

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ №41 / 2021



Review

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ОБОЗРЕНИЕ (1)



Неврология
Дерматология
Эндокринология
Онкология
Современные
ТЕХНОЛОГИИ





Медицинский АЛФАВИТ

Общероссийский научный рецензируемый журнал.

Включен в перечень ВАК.

Состоит из тематических ежеквартальных серий.

У каждой серии имеются отдельные главный редактор, редсовет и распространение.

Наши серии:

- «**Стоматология**» – гл. редактор акад. А. А. Кулаков, 4 номера в год
- «**Диагностика и онкотерапия**» – гл. редактор Е. В. Артамонова, 4 номера в год
- «**Практическая гастроэнтерология**» – гл. редактор О. Н. Минушкин, Д. В. Бордин, 4 номера в год
- «**Неврология и психиатрия**» – гл. редактор В. Л. Голубев, 4 номера в год
- «**Современная функциональная диагностика**» – гл. редактор Н. Ф. Берестень, 4 номера в год
- «**Неотложная медицина**» – гл. редактор Е. А. Евдокимов, 4 номера в год
- «**Дерматология**» – гл. редактор Л. С. Круглова, 4 номера в год
- «**Эпидемиология и инфекционные болезни**» – гл. редактор акад. В. Г. Акимкин, 4 номера в год
- «**Кардиология**» – 4 номера в год

Спецвыпуски:

- «**Современная лаборатория**» – гл. редактор С. Н. Щербо, 2 номера в год
- «**Современная поликлиника**» – гл. редактор Н. В. Орлова, 2 номера в год
- «**Современная гинекология**» – гл. редактор В. Е. Балан, И. В. Кузнецова, 2 номера в год
- «**Ревматология**» – гл. редактор А. Р. Бабаева, 2 номера в год,
- «**Коморбидные состояния**» – гл. редактор О. Л. Барбараш, 2 номера в год
- «**Обозрение**» – гл. редактор Е. А. Евдокимов, 2 номера в год
- «**Диетология и нутрициология**» – гл. редактор С. В. Орлова, 2 номера в год



Издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Ак. Королева, 13, стр. 1.

+7 (495) 616-48-00 • medalfavit@mail.ru • www.medalfavit.ru • www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alpha.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Обзорение»

Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела
продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений

об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.
ta@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 42 выпуска в год.

Подписано в печать 24.12.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 6 Аджьювантная терапия депрессий препаратом гопантеновой кислоты
В. Э. Медведев
- 12 Нейроиммунные механизмы зуда при атопическом дерматите
Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова, А. А. Прибытков
- 17 Нетакимаб в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза
Л. Р. Куликова, Д. Ю. Коваленко
- 20 «Долгий ковид» (постковидный синдром): механизм возникновения, диагностика и реабилитация
Е. Д. Чой
- 27 Динамика морфологических и иммуногистохимических изменений в миокарде при моделировании гипотиреоза в эксперименте
В. С. Боташева, Н. А. Стадник, А. Б. Кубанова, Н. И. Самойлова
- 30 Сравнительный анализ резистентности основных этиологических агентов хронического остеомиелита, выделенных из ассоциации и в монокультуре
И. В. Шипицына, Е. В. Осипова
- 34 Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных
А. В. Соломенников, А. И. Тюкавин, Н. А. Арсениев
- 41 Биомаркеры опухолевого микроокружения злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, предстательной железы (обзор литературы)
Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин, М. Л. Чехонацкая, А. Ю. Королев, Ю. М. Комягина
- 48 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрономная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. *Медицинский алфавит*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alfabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Review' Project Manager

Tatyana Chikmaryova

medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences.

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the *Medical Alphabet* after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 42 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: December 24, 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 6 Aduvant therapy of depression with hopantenic acid**
V. E. Medvedev
- 12 Neuroimmune mechanisms of pruritus in atopic dermatitis**
Yu. A. Kandrashkina, E. A. Orlova, A. A. Pribytkov
- 17 Netakimab in treatment of moderate to severe forms of psoriasis**
L. R. Kulikova, D. Yu. Kovalenko
- 20 'Long Covid' (post-covid syndrome): Mechanism of occurrence, diagnosis and rehabilitation**
E. G. Choi
- 27 Dynamics of morphological and immunohistochemical changes in myocardium during hypothyroidism modeling in experiment**
V. S. Botasheva, N. A. Stadnik, A. B. Kubanova, N. I. Samoilov
- 30 Comparative analysis of resistance of main etiological agents of chronic osteomyelitis isolated from association and in monoculture**
I. V. Shipitsyna, E. V. Osipova
- 34 Additional opportunities for using computer technologies in expert analysis of laboratory data**
A. V. Solomennikov, A. I. Tyukavin, N. A. Arseniev
- 41 Biomarkers of tumor microenvironment of malignant neoplasms of kidneys, urinary bladder, and prostate gland (literature review)**
N. B. Zakharova, A. N. Ponukalin, M. L. Chekhonatskaya, A. Yu. Korolev, Yu. M. Komyagina
- 48 Subscription**

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences (habil.) in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical Alphabet*. 2020 (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабеева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Шербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (Diagnostics and Oncotherapy), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (Rheumatology), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (Modern Gynecology), DM Sci (habil.), prof., Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (Comorbid Conditions), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (Modern Functional Diagnostics), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (Neurology and Psychiatry), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (Emergency Medicine), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (Dermatology), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (Modern Gynecology), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (Dentistry), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (Practical Gastroenterology), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (Modern Polyclinic), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostromova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S. N. (Modern Laboratory), DM Sci (habil.), prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Адьювантная терапия депрессий препаратом гопантеновой кислоты

В. Э. Медведев

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента России, Москва

³ООО «Международный институт психосоматического здоровья», Москва

РЕЗЮМЕ

У части пациентов адекватная монотерапия СИОЗС не дает достаточного клинического эффекта, а около 30% больных совсем не отвечают на терапию. В литературе описан положительный опыт совместного назначения СИОЗС с различными ноотропными (нейропротекторными) средствами.

Цель исследования: изучение терапевтической эффективности и переносимости назначения гопантеновой кислоты в качестве адьювантного средства при терапии депрессий. Получены достоверные данные о том, что включение гопантеновой кислоты в дозе 2000 мг/сут в 12-недельную комплексную антидепрессивную терапию пароксетином (20 мг/сут) статистически достоверно способствует уменьшению тяжести симптомов депрессии. Эффект препарата реализуется в том числе за счет улучшения когнитивных функций больных, уменьшения тревожной симптоматики и нивелирования НЯ СИОЗС. Повышение эффективности и переносимости антидепрессивной терапии гопантеновой кислотой в перспективе позволит достичь достоверно более значимого улучшения качества жизни больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, лечение, адьювантная терапия, гопантеновая кислота, пароксетин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Aduvant therapy of depression with hopantenic acid

V. E. Medvedev

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Clinical Hospital of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

³International Institute for Psychosomatic Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Adequate SSRI monotherapy does not produce a sufficient clinical effect in some patients, and about 30% of patients do not respond to therapy at all. Favorable experience of combined prescription of SSRIs with various nootropic (neuroprotective) agents has been described in the literature.

The aim of the study was to investigate the efficacy and tolerability of hopantenic acid as an adjuvant therapy for depression. We obtained significant data that inclusion of hopantenic acid at a dose of 2000 mg per day in a 12-week complex antidepressant therapy with paroxetine (20 mg per day) statistically significantly reduces the severity of depression symptoms. The drug's effect is achieved by improving patients' cognitive functions, reducing anxiety symptoms and side effects of SSRIs. Improved efficacy and tolerability of antidepressant therapy with hopantenic acid in the long term will allow to achieve more significant improvement in the quality of life of patients.

KEY WORDS: depression, treatment, adjuvant therapy, hopantenic acid, paroxetine.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям и стандартам терапии депрессии препаратами первого выбора являются антидепрессанты с избирательным ингибированием обратного захвата серотонина (группа СИОЗС) [1–6].

В то же время при назначении СИОЗС у части пациентов адекватная¹ монотерапия не дает достаточного клинического эффекта² [6, 7], а около 30% больных вообще не отвечают на терапию [8–11]. Еще у ряда пациентов фиксируется положительный ответ (респонс) на терапию, но при увеличении дозировки антидепрессанта развиваются нежелательные явления (НЯ), препятствующие продолжению лечения [15].

Потребность в использовании дополнительных средств при терапии депрессий на сегодняшний день

определяется не только биологическими (развитие резистентности к терапии), но и социальными (уменьшение сроков стационарного и купирующего лечения, необходимость скорейшего возвращения пациента к прежним обязанностям и т. п.), и клинко-динамическими (атипичная клиническая картина, наличие коморбидной психической и соматической патологии) факторами [16–18].

