению заболеваемости промышленными дерматозами. К середине XX в. уже не наблюдалось случаев множественных профессиональных заболеваний кожи, имевших место в прошлые годы.

В послевоенные годы напряженного труда восстановления промышленности профессиональная дерматология приобрела еще большее значение. Становление и стремительное развитие профессиональной дерматологии явилось крайне важным, продуктивным направлением российской дерматологии XX в.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович Л.А., Табачник А.М. Заболевания кожи рабочих токарных цехов инструментального завода им. Сталина и борьба с ними // Сов. вестн. венерол. и дерм. 1932. № 11–12. С. 30–39.
2. Ариевич А.М. К вопросу о профессиональных грибковых заболеваниях ногтей и ладоней у лиц медицинского персонала // Вестн. вен. и дерм. 1931. № 8. С. 28–31.
3. Аснин Д.И., Сутеев Г.О. Клиника и патогенез профессиональных дрожжевых поражений у рабочих кондитерского производства // Вестн. венерол. и дерматол. 1941. № 2. С. 21–25.
4. Байбурт Г.А. Профессиональные эмалевые дерматиты // Вестн. венерол. и дерматол. 1939. № 8. С. 24–27.
5. Батунин М.П., Зенин А.С. Профессиональные болезни кожи. Горький: Горьковское краевое издательство, 1933. 148 с.



6. *Белова-Рахимова Л.В.* Бернардино Раммацини — основоположник профессиональной дерматологии // Вестн. дерматол. 1988. № 10. С. 73–75.

7. *Белова-Рахимова Л.В., Прохоренков В.И.* История венерологии, дерматологии, лепрологии России и СССР (1900–1959 гг.). Красноярск, 2013. 491 с.

8. *Ведров Н.С.* Материалы к вопросу о сенсibilизации кожи (Сенсibilизация в профессиональных условиях к ДНХБ) // Сов. вестн. дерматол. 1931. № 3. С. 226–241.

9. *Гринчар Ф.Н., Рахманов В.А.* Химические и термические ожоги и борьба с ними // Гигиена труда в хим. промышленности. 1943. Т. 1. С. 82–98.

10. *Долгов А.П.* Классификация химических веществ, применяемых в промышленности, по действию их на кожу // Вестн. венерол. и дерматол. 1949. № 6. С. 7–12.

11. *Евсеев А.А.* Заболеваемость кожи с временной потерей трудоспособности в различных отраслях труда // Вестн. венерол. и дерматол. 1931. № 9. С. 1–17.

12. *Елкин Д.А.* О профессиональных изменениях кожи у рабочих Горьковского Полиграфа // Сов. дермат. 1934. № 2. С. 54–99.

13. *Николя Н.В., Ведерников В.А. и др.* О профессиональных поражениях кожи у работников изоляционного цеха завода «Электрик» // Вестн. венерол. и дерматол. 1938. № 5. С. 38–45.

14. *Пак И.А.* Профилактика заболеваний от охлаждающих масел и жидкостей // Тез. докл. научн. сессии по вопр. профессион. токсикол. и метеорол. факт. 11/ХП - 16/ХП 1935. М., 1935. С. 52–53.

15. *Пер М.И., Малов А.А., Позин М.С.* Материалы к вопросу об изучении профессиональных изменений кожи у рабочих хрустального (стекляного) производства завода им. М.И. Калинина (б. ТЭЖЭ) // Венерол. и дерматол. 1931. № 11–12. С. 20–39.

16. *Торсуев Н.А.* О программе преподавания профессиональной дерматологии в медицинских вузах // Сов. дермат. 1934. № 1. С. 5–9.



Клиническое исследование лечения детей со спастическим церебральным параличом с применением многокомпонентного растительного препарата китайской медицины

Сун Хуцзе

Сианьская больница ТКМ по лечению заболеваний головного мозга.