Таким образом, в повседневной практике зачастую приходится прибегать к комбинированию антидепрессантов между собой или с препаратами других групп [16–18]. В последние годы появляются работы, в которых описывается положительный опыт совместного назначения антидепрессантов с различными ноотропными (нейропротекторными) средствами [19–21].

¹Адекватной дозой антидепрессанта считается доза, эквивалентная 200 мг имипрамина или 200–300 мг амитриптилина [12].

²Современная оценка эффективности антидепрессивной терапии базируется на следующих критериях: уменьшение степени выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монгтомери (или Гамильтона) на 50% соответствует достаточному эффекту, на 21–40% – умеренному и менее 21% – незначительному эффекту [13, 14].

Например, гопантевая кислота и ее рацемат (эквимолярная смесь двух энантиомеров) применяются у взрослых при психоэмоциональных перегрузках, снижении умственной и физической работоспособности, для улучшения концентрации внимания и запоминания, при когнитивных нарушениях при органических поражениях головного мозга, последствиях нейроинфекций и ЧМТ и невротических расстройствах и др. [22, 23]. Однако информация об эффективности и безопасности применения с этой целью гопантевой кислоты недостаточно.

Спектр действия гопантевой кислоты связан с наличием в ее структуре ГАМК. Механизм действия обусловлен прямым влиянием препарата на ГАМКВ-рецептор-канальный комплекс. Препарат повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность.

Гопантевая кислота быстро всасывается из ЖКТ, проходит через ГЭБ, наибольшие концентрации создаются в печени, почках, стенке желудка и коже. Препарат не метаболизируется и выводится в неизменном виде в течение 48 часов (67,5% принятой дозы – с мочой, 28,5% – с калом).

Целью натуралистического сравнительного исследования, проведенного на клинических базах кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования РУДН, являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости назначения гопантевой кислоты в качестве адьювантного средства при терапии депрессий.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, обратившиеся в связи с депрессией за консультацией в Психиатрическую клиническую больницу (или ее филиалы) № 13 г. Москвы, Клиническую больницу УДП РФ и Международный институт психосоматического здоровья, не получавшие психотропную и ноотропную терапию на протяжении предшествующих 6 месяцев и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались больные шизофренией (F20), шизоаффективным расстройством (F250), с депрессивным эпизодом с психотическими симптомами (F32.3; F33.3), со смешанным аффективным состоянием (F31.6), с органическими психическими расстройствами (F00–F09), с зависимостью от психоактивных веществ (F10–F19), расстройствами влечений (F50–F59), а также при наличии в статусе суицидальных намерений, суицидального поведения или суицидальных попыток в анамнезе, беременные и кормящие. Также критериями исключения являлись впервые выявленные или находящиеся в стадии декомпенсации тяжелые соматические заболевания (нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС), острая фаза геморрагического инсульта и др.).

С целью снижения вероятности наличия и (или) влияния на психическое состояние латентной, манифестирующей или декомпенсированной сопутствующей соматической, неврологической и эндокринологической патологии предельный возраст участия в исследовании был ограничен 55 годами.

Из включенных в исследование пациентов были сформированы две группы по 35 наблюдений каждая. Терапия депрессии осуществлялась антидепрессантом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина пароксетином (Пароксетин-СЗ) в стандартной дозировке 20 мг/сут. В основной группе в качестве дополнительного средства назначалась гопантевая кислота (оба препарата предоставлены фармацевтической компанией «Северная звезда») в дозе 2000 мг/сут (двукратный прием через 15–30 минут после еды). В группе сравнения пациенты получали монотерапию пароксетином. Длительность терапии составляла 3 месяца.

Эффективность терапии оценивалась на плановых визитах: Н (неделя) 0, Н2, Н4, Н8, Н12 по шкале депрессий Гамильтона (HDRS-21), шкале общего клинического впечатления (CGI) и госпитальному опроснику тревоги и депрессии (HADS).

Достигшими ремиссии (ремиттеры) считались пациенты со снижением показателей по шкале Гамильтона до 7 баллов и менее 14 баллов по HADS. В качестве респондеров рассматривались больные с более чем 50%-ным снижением первоначальной суммы баллов.

Для определения динамики когнитивных нарушений использовалась батарея тестов – беглости речевых ответов, Струпа, ассоциативные ряды.

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании спонтанных жалоб больного и данных клинических и параклинических соматических исследований, включавших регистрацию ЧСС, систолического и диастолического АД в положении сидя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, стандартную 12-канальную ЭКГ в покое.

Дополнительно оценивалась приверженность терапии по показателям соблюдения режима и дозировки назначенного препарата.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft, США). Достоверность различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

В исследование были включены 70 пациентов (по 35 в основную и контрольную группы).

Средний возраст больных в основной группе составил $42,4 \pm 3,7$, в контрольной – $43,5 \pm 3,1$ года. Средняя длительность актуального депрессивного эпизода – $6,3 \pm 1,5$ и $6,9 \pm 1,1$ месяца соответственно.

Сопоставимые социально-демографические (пол, средний возраст) и клинико-динамические (длительность заболевания, число госпитализаций) характеристики пациентов обеих групп (табл. 1) позволяют рассчитывать на валидность полученных результатов.

Социально-демографические и клиничко-динамические характеристики пациентов двух групп

Таблица 1

Параметр	Характеристика	Группа			
		Основная		Сравнения	
		Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Пол	Мужчины	13	37,1	10	42,9
	Женщины	22	62,9	20	57,1
Возраст	Менее 30 лет	1	2,9	2	5,7
	От 30 до 39 лет	11	31,4	10	28,6
	От 40 до 49 лет	16	45,7	15	42,9
	Более 50 лет	7	20,0	8	22,9
Образование	Среднее	2	5,7	3	8,6
	Среднее специальное	1	2,9	0	0,0
	Неполное высшее	2	5,7	2	5,7
	Высшее	30	85,7	30	85,7
Семейный статус	В браке	19	54,3	20	57,1
	В разводе	7	20,0	5	14,3
	Одиноким (-ая)	4	11,4	8	22,9
	Вдовец (-а)	5	14,3	2	5,7
Профессиональный статус	Работает	22	62,9	20	57,1
	Домохозяйка	4	11,4	3	8,6
	На пенсии	7	20,0	8	22,9
	Инвалид	2	5,7	4	11,4

Таблица 2
Депрессивные расстройства в выборке (n = 70)

Рубрика МКБ-10, шифр	Основная группа (n = 35)		Контрольная группа (n = 35)	
	Количество больных			
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести (F32.0; F32.1)	22	62,9	20	57,1
Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F31.3)	4	11,4	1	2,9
Рекуррентное депрессивное расстройство, депрессивный эпизод легкой или средней степени тяжести (F33.0; F33.1)	6	17,0	10	28,6
Циклотимия (F34.0)	2	5,7	2	5,7
Дистимия (F34.1)	1	2,9	2	5,7
Всего	35	100	35	100

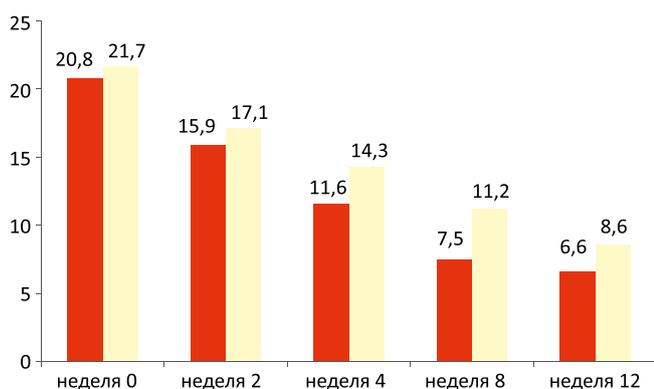


Рисунок 1. Динамика средних суммарных баллов шкалы депрессии HDRS в течение 12 недель терапии в основной (n = 35) и контрольной (n = 35) выборках.

Распределение больных в обеих группах по виду аффективной патологии согласно рубрикам МКБ-10 приведено в таблице 2.

Среди пациентов с депрессивными эпизодами аффективные расстройства реализовались по механизму психогении (нозогенная реакция – 7 наблюдений в основной и 6 – в контрольной группе соответственно; конфликтные

ситуации на работе – по 6 наблюдений; в семье – 4 и 3 наблюдения соответственно; финансовые потери – 4 наблюдения; утрата близкого – по 2 наблюдения) в рамках патохарактерологической динамики личности.

Клиническая картина депрессий у 25 (71,4%) больных характеризовалась преобладанием тревожно-ипохондрической симптоматики (25 наблюдений в основной и 22 – в контрольной группе). В клинической картине депрессий у остальных пациентов диагностированы астенопатический (9 и 11 наблюдений соответственно) и тоскливый (1 и 2 наблюдения соответственно) симптомокомплексы.

Редукция депрессивной симптоматики по шкале оценки депрессии Гамильтона (HDRS) в обеих группах достигала статистически значимых значений – к концу второй недели терапии (визит 3) ($p < 0,001$) и в дальнейшем становится более выраженной с непрерывным улучшением показателей вплоть до Д42. Однако начиная с 4-й недели лечения положительная динамика состояния больных, принимающих наряду с антидепрессантом гопантеновую кислоту, статистически значимо ($p < 0,001$) превосходила таковую в группе сравнения (рис. 1).

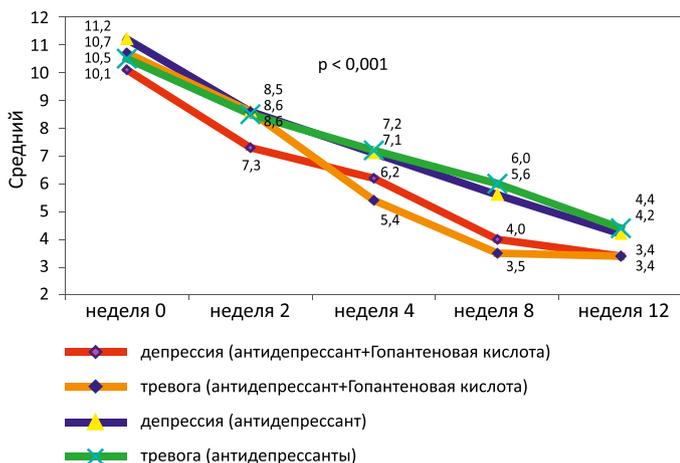


Рисунок 2. Динамика среднего балла по подшкалам депрессии и тревоги HADS в основной ($n = 35$) и контрольной ($n = 35$) группе.

Аналогичная динамика отмечена при анализе изменений величины среднего балла по подшкалам тревоги и депрессии шкалы HADS. К моменту завершения исследования отмечено уменьшение выраженности депрессии на 56,4% ($p < 0,001$), тревоги – на 63,9% ($p < 0,001$) от исходного (рис. 2).

Особо следует подчеркнуть положительное влияние адъювантной терапии гопантенной кислотой на показатели нарушенных при депрессии когнитивных функций у пациентов. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствует о достоверно более выраженном положительном эффекте терапии с применением гопантенной кислоты (рис. 3, 4).

Согласно шкале CGI-S в основной группе статистически значимое уменьшение выраженности психопатологических расстройств фиксируется на 2-й неделе, в то время как в контрольной группе – на 4-й неделе терапии.

В целом к окончанию терапии показатель уменьшения тяжести состояния больного в основной группе достоверно превосходит таковой в контрольной (–13,7 против –9,6%; $p < 0,050$) (рис. 5).

Количество больных в тяжелом состоянии в основной группе к окончанию исследования снижается достоверно более значимо, чем в контрольной группе (–93,8 против –58,1%; $p < 0,001$).

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Связанных с препаратами НЯ, послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все НЯ носили транзиторный и (или) дозозависимый характер. Отмена терапии не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги). В то же время спектр НЯ в группах отличался (табл. 3).

Исходя из данных, представленных в таблице 3, можно отметить, что дополнительный прием гопантенной кислоты снижал вероятность возникновения таких НЯ, как усиление тревоги, диспепсия, увеличение артериального давления.

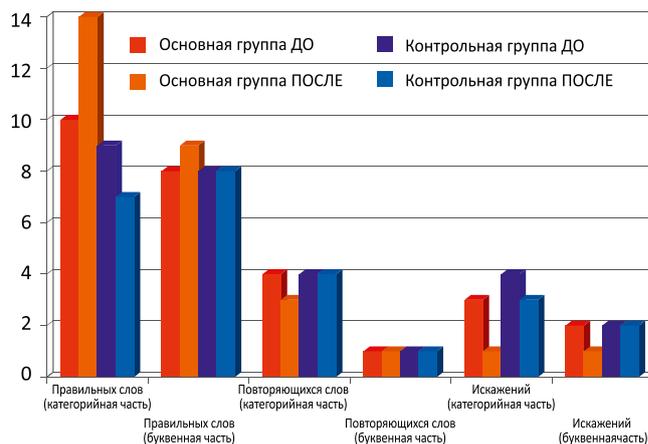


Рисунок 3. Динамика состояния пациентов по тесту беглости речевых ответов.

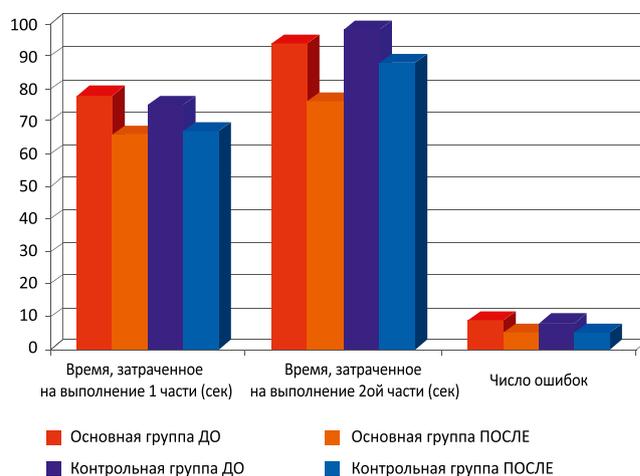


Рисунок 4. Динамика состояния пациентов по тесту Струпа.

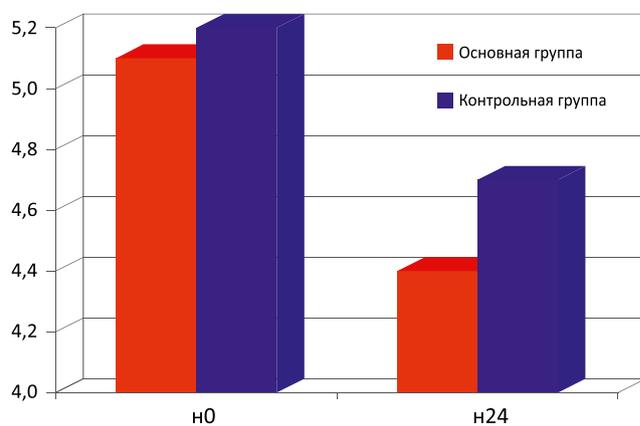


Рисунок 5. Динамика тяжести состояния пациентов по CGI.

Таблица 3
Переносимость терапии

	Основная группа, %	Группа сравнения, %	p
Число пациентов с НЯ	22,9	37,1	< 0,001
Диспепсия	8,6	14,3	< 0,050
Головная боль	8,6	0,0	< 0,001
Головокружение	2,9	0,0	Нет данных
Усиление тревоги	2,9	5,7	Нет данных
Тахикардия	2,9	0,0	Нет данных
Увеличение АД	0,0	11,4	< 0,001

Заключение

В ходе проведенного натуралистического сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение гопантеновой кислоты в дозе 2000 мг/сут в 12-недельную комплексную антидепрессивную терапию пароксетином (20 мг/сут) статистически достоверно способствует уменьшению тяжести симптомов депрессии.

Эффект препарата реализуется в том числе за счет улучшения когнитивных функций больных, уменьшения тревожной симптоматики и нивелирования НЯ антидепрессанта из группы СИОЗС.

Повышение эффективности и переносимости антидепрессивной терапии в перспективе позволит достичь достоверно более значимого улучшения качества жизни больных.

Таким образом, гопантеновая кислота может быть рекомендована в качестве адьювантного средства при терапии депрессии.