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить применение многокомпонентного растительного препарата китайской медицины «Lurong Jiannao Jiaonang», обладающего активирующим действием на микроциркуляцию и метаболизм центральной нервной системы, влияющего на качество проводимости нервного импульса, в лечении спастического церебрального паралича в клинических условиях, а также разработать новый комплексный метод лечения спастического синдрома при параличах центрального генеза.

Методы. 300 пациентов со спастическим церебральным параличом в возрасте от 1 до 6 лет были случайным образом разделены на группу лечения и контрольную группу, по 150 пациентов в каждой группе. Контрольной группе назначали иглоукалывание, спортивную реабилитацию и окуривание травами, в то время как группе лечения, помимо основного лечения, давали исследуемый препарат. Для оценки эффекта после 3 курсов лечения были измерены объем и общая двигательная активность, мышечное напряжение и комплексная двигательная функция.

Результаты. Клинический эффект применения исследуемого препарата на параметры вышеуказанных функций в рамках лечения спастического церебрального паралича был очевиден.

Вывод. Возможности применения препарата «Lurong Jiannao Jiaonang» традиционной китайской медицины при спастическом церебральном параличе должен быть дополнительно изучен и внедрен в практическое применение.

Ключевые слова: центральная нервная система, заболевания головного, спинного мозга, клиническое применение при спастическом церебральном параличе.

ABSTRACT

Clinical study of treatment of children with spastic cerebral palsy using a multi-component herbal preparation of chinese medicine

Song Hujie

Xi'an TCM Hospital of Encephalopathy

Objective. To study the use of the multicomponent herbal preparation of Chinese medicine «Lurong Jiannao Jiaonang», which has an activating effect on microcirculation and metabolism of the central nervous system, affecting the quality of nerve impulse conduction, in the treatment of spastic cerebral palsy in clinical settings, and to develop a new complex method for the treatment of spastic syndrome in paralysis of central genesis.

Methods. 300 patients with spastic cerebral palsy aged 1 to 6 years were randomly divided into a treatment group and a control group, with 150 patients in each group. The control group was given acupuncture, sports rehabilitation and herbal fumigation, while the treatment group was given the study drug in addition to the main treatment. The volume and total motor activity, muscle tension and comprehensive motor function were measured after 3 courses of treatment to evaluate the effect.

Results. The clinical effect of the study drug on the parameters of the above functions in the treatment of spastic cerebral palsy was obvious.

Conclusion. The possibilities of using the drug «Lurong Jiannao Jiaonang» of traditional Chinese medicine for spastic cerebral palsy should be further studied and introduced into practical use.

Keywords: central nervous system, diseases of the brain, spinal cord, clinical use for spastic cerebral palsy.



ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — это распространенный педиатрический синдром нарушения центральной нервной системы. Это группа стойких синдромов центрального двигательного и постурального дефицита и ограничений жизнедеятельности, возникающих в результате не прогрессирующей черепно-мозговой травмы у плода или младенца. Двигательные нарушения при ДЦП часто сопровождаются сенсорными, перцептивными, когнитивными, коммуникативными и поведенческими нарушениями, а также эпилепсией и вторичными проблемами опорно-двигательного аппарата [1]. Помимо двигательных нарушений, некоторые дети могут страдать задержкой умственного развития и нарушениями речи. Поскольку поражение находится в головном мозге, клиническим проявлением ДЦП является в основном двигательная дисфункция конечностей, что оказывает серьезное влияние на рост и развитие детей. В настоящее время, согласно международной статистике, заболеваемость церебральным параличом составляет от 1,4%–3,2%, заболеваемость церебрального паралича в Китае составляет 2,46% [2–4]. С изменением факторов окружающей среды количество пациентов увеличивается со скоростью 46 000-в год [5], это вызывает большой психологический и психический стресс и финансовое бремя для отдельных людей, семей и общества. Данное заболевание относится к области «пяти задержек, пяти вялостей и пяти скованностей» в китайской медицине, и его очаг находится в головном мозге. В последние годы в ходе реабилитационного лечения ДЦП мы совмещали современный подход и лечение методами ТКМ, что дало замечательные результаты. Ниже приводится краткое описание лечения 300 пациентов с спастическим детским церебральным параличом, поступивших в нашу больницу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические данные