Список литературы / References

- Cowen P. J. New drugs, old problems. Revisiting... Pharmacological management of treatment-resistant depression. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2005; 11.
- Stahl S. M. Serotonin antagonism and reuptake inhibition; pharmacology and physiology of CNS serotonin housekeeping. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2004; 7 (Suppl. 1): 117.
- Медведев В. Э., Фролова В. И., Тер-Исраелян А. Ю., Коровякова Э. А., Гушанская Е. В. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с циркануальными ритмами. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018; 20 (5): 38–43. Medvedev V. E., Frolova V. I., Ter-Israelyan A. Yu., Korovyakova E. A., Gushanskaya E. V. Therapy of depressive disorders occurring with circannual rhythms. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2018; 20 (5): 38–43.
- Медведев В. Э. Пострегистрационное исследование безопасности и эффективности Элицея (эсциталопрам) в лечении депрессивных и тревожных расстройств (реферат). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 4: 65–68. V. E. Medvedev Post-marketing study of the safety and efficacy of Elycea (escitalopram) in the treatment of depressive and anxiety disorders (abstract). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2013; 4: 65–68.
- Медведев В. Э. Ленуксин в терапии депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012; 4: 42–45. V. E. Medvedev Lenuxin in the treatment of depression. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2012; 4: 42–45.
- Медведев В. Э., Зуйкова Н. Л. Перспективы использования препарата эсциталопрам (Селектра) в терапии депрессий и тревожных расстройств у пациентов общей медицинской сети. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. 2010; 3: 52–57. Medvedev V. E., Zulkova N. L. Prospects for the use of escitalopram (Selectra) in the treatment of depression and anxiety disorders in patients of the general medical network. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V. M. Ankylosing spondylitis*. 2010; 3: 52–57.
- Медведев В. Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018; 118 (11): 109–117. V. E. Medvedev Efficacy and tolerability of modern antidepressants: results of network meta-analyses and Russian experience. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov. 2018; 118 (11): 109–117.
- Depont F. et al. Treatment – Resistant Depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2003; 108: 24–31.
- Souery D., Amsterdam J. et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *European Neuropsychopharmacology*. 1999; 9: 83–91.
- Медведев В. Э. Проблемы терапии расстройств тревожно-депрессивного континуума. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2014; 4: 58–60. V. E. Medvedev Problems of therapy for disorders of the anxiety-depressive continuum. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2014; 4: 58–60.
- Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессия и резистентность. *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2002; 1: 118–124. Podkorytov V. S., Chaika Yu. Yu. Depression and resistance. *Journal of Psychiatry and Medical Psychology*. 2002; 1: 118–124.
- Kennedy S. H. et al., Treating depression effectively. *J Clin Psychiatry*. 2004; 78, Suppl 3: 44–49.
- Fava M. Diagnosis and definition of Treatment – Resistant Depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53: 649–659.
- Sartorius N., Baghai T., Baldwin D., Brand U. The use and usefulness of antidepressants a technical review of evidence by a task force of the ECNP. 2006. P. 276.
- Медведев В. Э., Кардашян Р. А., Фролова В. И., Бурно А. М., Некрасова С. В., Салынцева И. В. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020; 2: с. 48–56. Medvedev V. E., Kardashyan R. A., Frolova V. I., Burno A. M., Nekrasova S. V., Salyntsev I. V. Investigation of the effectiveness of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRi-induced apathy. *Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics*. 2020; 2: C. 48–56.
- Медведев В. Э., Тер-Исраелян А. Ю., Фролова В. И., Гушанская Е. В., Бурно А. М., Некрасова С. В., Салынцева И. В., Зуйкова Н. Л. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020; 1; с. 23–27. Medvedev V. E., Ter-Israelyan A. Yu., Frolova V. I., Gushanskaya E. V., Burno A. M., Nekrasova S. V., Salyntsev I. V., Zulkova N. L. Optimization of therapy for mental disorders with a multisymptomatic clinical picture. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2020; 1; C. 23–27.
- Медведев В. Э., Коровякова Э. А., Фролова В. И., Гушанская Е. В. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019; 11 (1): 131–140. Medvedev V. E., Korovyakova E. A., Frolova V. I., Gushanskaya E. V. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics*. 2019; 11 (1): 131–140.
- Медведев В. Э. Депрессивные расстройства. Глава в руководстве. *Путеводитель врачевных назначений. Современное руководство для практикующих врачей*. Том 6. Под редакцией А. И. Мартынова. М.: Бионика Медиа, 2018. (272 с.). с. 57–69. V. E. Medvedev Depressive Disorders. Chapter in the manual. *Guide to medical appointments. A modern guide for medical practitioners. Volume 6*. Edited by A. I. Martynov. M.: Bionika Media, 2018. (272 p.). p. 57–69.
- Медведев В. Э. Дифференцированный подход к терапии депрессий. *Психическое здоровье*. 2015; 3: 45–53. V. E. Medvedev Differentiated approach to depression therapy. *Mental health*. 2015; 3: 45–53.
- Медведев В. Э. Ноотропные препараты и нейропротекторы в лечении психических расстройств (учебное пособие). М., 2015. 152 с. V. E. Medvedev Nootropic drugs and neuroprotective agents in the treatment of mental disorders (textbook). M., 2015. 152 p.
- Медведев В. Э. Мексидол в психиатрической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2010; 4: 18–21. V. E. Medvedev Mexidol in psychiatric practice. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2010; 4: 18–21.
- Медведев В. Э., Епифанов А. В. Терапия невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью препаратом Пантогам актив. *Российский психиатрический журнал*. 2011; 1: 55–61. Medvedev V. E., Epifanov A. V. Therapy of neurotic, stress-related and somatoform disorders in patients with essential hypertension with Pantogam active. *Russian Psychiatric Journal*. 2011; 1: 55–61.
- Медведев В. Э., Албантова К. А. Пантогам-актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. *Психические расстройства в общей медицине*. 2009; 2: 40–43. Medvedev V. E., Albantova K. A. Pantogam-active in the treatment of neurotic, stress-related and somatoform disorders in cardiac hospital patients. *Mental disorders in general medicine*. 2009; 2: 40–43.

Статья поступила / Received
Получена после рецензирования / Revised
Принята к публикации / Accepted

Сведения об авторе

Медведев Владимир Эрнстович, к.м.н., доцент, зав. кафедрой¹.
Scopus Author ID: 55545252400. ORCID: 0000-0001-8653-596X

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента России, Москва

³ООО «Международный институт психосоматического здоровья», Москва

Для переписки: E-mail: medvedev_ve@pfur.ru

About author

Medvedev Vladimir E., PhD Med, associate professor, head of Dept Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology¹. Scopus Author ID: 55545252400. ORCID: 0000-0001-8653-596X

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Clinical Hospital of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

³International Institute for Psychosomatic Health, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: medvedev_ve@pfur.ru

Для цитирования: Медведев В. Э. Адьювантная терапия депрессий препаратом гопантеновой кислоты. *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-6-10>.

For citation: Medvedev V. E. Adjuvant therapy of depression with hopantenic acid. *Medical alphabet*. 2021; (41): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-6-10>.



Современная **НЕВРОЛОГИЯ**

от НАО «Северная звезда»

Форма выпуска:

- 250 мг №50
- 500 мг №50

ВКЛЮЧИ ГОЛОВУ!



ГОПАНТЕНОВАЯ КИСЛОТА



- ON ○ Повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ*
- ON ○ Сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом*
- ON ○ Уменьшает моторную возбудимость*
- ON ○ Стимулирует анаболические процессы в нейронах*
- ON ○ Активирует умственную и физическую работоспособность*

Препарат 1-й линии для лечения депрессии

Селективный ингибитор
обратного захвата серотонина
2-го поколения



ПАРОКСЕТИН-С3

- Антидепрессант из группы СИОЗС с выраженным седативным действием
- Сочетает тимоаналептическое и анксиолитическое действие
- Не угнетает ЦНС, не нарушает психомоторные функции

реклама

* Из инструкции по медицинскому применению
лек. препарата Гопантенная кислота ЛП-005764-300819

Отпускаются по рецепту. Имеются противопоказания

25
ЛЕТ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!

Нейроиммунные механизмы зуда при atopическом дерматите

Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова, А. А. Прибытков

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит представляет собой хроническое наследственное рецидивирующее заболевание кожи. Одним из наиболее ярко выраженных симптомов данного дерматоза является кожный зуд. Зуд сопровождает атопический дерматит в более чем 80 % случаев. В данном обзоре представлены современные данные о механизмах образования кожного зуда при атопическом дерматите. Рассмотрены вопросы этиологических факторов, нейроиммунных взаимодействий, особенности дисфункции кожного покрова, а также роль стресса. Актуальность изучения темы обусловлена высокой распространенностью атопического дерматита среди населения, снижением качества жизни и отсутствием эффективной терапии. Анализ литературы свидетельствует о необходимости комплексной оценки патогенетических механизмов развития зуда при атопическом дерматите. Более углубленное изучение механизмов нейрогенного воспаления при атопическом дерматите будет способствовать разработке новых методов диагностики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожный зуд, атопический дерматит, нейроиммунные взаимодействия, стресс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroimmune mechanisms of pruritus in atopic dermatitis

Yu. A. Kandrashkina, E. A. Orlova, A. A. Pribytkov

Penza Institute for Postgraduate Medicine – a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Penza, Russia

SUMMARY

Atopic dermatitis is a chronic hereditary recurrent skin disease. One of the most pronounced symptoms of this dermatosis is itchy skin. Pruritus accompanies atopic dermatitis in more than 80% of cases. This review presents modern data on the mechanisms of pruritus formation in atopic dermatitis. The issues of etiological factors, neuroimmune interactions, peculiarities of skin dysfunction, as well as the role of stress are considered. The relevance of studying the topic is due to the high prevalence of atopic dermatitis among the population, a decrease in the quality of life and the lack of effective therapy. Analysis of the literature indicates the need for a comprehensive assessment of the pathogenetic mechanisms of the development of pruritus in atopic dermatitis. A more in-depth study of the mechanisms of neurogenic inflammation in atopic dermatitis will contribute to the development of new methods of diagnosis and treatment.

KEY WORDS: pruritus, atopic dermatitis, neuroimmune interactions, stress.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Атопический дерматит (АД) представляет собой зудящий дерматоз, и кожный зуд – один из наиболее частых симптомов, встречающийся при данном заболевании. Как основной субъективный признак, он регистрируется в 81–100 % случаев у пациентов с АД [1, 2]. Кожный зуд является причиной значительного снижения качества жизни, нарушения работоспособности пациентов, а также расстройства сна и отдыха [3].

В настоящее время активно изучаются механизмы развития зуда, так как остается нерешенной проблема его целенаправленного лечения [4].

На данный момент научные представления о патофизиологическом механизме формирования зуда претерпели серьезные изменения. Опровергнута определяющая роль гистамина в развитии зуда, а также получены новые данные об участии иммунной и нервной систем в его патогенезе. Сейчас предполагается, что в основе развития и поддержания кожного зуда при АД лежат сложные нейроиммунные механизмы, обусловленные взаимодействием нервной, иммунной систем и популяцией кератиноцитов [5]. На современном этапе изучению этих механизмов и их роли в патогенезе зуда посвящено немало

исследований. Обобщение полученных данных позволит лучше понять суть нейроиммунной составляющей в механизме формирования зуда и может помочь в разработке эффективных лекарств, направленных на подавление нейрогенного воспаления и тем самым купирование зуда.

Этиологические аспекты зуда

Зуд представляет собой неприятное ощущение раздражения, жжения и покалывания в коже, вызванное различными видами пруритогенов [6].

По разным данным, к факторам, провоцирующим зуд, относят аллергены, амины, ряд протеаз, нейропептиды и цитокины [7, 8, 9].

Гистамин является наиболее исследованным медиатором зуда, так как при внутрикожных пробах способствует развитию отека, гиперемии и зуда. Высвобождаясь из тучных клеток и кератиноцитов, гистамин взаимодействует со специализированными рецепторами на свободных окончаниях немиелинизированных нервных волокон. Возникновение зуда обусловлено активацией только H1-гистаминовых рецепторов, реакции в виде отека и покраснения кожи связаны с возбуждением H1- и H2-гистаминовых рецепторов [10, 11].

Однако в настоящее время предполагается, что при АД индуцированная выработка гистамина из тучных клеток – не ведущий механизм зуда. Доказанная эффективность применения топических глюкокортикостероидов и ингибиторов кальциневрина свидетельствует о том, что при АД основными пруритогенами являются цитокины, вырабатываемые Т-лимфоцитами [12, 13]. Тем не менее пациенты с АД имеют большое количество тучных клеток в коже, более высокие уровни гистамина в плазме и коже, кроме того, повышен уровень спонтанного выброса гистамина из базофилов [14]. Поэтому можно предположить, что при АД существует два пути активации зуда: гистамин-зависимый и гистамин-независимый [10].

Среди представителей ферментов выделяют триптазы, химазы, калликреин, карбоксипептидазы. Триптаза, высвобождаемая при стимуляции тучных клеток и кератиноцитов, активирует рецептор нейрогенного воспаления PAR-2. В результате запускается каскад реакций – отек, транспорт плазмы в межклеточное пространство и рекрутирование лейкоцитов, что дополнительно стимулирует зуд [15].

К нейропептидам относятся субстанция P (SP), субстанция K, эндотелин, нейрокинин A, нейрокинин B, нейротензин, вазоактивные интерстициальный пептид, бомбесин и физалемин. Они способствуют высвобождению медиаторов тучных клеток, что ведет к усугублению зуда при АД [16, 17].

К триггерам, принимающим участие в образовании зуда, относят и факторы роста. Наиболее значимыми являются эпидермальный фактор роста, тромбоцит-производный фактор роста и фактор роста нервов (ФРН). Определенное значение в поддержании ощущения зуда имеют эозинофилы. Эозинофильные гранулоциты способствуют дополнительной активации нейропептидов, опосредованно воздействуя на развитие зуда [8, 10, 18].

Цитокины относятся к группе сенсibilизаторов, наиболее изученными являются интерлейкины (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 [11]. Немаловажное значение в механизмах образования зуда играют ИЛ-31 и ИЛ-33, участвующие в образовании порочного цикла «зуд – расчесы – зуд» [19].

Классификация зуда

В настоящее время выделяют несколько основных видов зуда в зависимости от провоцирующего фактора. Нейропатический зуд вызывается повреждением нерва, имеет хроническое течение. Нейрогенный зуд – это результат активного действия нейромедиаторов, структурные изменения в нервных волокнах отсутствуют. Пруритоцептивный зуд развивается вследствие активации первичных афферентных нервных окончаний. Психогенный зуд – результат нарушений в центральном звене психического процесса при отсутствии иной патологии. При АД зуд представлен комбинацией всех его видов, поскольку в основе дерматоза лежат сложные нейроиммунные взаимодействия, в том числе психогенный компонент [11, 20].

Нервная система

Возникновение зуда возможно только в поверхностных слоях кожи и пограничных с кожей слизистых оболочках и роговице. Сосочковый слой дермы и подкожно жировая

клетчатка характеризуются обширной иннервацией и концентрацией нервных окончаний, однако эти нервные волокна не участвуют в передаче зуда [10].

В коже имеются внутриэпидермальные нервные волокна со свободными нервными окончаниями в зернистом слое. В эпидермисе расположены различные виды окончаний нервных волокон, выполняющие определенные функции. Эти нервные структуры представлены аксонами нейронов, берущими начало от клеточных тел в ганглиях дорсального корешка спинного мозга или тройничных ганглиях. Выделяют нервные волокна двух типов: большие и маленькие по диаметру миелинизированные А-волокна и немиелинизированные С-волокна. А-тип волокон большого диаметра отвечает за сенсорно-тактильную информацию, маленькие А- и С-волокна передают импульсы с болевых и температурных рецепторов. И только около 5% С-волокон способны передавать ощущение зуда. Тонкие А-волокна и С-волокна образуют нервные сплетения в коже, расположенные ниже сосочков папиллярного слоя дермы. В эпидермисе нервные структуры способны взаимодействовать с кератиноцитами, клетками Лангерганса, а также меланоцитами, образуя первоначальное звено восприятия зуда [10, 21].

При воздействии различных экзогенных и эндогенных стимулов на сенсорные нервы запускается механизм образования зуда. Стимуляция специфических немиелинизированных С-волокон вызывает диффузный зуд, в то время как локальное проявление зуда – результат активации малых миелинизированных волокон группы А. Нервные окончания, отвечающие за зуд, локализованы преимущественно над окончаниями «болевых» нервных волокон и имеют многочисленные разветвления на границе эпидермиса и дермы. С-волокна зуда имеют отличительную особенность в виде более быстрого проведения импульса, чем «болевые». Начальным звеном нейроиммунного механизма формирования чувства зуда является взаимодействие пруритогенов с множеством иннервирующих кожу, афферентных соматосенсорных нейронов С-волокон, представляющих собой рецепторы зуда. В спинальных ганглиях С-концевые окончания нервных волокон взаимодействуют с вторичными нервными волокнами, специфичными для зуда, посредством синапсов. В головной мозг импульс поступает через нейроны переднебокового спиноталамического тракта, проходя через гипоталамус, и заканчивает свой путь в соматосенсорном участке коры в области постцентральной извилины. В ходе обработки нервного импульса в центральной нервной системе формируется двигательная активность в виде сигнала для расчесывания [22].

Внутриэпидермальный рецепторный аппарат кожи также необходим для ее полноценной регенерации при повреждении. При повреждении кожи клетки становятся восприимчивы к действию нейроактивных веществ, что приводит к снижению регенеративных свойств и утяжелению кожного воспалительного процесса. Морфофункциональным проявлением этого процесса являются гипертрофия и уплотнение периферических нервных волокон в коже и активация нервных окончаний [23, 24].

У большинства пациентов с АД развивается так называемое явление нервной сенситизации. Данный тер-

мин активно используется в зарубежной литературе [25]. Это процесс, возникающий при хроническом зуде, когда минимальное воздействие раздражающего фактора приводит к усилению нейрогенной составляющей зуда. Нейрогенный механизм зуда включает периферический и центральный пути передачи импульса. Для периферического звена сенситизации характерен сниженный порог активации ноцицепторов на нейронах, вызванный медиаторами воспаления, что приводит к повышению уровня чувствительности нервных волокон и гиперпродукции ряда нейротрансмиттеров [22, 26].

Центральная сенситизация развивается на фоне дисфункции тонких нервных структур. В основе данного процесса лежит повышенный порог субъективного восприятия преимущественно термических стимулов, которые избирательно возбуждают окончания тонких нервных волокон. Также происходит задержка реакции мозга в ответ на стимуляцию кожи термическими триггерами. Данное состояние наблюдается и при обострении АД и в период ремиссии [27].