С мая 2014 по май 2015 г., согласно экспериментальному плану, 300 пациентов, поступивших в Сианьскую больницу ТКМ по лечению заболеваний головного мозга с первым диагнозом спастического церебрального паралича в возрасте от 1 года до 6 лет, стали объектами исследования и были разделены на 150 случаев в лечебной и контрольной группах в соответствии с методом таблицы случайных чисел. Среди них было 187 мужчин и 113 женщин; 137 пациентов в возрасте до 3 лет включительно, и 163 пациента в возрасте старше 3 года и до 6 лет. В лечебной группе было 76 мужчин и 74 женщины; 68 пациентов в возрасте до 3 лет включительно и 82 пациента в возрасте старше 3 лет и до 6 лет. В контрольной группе было 75 мужчин и 75 женщин; 69 случаев в возрасте до 3 лет (включая 3 года) и 81 случай в возрасте старше 3 лет и до 6 лет. Различия между двумя группами по полу и возрастной группе не были статистически значимыми ($p > 0,05$) и были сопоставимы. После завершения исследования, лечебная группа завершила исследование в 144 случаях и остановилась в 6 случаях. Контрольная группа завершила исследование в 142 случаях и остановилась в 8 случаях.

Критерии диагностики и дифференциация симптомов по ТКМ

Критерии диагностики были взяты из «Китайского руководства по реабилитационному лечению церебрального паралича» [1, 5], а дифференциация симптомов по ТКМ была сформулирована на основе «Критерии диагностической эффективности доказательств китайской медицины — ДЦП» [6]. В данном исследовании был случай спастического церебрального паралича и у пациентов в основном симптом по ТКМ недостаточности селезенки и перегрузки печени.

Методы лечения

Контрольная группа получала базовое лечение, включающее иглоукалывание, лечебная физкультура, лекарственная фумигация и ванна. Акупунктурное лечение включает иглоукалывание на голове и теле; лечебная физкультура в основном включает упражнение сенсорной интеграции, лечебную физкультуру и аэротерапию; при проведении лекарственной фумигации и ванны использовался медицинский аппарат паровой терапии Цзиньцзянь JS-809C, средство для фумигации составляет специальный рецепт для спастического паралича (рецепт внутри больницы, основной состав: ветви шелковицы 12 мгк, плаун булавовидный 12 кг, пион белоцветковый 14 кг, гербовник влагалищный 10 кг, камнеломка клинолистная 10кг, корень пуэрарии волосистой 10 кг, Мелентия сетчатая 16 кг, листья полыни 5 кг, мята канадская 3 кг и т.д. Измельчите травы в порошок и подготовьте к использованию, подробная операция осуществляется в соответствии с инструкцией по эксплуатации медицинского аппарата паровой терапии Цзиньцзянь JS-809C. В дополнение к базовой комплексной терапии, лечебная группа стационарных условиях получала исследуемый препарат «Lurong Jiannaо Jiaonang», (состав: женьшень, панты, пория кокосовидная, дудник разнообразный, эвкоммия вязовидная, семена повилики, подготовленный корень солодки голой и т.д., поставляется центром по производству фармацевтической продукции Сианьской больницы ТКМ по лечению заболеваний головного мозга. Номер ратификации: управление по контролю за оборотом наркотиков провинции Шэньси Z20110008. Номер партии: 20130301), 0,4 г в капсуле, 3 раза в день. по 2 капсулы в возрасте до 2 лет, по 3 капсулы в возрасте от 2 до 3 лет, по 4 капсулы в возрасте от 3 до 6 лет, запивая теплой водой перед едой, каждые 4 недели на курс лечения.