Воспаление играет ключевую роль в нервной сенситизации, так как периферическая сенситизация вызывает активацию глиальных клеток в спинном мозге посредством высвобождения аденозинтрифосфата, хемокинов и протеаз [26, 28].

Кератиноциты участвуют в периферической сенситизации, вырабатывая ФРН, который, в свою очередь, активирует процесс иннервации кожи. ФРН способствует освобождению SP и ген-кальцитонинового пептида (CGRP) из нервных волокон, усиливая нейрогенное воспаление и чрезмерную реакцию на раздражители. Наличие прямой связи между SP и тучными клетками играет роль в сенситизации ноцицепторов на нервных окончаниях, повышая их чувствительность [29, 30].

Обобщая, можно сказать, что формирование зуда при АД характеризуется многофакторностью и сложными этапами реализации. Однако пути регуляции и реализации данных процессов требуют дальнейшего углубленного изучения.

Иммунная система

Клетки иммунной системы играют определяющую роль в индукции и поддержании воспалительной реакции в коже. Согласно современным представлениям, тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы и Т-хелперы второго типа (Th-2) усиливают воспалительную реакцию и зуд при АД, высвобождая цитокины и нейропептиды. Т-лимфоциты играют важную роль в хронизации персистенции воспалительного процесса в коже [8, 30].

Согласно последним исследованиям, наиболее значимым цитокином, приводящим к тяжелому зуду и выраженному воспалению в коже при АД, считается ИЛ-31. Зарубежными исследователями было выявлено значительное повышение уровня ИЛ-31 в коже и крови у пациентов с нейродермитом по сравнению со здоровыми лицами. Участие ИЛ-31 в механизмах формирования зуда осуществляется несколькими путями. Так, ИЛ-31 совместно с тимусным стромальным лимфопоэтином (ТСЛП) может оказывать прямое воздействие на нейроны проводных путей зуда TRPV1+ и TRPA1+. В то же время предполагается,

что ИЛ-31 может запускать механизм зуда, не используя прямую активацию его рецепторов на нервных окончаниях кожи, а косвенно с помощью вторичных медиаторов и кератиноцитов. Подтверждением данного факта является проведенное в 2014 году исследование в Германии. Согласно полученным данным, ИЛ-31, введенный в кожу пациентов с АД, провоцирует более позднюю реакцию зуда низкой интенсивности по сравнению с провокацией гистамином. Возможно, что количество вводимого ИЛ-31 было недостаточным, чтобы вызывать сильное чувство зуда. Кроме того, известно, что ИЛ-4 также участвует в реализации зуда, повышая восприимчивость чувствительных нейронов к гистамину и ИЛ-31 [19, 31, 32, 33].

Также отмечено, что у пациентов с АД продуцируется большое количество ИЛ-33. Одним из его свойств является индукция выработки ИЛ-31, а ИЛ-31, в свою очередь, провоцирует расчесывание кожных покровов. ИЛ-33 играет значимую роль в процессах эпителизации кожи. Немаловажным в патогенезе АД является факт, что ИЛ-33 способен угнетать защитные свойства кожи, воздействуя на экспрессию белков филаггрина и клаудина-1. В результате нарушения проницаемости кожного барьера аллергены способствуют высвобождению ИЛ-33 из кератиноцитов. Таким образом, повышенная продукция ИЛ-33 запускает порочный круг «зуд – расчесывание – зуд» [19].

Кератиноциты также принимают участие в образовании зуда, способствуя дополнительной продукции пруритогенов, в частности аларминов и ТСЛП, и тем самым оказывают воздействие на нейроны зуда. Высвобождению ТСЛП из кератиноцитов содействуют протеазы тучных клеток, они же активируют сенсорные афферентные нейроны RA2+, вызывая зуд. ТСЛП опосредованно способствует развитию воспаления в коже, активируя ряд иммунных клеток. ТСЛП взаимодействует со своим рецептором на клетках Th-2 и врожденных лимфоидных клеток второго типа. Этот процесс запускает продукцию цитокинов Th-2, связанных с зудом. Аларминам присуще аналогичное воздействие в механизме образования зуда. Известно, что цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 усиливают экспрессию ТСЛП в кератиноцитах. Кроме того, кератиноциты кожи обладают рецепторами для гормонов и нейротрансмиттеров и, таким образом, участвуют в психонейроиммунологических афферентных путях передачи импульса [8, 22, 34].

В инициации зуда немаловажное значение имеют эозинофильные гранулоциты. Показано, что эозинофильные гранулоциты находятся в тесной взаимосвязи с окончаниями периферических нервных волокон. Данные клетки синтезируют ряд воспалительных медиаторов, а именно эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин и главный основной белок, которые в значительном количестве обнаруживаются в очагах высыпаний при АД [35]. Эозинофильные гранулоциты также вырабатывают нейротрофины, обладающие нейропротективным влиянием. Нейротрофины способствуют миелинизации и синтезу нервных волокон, а также модулируют функциональную активность иммуноцитов [10, 36]. Также эозинофильные гранулоциты индуцируют высвобождение нейропептидов, таких как SP и вазоактивный интестинальный полипептид, принимающих непосредственное участие в реализации зуда [37].

Нарушение кожного барьера и микробиома

В механизме развития АД не последняя роль отводится нарушениям структуры кожного покрова. Нарушение целостности кожного барьера приводит к его дисфункции и снижению защитных свойств в результате повышения проницаемости эпидермиса, изменения pH и снижения гидратации рогового слоя [38]. Оптимальный pH кожи зависит от баланса ряда факторов – состава пота, продукции кожного жира, разнообразия поверхностного микробиома кожи [39, 40].

Пот представляет собой гипотонический раствор, секретлируемый потовыми железами. Основная функция пота – поддержание баланса естественных увлажняющих факторов. Кроме того, в составе пота присутствуют антимикробные пептиды и иммуноглобулины, осуществляющие защитную функцию кожного барьера [41]. Согласно современным данным, при АД у пациентов отмечается повышенная концентрация натрия в поте. Нарушение потоотделения может быть причиной снижения естественных увлажняющих факторов, что способствует развитию сухости при АД [42].

Хотя в настоящее время точно неизвестно, является ли измененный состав пота причиной или следствием АД, некоторые авторы утверждают, что повышенное потоотделение способствует прогрессированию зуда при АД. Несмотря на то что механизмы взаимодействия потоотделения и зуда изучены недостаточно, предполагается, что пот оказывает значимое влияние в усугублении цикла «зуд – расчесы – зуд» [43].

Снижение увлажненности кожи при нарушениях потоотделения приводит к образованию трещин и шелушения на коже и, как следствие, к развитию интенсивного зуда [44].

Одной из причин первичного проявления сухости при АД является мутация генов структурных белков кожи. Одним из таких белков является филаггрин, выполняющий защитную функцию в коже. Вследствие мутации гена белка филаггрина происходит нарушение кожного барьера и увеличение количества сенсорных окончаний С-волокон в эпидермисе и дерме. Это, в свою очередь, усиливает взаимодействие нервных волокон с роговым слоем, повышая распространение стафилококка в кожных покровах [45, 46].

У пациентов с АД отмечается не только дисфункция кожного покрова, но также и дисбаланс микробиома в виде нарушений как количественного, так и качественного состава с преобладанием золотистого стафилококка. Известно, что стафилококковые суперантигены способны вызвать повышенную выработку ИЛ-31, который, как описано выше, принимает значимое участие в механизме образования зуда. Немаловажным является тот факт, что повышенная колонизация золотистого стафилококка у пациентов с АД способствует более выраженной интенсивности зуда. Существуют данные о том, что у пациентов с АД на некоторые виды микробных антигенов чаще развивается реакция гиперчувствительности первого типа, что может быть связано с усилением раздражения при потоотделении [47, 48].

Стресс

Многочисленные исследования посвящены вопросам влияния стресса на развитие АД. Считается, что хронический зуд имеет непосредственную связь с психоэмоциональными расстройствами [49]. Большинство пациентов с АД отмечают усугубление зуда на фоне стресса. Стресс формирует порочный цикл, запуская механизмы образования зуда, далее появляются расчесы, дополнительно провоцирующие зуд. Это приводит к выраженному дискомфорту пациентов, снижению работоспособности и ухудшению прогноза заболевания. Предполагается, что важную роль во взаимосвязях стресса и зуда, а также в формировании реакции на психогенный компонент играют ЦНС и ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ГГН). Психоэмоциональные нарушения стимулируют выработку эндогенных глюкокортикоидов, которые ухудшают состояние кожного барьера. Стресс способствует возникновению целого каскада иммунологических реакций и совместно с другими факторами и звеньями патогенеза приводит к обострению кожного заболевания [50].

Заключение

Представленные в обзоре сведения о нейроиммунных взаимодействиях в механизме развития зуда при АД позволяют значительно расширить представления о ряде нейроиммунных процессов, лежащих в основе кожного воспаления. В настоящее время существует потребность в углубленном изучении реализации механизмов нейрогенного воспаления при АД для возможности внедрения новых методов диагностики и лечения.

Список литературы / References

1. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020; 101 (10): 590–598. PMID: 32412211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412211/>
2. Бобко С.И., Цыкин А.А. Кожный зуд: современное состояние проблемы. *РМЖ. Дерматология*. 2016; (10): 606–612. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnnyy_zud_sovremennoe_sostoyanie_problemy/
3. Bobko S.I., Tsykin A.A. Pruritus: current state of the art. *Breast cancer. Dermatology*. 2016; (10): 606–612. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnnyy_zud_sovremennoe_sostoyanie_problemy/
4. Kido-Nakahara M, Furue M, Ulzji D, Nakahara T. Itch in Atopic Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb; 37 (1): 113–122. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.08.007.
5. Львов А.Н., Бобко С.И. К вопросу о диагностике и классификации зуда. *Вестник МЭДСИ*. 2017; (31): 12–19. <https://vestnik.meds.ru/publications/212/>
6. Lvov A.N., Bobko S.I. On the diagnosis and classification of pruritus. *Bulletin of MEDSI*. 2017; (31): 12–19. <https://vestnik.meds.ru/publications/212/>
7. Yosipovitch G, Berger T, Fasset M S. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb; 34 (2): 239–250. DOI: 10.1111/jdv.15973.
8. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: Progress toward Pathogenesis and Treatment. *Biomed Res Int*. 2018 Apr 11; 2018: 9625936. DOI: 10.1155/2018/9625936.
9. Круглова Л.С., Масюкова С.А., Абесадзе Г.А. Современные антигистаминные препараты в комплексном лечении зудящих дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 12 (1): 52–58. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2014/1/031997-2849201419>
10. Kruglova L.S., Masyukova S.A., Abesadze G.A. Modern antihistamines in the complex treatment of pruritic dermatoses. *Clinical Dermatology and Venereology*. 2014; 12 (1): 52–58. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venereologiya/2014/1/031997-2849201419>
11. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; (51): 263–292. DOI: 10.1007/s12016-015-8488-5.
12. Hoeck EA, Marker JB, Gazerani P et al. Preclinical and human surrogate models of itch. *Exp Dermatol* 2016; (25): 750–757. DOI: 10.1111/exd.13078.
13. Адаскевич В.П. Кожный зуд. *Дерматологический и междисциплинарный феномен*. М.: БИНОМ; 2014. 260 с. http://binom-press.ru/books_1/dermat/zud_1.pdf
14. Adaskevich V.P. Itchy skin. *Dermatological and interdisciplinary phenomenon*. М.: БИНОМ; 2014. 260 s. http://binom-press.ru/books_1/dermat/zud_1.pdf
15. Мурашкин Н.Н., Опрятин А.А., Епишев П.В., Материкин А.И., Амбарцян Э.Т., Иванов Р.А., Федоров Д.В., Куколева Д.С. Зуд при atopическом дерматите: от этиологических особенностей к терапевтической тактике. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 468–476. <https://cyberleninka.ru/article/n/zud-pri-atopicheskom-dermatite-ot-etiologicalheskih-osobennostey-k-terapevicheskoy-taktike>

- Murashkin N.N., Opryatin L.A., Epishev R.V., Materikin A.I., Ambarchyan E.T., Ivanov R.A., Fedorov D.V., Kukoleva D.S. Itching in atopic dermatitis: from etiologic features to therapeutic tactics. *Questions of modern pediatrics*. 2020; 19 (6): 468–476. <https://cyberleninka.ru/article/n/zud-pri-atopicheskom-dermatite-ot-etiologicheskikh-osobennostey-k-terapiyeficheskoy-taktike>
12. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О., Айвазова Т.В. Новые возможности в фармакотерапии atopического дерматита. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; (4): 68–75. <https://www.vestnikdv.ru/jour/article/viewFile/321/324>
 13. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insight into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004; (113): 651. DOI: 10.1172/JCI21060
 14. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. Антигистаминные препараты в дерматологической практике. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17 (2): 62–69. <https://doi.org/10.17116/klindermat201817262-69>
 15. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, et al. Agonists of proteinase activated receptor 2 induce inflammation and allergic mechanism. *Nat Med*. 2000; 6 (2): 151–158. DOI: 10.1038/72247.
 16. Орлова Е.А., Молотилов Б.А. Нейропептиды и «нейрогенное воспаление» в патогенезе крапивницы. *Практическая медицина*. 2011; (51): 98–103. <https://cyberleninka.ru/article/n/neuropeptidy-v-neurogennoe-vospalenie-v-patogeneze-krapivnitsy>
 17. Roosterman D., Goerge T., Schneider SW, et al. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoenocrine organ. *Physiol Rev*. 2006; 86 (4): 1309–1379. DOI: 10.1152/physrev.00026.2005.
 18. Вялов С.С. Кожный зуд: дифференциальный диагноз, принципы рациональной фармакотерапии. *Русский медицинский журнал*. 2015; (19): 1142. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Koghnyy_zud_differencialnyy_diagnoz_principy_ratsionalnoy_farmakoterapii/
 19. Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2019 Oct; 96 (1): 2–7. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.08.006.
 20. Chuquillin M, Alghalith Y, Fernandez KH. Neurocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74 (2): 197–212. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.060.
 21. Файзулина Е.В., Довыдов Ю.В., Кузнецова Р.Г. Кожа и нервная система: зуд и боль. *Практическая медицина*. 2014; 4 (80): 141–146. <https://cyberleninka.ru/article/n/kozha-i-nervnaya-sistema-zud-i-bol>
 22. Faizullina E.V., Davydov Yu.V., Kuznetsova R.G. Skin and Nervous System: Itching and pain. *Practical medicine*. 2014; 4 (80): 141–146. <https://cyberleninka.ru/article/n/kozha-i-nervnaya-sistema-zud-i-bol>
 23. Yosipovitch G, Berger T, Fasseff MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb; 34 (2): 239–250. DOI: 10.1111/jdv.15973.
 24. Башкина О.А., Самотруева М.А., Ажихова А.К., Пахнова Л.Р. Нейроиммуноэндокринная регуляция физиологических и патологических процессов в коже. *Медицинская иммунология*. 2019; 21 (5): 807–820. <https://cyberleninka.ru/article/n/neuroimmunoendokrinnaya-regulyatsiya-fiziologicheskikh-i-patofiziologicheskikh-professov-v-kozhe>
 25. Bashkina O.A., Samotrueva M.A., Azhikova A.K., Pakhnova L.R. Neuroimmunoenocrine regulation of physiological and pathophysiological processes in the skin. *Medical immunology*. 2019; 21 (5): 807–820. <https://cyberleninka.ru/article/n/neuroimmunoendokrinnaya-regulyatsiya-fiziologicheskikh-i-patofiziologicheskikh-professov-v-kozhe>
 26. Гребенченко Е.И., Гушчин И.С., Феденко Е.С. Механизм кожного зуда при atopическом дерматите. *Российский аллергологический журнал*. 2009; (3): 3–11.
 27. Grebenchenko E.I., Gushchin I.S., Fedenko E.S. The mechanism of pruritus in atopic dermatitis. *Russian Allergological Journal*. 2009; (3): 3–11.
 28. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov; 142 (5): 1375–1390. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.005.
 29. Ji RR. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Dec; 35: 81–6. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.09.001.
 30. Удина М.М. Клинико-нейрофизиологическое обоснование центральных механизмов зуда у больных atopическим дерматитом на основе исследования вызванных потенциалов головного мозга: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. Москва, 2011. 27 с.
 31. Yudina M.M. Clinical and neurophysiological substantiation of the central mechanisms of pruritus in patients with atopic dermatitis based on the study of the evoked potentials of the brain: abstract of thesis. ... a candidate of medical sciences. Moscow, 2011. 27 p.
 32. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013 Dec; 154 Suppl 1 (01): S10–S28. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.022.
 33. Chen PS, Chen LS, Cao JM, Sharifi B, Karagueuzian HS, Fishbein MC. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res*. 2001 May; 50 (2): 409–16. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00308-4.
 34. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev*. 2018 Mar; 282 (1): 248–264. DOI: 10.1111/imr.12635.
 35. Maier E, Werner D, Duschl A, Bohle H, Horejs-Hoeck J. Human Th2 but not Th9 cells release IL-31 in a STAT6/NF- κ B-dependent way. *J Immunol*. 2014 Jul 15; 193 (2): 645–54. DOI: 10.4049/jimmunol.1301836.
 36. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (2): 448–460. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.048
 37. Oei JEN, Mack MR, Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017; 171 (1): 217–228.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.006
 38. Schwendinger-Schreck J, Wilson SR, Bautista DM. Interactions between keratinocytes and somatosensory neurons in itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 226: 177–190. DOI: 10.1007/978-3-662-44605-8_10.
 39. Kapp A. The role of eosinophil in pathogenesis of atopic dermatitis – eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy*. 1993; 48 (1): 1–5. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1993.tb02167.x.
 40. Raop U, Goltz C, Deneka N, et al. Brain-derived neurotrophic factor is increased in atopic dermatitis and modulates eosinophil functions compared with that seen in non-atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115 (6): 1268–1275. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.007.
 41. Remrod C, Lonne-Rahm S, Nordlind K. Study of substance R and its receptor neurokinin-1 in psoriasis and their relation to chronic stress and pruritus. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299 (2): 85–91. DOI: 10.1007/s00403-007-0745-x.
 42. Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28 (4): 456–462. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000374.
 43. Hendricks AJ, Vaughn AR, Clark AK, Yosipovitch G, Shi YV. Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2018 Feb; 89 (2): 105–111. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.11.005.
 44. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011; 9 (4): 244–253. DOI: 10.1038/nrmicro2537
 45. Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3 (4): 261–272. DOI: 10.2165/00128071-200203040-00004.
 46. Sugawara T, Kikuchi K, Tagami H, Aiba S, Sakai S. Decreased lactate and potassium levels in natural moisturizing factor from the stratum corneum of mild atopic dermatitis patients are involved with the reduced hydration state. *J Dermatol Sci*. 2012; 66 (2): 154–159. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.02.011
 47. Dawn A, Papouli AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009; 160 (3): 642–644. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08991.x
 48. Engebretsen KA, Linneberg A, Thuesen BH, et al. Xerosis is associated with asthma in men independent of atopic dermatitis and flaggrin gene mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (9): 1807–1815. DOI: 10.1111/jdv.13051.
 49. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of flaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (4): 1094–1102. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1566.
 50. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther*. 2003; 16 (3): 254–259. DOI: 10.1046/j.1529-8019.2003.01635.x.
 51. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2017; 66 (1): 8–13. DOI: 10.1016/j.all.2016.10.005.
 52. Natf Kemper LA, Lee HG, Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK, Sanders KM, Yosipovitch G. Cholinergic induction of perspiration attenuates nonhistaminergic pruritus in the skin of patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (1): 282–284. DOI: 10.1111/bjd.13629.
 53. Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr; 87: 17–26. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.009.
 54. Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2131. DOI: 10.3390/ijms18102131.