Оценка терапевтической эффективности

Оценка терапевтической эффективности проводилась с использованием метод анализа оценки контроля конечных показателей. Все оценки эффективности были выполнены специальными сотрудниками Отдела оценки.

■ **Оценка функции крупной моторики.** Существует пять функциональных проб: повороты и подвижность в положении лежа, сидя; стоя на коленях с подъемом; стабильность и координация в положении стоя, при ходьбе,



беге и прыжках, общая оценка которых составляет 51, 60, 42, 39 и 72 балла соответственно.

■ **Оценка мышечного тонуса.** Использовалась классификация Пенна, при которой баллы 0, 1, 2, 3, 4 и 5 означали мышечный тонус 0, I, I+, II, III и IV соответственно; снижение мышечного тонуса на ≥ 2 класса считается полезным, ≥ 1 класса — эффективным и ≤ 1 класса — неэффективным.

■ **Комплексная функциональная оценка детей с церебральным параличом:** когнитивная и речевая функции, физическая активность, возможность самообеспечения, социальная адаптивность, по каждой способности 10 пунктов теста. Оценка в 0, 0,5, 1, 1,5 и 2 балла из 100 баллов будет присуждаться в зависимости от того, может ли быть выполнен тест, частично выполнен, наполовину выполнен, в основном выполнен и каждый тест выполнен в отдельности.

■ **Оценка функции** крупной моторики и комплексная функциональная оценка детей с церебральным параличом проводились при поступлении, на 6 неделе лечения и в конце лечения (12 недель).

■ **Оценка мышечного тонуса** проводилась только при поступлении и в конце лечения.

Анализ данных

Все данные анализировались с помощью статистического программного обеспечения SPSS18.0, t-тест использовался для данных измерений, а тест χ^2 — для данных подсчета, p был двусторонним тестом, и $\alpha=0,05$ было принято за уровень теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение результатов оценки функции крупной моторики между двумя группами см. в табл. 1.

При сравнении результатов оценки функции крупной моторики между лечебной группой и контрольной группой на момент поступления, не было статистически значимой разницы в общих баллах по пяти функциональным пробам, включая повороты и подвижность в положении лежа, сидя; стоя на коленях с подъемом; стабильность и координация в положении стоя, при ходьбе, беге и прыжках. Но разница в результатах оценки в конце 6-й и 12-й недель лечения была статистически значимой ($p < 0,05$), эффективность лечебной группы была значительно выше, чем контрольной группы.

Таблица 1

Сравнение результатов оценки функции крупной моторики между двумя группами ($x \pm s$)

Время	Группа	Кол-во случаев	Поза лежа и поворачиваясь	Сидя	Поднимаясь и стоя на коленях	Стоя	При ходьбе, беге и прыжках
При поступлении	Лечебная группа	144	12.00 \pm 3.31	21.15 \pm 4.32	10.09 \pm 2.91	37.82 \pm 3.07	17.00 \pm 4.33
	Контрольная группа	142	11.85 \pm 3.25	22.10 \pm 4.03	9.98 \pm 3.02	22.12 \pm 3.21	18.07 \pm 3.98
6-я неделя	Лечебная группа	144	21.55 \pm 3.83	36.17 \pm 4.38	10.09 \pm 2.91	27.71 \pm 3.01	37.09 \pm 4.05
	Контрольная группа	142	17.55 \pm 3.05▲	30.37 \pm 4.71▲	9.98 \pm 3.02▲	19.33 \pm 3.13▲	29.11 \pm 4.18▲
12-я неделя	Лечебная группа	144	37.16 \pm 3.23	47.14 \pm 4.57	37.82 \pm 3.07	31.29 \pm 3.02	52.67 \pm 4.94
	Контрольная группа	142	21.32 \pm 3.48▲	37.23 \pm 4.82▲	22.12 \pm 3.21▲	22.01 \pm 3.18▲	36.12 \pm 3.99▲

По сравнению с контрольной группой в тот же период ▲ $p < 0,05$

Сравнение результатов оценки мышечного тонуса между двумя группами

После проведения теста χ^2 , $p < 0,05$ указывает на статистически значимую разницу между лечебной и кон-

трольной группами по результатам оценки мышечного тонуса. Это указывает на то, что метод оказывает значительное влияние на эффект лечения (см. табл. 2).

Таблица 2

Сравнение результатов оценки мышечного тонуса между двумя группами

Кол-во случаев	Полезный (случай)	Эффективный (случай)	Неэффективный (случай)	Общая эффективная ставка (%)
Лечебная группа	144	99	45	100.0
Контрольная группа	142	72	60	92.0



Сравнение результатов комплексной функциональной оценки для детей с церебральным параличом

В лечебной и контрольной группах комплексная функциональная оценка детей с церебральным пара-

личом проводилась при поступлении, на 6-й неделе лечения и в конце лечения (12 недель) соответственно (см. табл. 3). Разница между двумя группами при поступлении не была статистически значимой, но разница между двумя группами на 6-й и 12-й неделе лечения была статистически значимой ($p < 0,05$).

Таблица 3

Сравнение результатов комплексной функциональной оценки для детей с церебральным параличом

Время	Группа	Кол-во случаев	Балл комплексной функциональной оценки	P
При поступлении	Лечебная группа	144	26,82±9,72	>0,05
	Контрольная группа	142	26,11 ±8,99	
6-я неделя	Лечебная группа	144	49,17 ± 10,32	<0,05
	Контрольная группа	142	37,43 ± 10,78	
12-я неделя	Лечебная группа	144	63,56 ±9,87	<0,05
	Контрольная группа	142	50,18 ±9,13	

Анализ

В настоящее время международные методы реабилитации ДЦП включают в себя Войтатерапию, Бобат-терапию и метод Уэды и т.д. [7]. Среди них Бобат-терапия наиболее широко используется в клинической практике и доказал свою эффективность в реабилитации детей с церебральным параличом. Основные методы лечения ДЦП в Китае включают в себя реабилитацию: (в том числе Бобат-терапия, эрготерапия, ЛФК, физиотерапия, водолечение, упражнение сенсорной интеграции, тренировки самообслуживания для повседневной жизни и т.д.), клеточная биотерапия, хирургическое лечение и т.д. Наиболее распространенными методами лечения ДЦП с помощью китайской медицины являются иглоукалывание и прижигание, массаж и фумигация. Почти все методы реабилитационного лечения направлены на улучшение функции конечностей. Без внимания остается тот факт, что причина ДЦП связана с перинатальным периодом, а клиническая картина проявляется по мере роста и развития сложных физических и психических функций. Очевидно, что поврежденная область мозга требует сопровождения не только в развитии, но и в трофике. В современных методах лечения медикаментозное сопровождение ДЦП сопряжено с проблемой детского возраста пациентов, которая является основной причиной весьма сомнительной клинической результативности применения ноотропных, сосудистых и метаболических препаратов. Тогда как препараты и БАДы натурального происхождения допускают долгий прием сложных схем, что позволяет рассматривать препараты ТКМ в качестве сопроводительной для детей ДЦП (G80,0, G80,1, G80,2, G80,3, G80,4).

В китайской медицине церебральный паралич относится к категории пяти типов задержки развития у детей (а именно: позднее стояние — поздняя ходьба, замедленный рост волос, позднее прорезывание зубов и поздняя

речь), пяти проявлений мышечной слабости у детей (а именно: слабость мышц головы, шеи, конечностей, мышц рта) и пяти разновидностей ригидности (ригидность рук, ног, пояса, мышц и шеи у детей), а спастический церебральный паралич — к категории пяти типов задержки и пяти разновидностей ригидности, его очаг поражения в основном находится в головном мозге.

В традиционной китайской медицине, согласно древним знаниям о физиологии человека, все структуры под термином «Мозг и мозговое вещество» имеют единую природу по происхождению и функции, обеспечивающей потенциальный резерв для роста, развития и сохранности, как организма в целом, так и отдельных сложных процессов. В китайской медицине определение «Костный мозг», согласно современной западной медицине, объединяет понятия о головном, спинном и костном мозгах, с общей программой функционального единства этих структур под управлением головного мозга. Как сказано в «Су взнь — Порождение пяти внутренних органов»: «Основными источниками для «Костного мозга» является врожденный и приобретенный квинтэссенция Цзинь.» Под этим понятием в китайской медицине зашифрован материальный потенциал структуры тела. При рождении можно оценить врожденный Цзинь, который в современной медицине производится шкалой Апгар, и является производной генетики и фактического здоровья родителей, а также внутриутробного развития. Врожденный Цзинь, как базовый фенотип, по закону природы требует постоянной поддержки через питание и сохранение образом жизни, поскольку в детском возрасте обеспечивает рост и развитие, а во взрослом — истощается на протяжении жизни, обосновывая факторы старения и естественной смерти. Приобретенный Цзинь — это материальный потенциал, который организм получает через усвоение пищи и питья. С позиции физиологии китайской медицины, весь метаболизм от принятия пищи,



доставки усвоенных веществ до тканей и выделения продуктов обмена зависит от функциональных возможностей селезенки / поджелудочной железы и желудка, которые контролируют все пищеварение, и почек, которые определяют объем и скорость метаболизма, а также чистоту, качество и достаточность приобретенного Цзинь. Таким образом, функция мозга тесно связана с врожденным статусом и питанием, опирающееся на функции селезенки и почек, о чем говорится в «Новой книге о жизни и детях»: «Беременная женщина, которая увидела холод в море крови матери и сильно восполнила его лекарствами... или ее отец похотлив и жаден к вину, тело слабое... Младенец робкий, не переносит холод и жару, и даже если они становятся взрослыми, у них много болезней... Квинтэссенция не наполняется, сухожилия и кости слабы, а мышцы слабы и тонки» [8]. В приведенной цитате из публикации описывается пример синдрома недостаточности Врожденной Квинтэссенции у ребенка с возможным проявлением клиники ДЦП или последующих проблем опорно-двигательного аппарата вследствие проблем со здоровьем у родителей.

Лечение в таком случае должно быть направлено на укрепление и поддержку метаболизма, восполнения качества и циркуляции крови, введение веществ, восстанавливающих структуру мозга.

Следует отметить, что критериями в китайской медицине служат функция, производится любой структурой, и описывается с позиции достаточности, своевременности, стройности и выносливости. Это означает, что обследование пациентов, с синдромами китайской медицины «Недостаток Ци и Цзинь Почек», «Недостаток Ци Почек и Селезенки» не сопровождаются значимыми объективными, клиническими и лабораторными нарушениями. Скорее, наоборот, выявление недостаточности по описанным выше функциям будут указывать на латентную слабость этих органов и организма в целом.

Результаты данного исследования показывают, что в процессе лечения спастического ДЦП медуллярная терапия может проходить через весь процесс лечения, и может быть достигнута многократная эффективность. Капсулы с женьшенем и пантами оленя предназначены для лечения симптомов дефицита костного мозга, вызванного врожденным недостатком или потерей питания. В рецепте женьшень и панты используются вместе для восполнения и укрепления селезенки, для укрепления почек и для образования крови. Астрагал используется повторно, чтобы помочь женьшеню восполнить ци селезенки и желудка для выработки эссенции, и крови; эвкомия и повилика помогают пантам питать печень и почки, наполняют эссенцией и восстанавливают костный мозг, а также служат лекарством-министром. Лекарства Цзюнь и Чэнь (лекарство-монарх и лекарство-министр) сочетаются, а селезенка и почки дополняются друг другом. В сопровождении ангелики (питает печень и кровь, активизирует кровообращение, слабительное, питает без застоя), белоцветкового пиона (питающего инь и кровь) (эти два лекарства используются с женьшенем и астрагалом, и инь, ян, ци и кровь сочетаются), сушеного имбиря (согревает селезенку и ян), пори кокосовидной (впитывает влагу и укрепляет селезенку),

изготовленной пинеллии тройчатой (осушает сырость, изгоняет мокроту, сырость и отсыревание селезенки, селезенка здорова, сырость и помутнение больше не заглушают селезенку и обеспечивают нормальную функцию селезенки), порослевого побега коричника (согревает меридианы и содействует Ян и трансформация Ци. Он может не только помочь ангелике активизировать кровообращение и питать мозг, но также укрепляет мозг и желудок и помогает пори кокосовидной, сушеному имбирю и изготовленной пинеллии тройчатой в удалении влаги и флегмы). Вышеуказанные шесть вкусов являются вспомогательными лекарствами. Примирить лекарства лакрицей. Все лекарства используются вместе, они вместе выполняют функции, связанные с укреплением почек и подкреплением селезенки, укреплением Ци и восполнением крови, укреплением тела и мозга.

»»» Выводы

В заключение следует отметить, что применение «Lurong Jiannaο Jiaonang» оказывает определенное положительное воздействие при лечении спастического церебрального паралича. Применение препарата в качестве сопроводительной терапии для функционально-структурной поддержки ЦНС должно проводиться на протяжении всего лечения спастического церебрального паралича и заслуживает глубокого клинического исследования и продвижения.

»»» ЛИТЕРАТУРА

1. Ли Сяоцзе, Тан Цзюлай, Ма Бинсян и др. Руководство по реабилитации детского церебрального паралича в Китае (2022) // Китайский журнал клинической педиатрии. 2022. Т. 37, № 12. С. 887–892.
2. Rosenbaum PL, Dan B. The continuing evolution of «Cerebral Palsy» // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2020. Vol. 63, No. 5. P. 387–388. DOI: 10.1016/j.rehab.2019.09.008.
3. Galea C, McIntyre S, Smithers-Sheedy H. et al. Cerebral palsy trends in Australia (1995–2009): a population-based observational study // Dev. Med. Child Neurol. 2019. Vol. 61, No. 2. P. 186–193. DOI: 10.1111/dmcn.14011.
4. Куранова Л.Б., Херодинов Б.И. Современные методы реабилитации детей с детским церебральным параличом // Лечащий врач. 2019. № 12. С. 45–48.
5. Ли Сяоцзе, Цю Хунбинь, Цзян Чжимэй и др. Эпидемиологические характеристики детского церебрального паралича в 12 провинциях Китая // Китайский журнал клинической педиатрии. 2018. Т. 33, № 5. С. 378–383. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.05.013.
6. Государственное управление по делам традиционной китайской медицины. Стандарты диагностики и эффективности лечения заболеваний традиционной китайской медициной. Нанкин: Издательство Нанкинского университета, 1994. С. 95–96.
7. Титаренко Н.Ю., Левченкова В.Д., Семенова К.А. и др. Современные нехирургические подходы к коррекции двигательных нарушений у детей с церебральным параличом // Детская и подростковая реабилитация. 2015. Т. 2, № 25. С. 71–79.
8. Чжан Вэй, Янь Цзе. Обсуждение концепции «сердца и мозга» и «духа» в традиционной китайской медицине // Хунаньский журнал традиционной китайской медицины. 2003. Т. 9, № 1. С. 11–13.



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 кафедры, 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, так как 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 исследования», «Мате-

риалы 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 журнале;
- 2) статья не была ранее опубликована;
- 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
- 4) документ содержит полное раскрытие конфликтов 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 изображении 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 научные источники из периодических изданий, 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:

117593, г. Москва, ул. Айвазовского, д. 2, к. 249,

главный редактор – 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 14.05.2025.

Печать офсетная.

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

Заказ 852 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 14.05.2025.

Offset printing.

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

The order 852. Circulation is 2000 pieces.