Статья поступила / Received 20.09.21
Получена после рецензирования / Revised 05.10.21
Принята в печать / Accepted 08.10.21

Сведения об авторах

Кандрашкина Юлия Андреевна, аспирант кафедры аллергологии и иммунологии. E-mail: novikova10@mail.ru. ORCID:0000-0002-5537-5729
Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., проф. кафедры аллергологии и иммунологии. E-mail: isaor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3902-2018
Прибытков Алексей Александрович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и сексологии. E-mail: pribytkov@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5278-0203

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза

Автор для переписки: Кандрашкина Юлия Андреевна. E-mail: novikova10@mail.ru

Для цитирования: Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Прибытков А.А. Нейроиммунные механизмы зуда при atopическом дерматите. *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-12-16>.

About authors

Kandraschkina Yulia A., postgraduate student of Dept of Allergology and Immunology. E-mail: novikova10@gmail.ru. ORCID:0000-0002-5537-5729
Orlova Ekaterina A., DM Sci (habilit.), professor at Dept of Allergology and Immunology. E-mail: isaor@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3902-2018
Pribytkov Alexey A., PhD Med, associate professor of Dept of Psychiatriy, Narcology, Psychotherapy and Sexology. E-mail: pribytkov@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5278-0203

Penza Institute for Postgraduate Medicine – a Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Penza, Russia

Corresponding author: Kandraschkina Yulia A. E-mail: novikova10@mail.ru

For citation: Kandraschkina Yu. A., Orlova E. A., Pribytkov A. A. Neuroimmune mechanisms of pruritus in atopic dermatitis. *Medical alphabet*. 2021; (41): 12–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-12-16>.



Нетакимаб в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза

Л. Р. Куликова, Д. Ю. Коваленко

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлен краткий обзор литературных данных об этиопатогенезе и лечении псориаза, а также описаны результаты применения нового генно-инженерного биологического препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами псориаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатический артрит, псориатическая болезнь, биологическая терапия, нетакимаб, ингибитор ИЛ-17.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Netakimab in treatment of moderate to severe forms of psoriasis

L. R. Kulikova, D. Yu. Kovalenko

North-West Regional Scientific and Clinical Center n.a. L. G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The article presents an overview of published sources on etiology, pathogenesis and treatment of psoriasis, and described the treatment of moderate to severe psoriasis with new biologics netakimab.

KEY WORDS: psoriasis, psoriatic arthritis, psoriatic disease, biologics, netakimab, IL-17 inhibitor.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Псориаз – системное хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [6].

Псориаз является распространенным многофакторным иммунопосредованным хроническим заболеванием кожи [1], характеризующимся гиперпролиферацией кератиноцитов, нарушением их дифференцировки и инфильтрацией пораженных участков кожи клетками иммунной системы [2, 4].

Псориаз представляет собой одну из наиболее тяжелых болезней кожи, распространенность которой велика и составляет в среднем 3% всех заболеваний кожи и подкожной клетчатки. В 30–40% случаев у пациентов развивается псориатический артрит, который часто становится причиной инвалидности [5, 6].

Этиология заболевания остается невыясненной, хотя немаловажную роль в развитии псориаза играет генетическая предрасположенность, в которой существенное значение имеют гены цитокинов – основных медиаторов иммунного ответа [8]. Так, в последнее десятилетие было обнаружено более десяти локусов PSORS, расположенных на разных хромосомах и содержащих несколько генов-кандидатов [8]. Развитие псориаза может предопределяться не только наличием в генотипе гена псориаза, но и неблагоприятной аллельной комбинацией других вспомогательных генов. Однако даже у людей с неблагоприятным генотипом в возникновении заболевания существенную роль играют различные провоцирующие

факторы, такие как инфекции (верхних дыхательных путей), стресс, травмы, воздействие некоторых медикаментов (бета-блокаторы, препараты золота, лития, пероральные контрацептивы, противомаларийные средства).

Основным звеном патогенетического процесса заболевания является аутоиммунная реакция Т-лимфоцитов, в первую очередь подтипов Th1, Th17, которые при активизации секретируют различные провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления [2, 4].

Важнейшим звеном в иммунопатогенезе псориаза является дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [2, 9]. Он приводит к дебюту заболевания или к его рецидиву. При псориазе обнаружена повышенная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ , ИНФ- α [2, 9, 10].

Таким образом, патогенетической основой развития псориаза является активация клеточного иммунитета в коже и синовиальных оболочках у лиц с врожденной предрасположенностью под воздействием провоцирующих факторов.

При псориазе количество Th17-лимфоцитов, факторов роста, цитокинов, медиаторов воспаления увеличивается в очаге поражения, что сопровождается формированием характерных морфологических изменений в эпидермисе и дерме [2]. Количество пролиферирующих кератиноцитов при псориазе увеличивается в семь раз. Время созревания нормального эпидермального кератиноцита составляет 14 дней, при псориазе оно укорачивается до 2 дней. Время обновления эпидермиса уменьшается с 28 до 5–6 дней. Данные изменения в эпидермисе при псориазе приводят к образованию слегка возвышающихся очагов поражения (бляшек) красного цвета, покрытых серебристо-белыми чешуйками [5].

Различают следующие клинические формы псориаза: бляшечный (вульгарный), себорейный, каплевидный, пустулезный (генерализованный Цумбуша; акродерматит стойкий гнойный Аллопо; ладоней и подошв Барбера), инверсный, экссудативный, псориаз эритродермию, псориаз артрита (псориаз артропатический) [6].

Отмечено, что пациенты с тяжелыми формами псориаза, псориаз артрита подвержены повышенному риску развития ряда других серьезных заболеваний – сердечно-сосудистых, сахарного диабета, поражений печени различной этиологии, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, заболевания соединительной ткани) [11]. Наличие такой сопутствующей патологии у пациентов оказывает существенное влияние на выбор терапии.

Подбор наиболее эффективной и в то же время адекватной терапии для больного псориазом зависит от множества факторов, которые условно можно разделить на две основные группы – объективные и субъективные. К объективным факторам относят следующие: клиническая форма болезни, распространенность поражения, степень активности (стадия заболевания), соматический статус пациента. К субъективным факторам, которые должны быть приняты во внимание, относят пол, возраст, род занятий, особенности психики, мотивацию пациента, его семейные и социальные обстоятельства. Для правильного понимания методов выбора терапии псориаза можно использовать символическую терапевтическую лестницу. На нижней ступеньке этой лестницы – наружная терапия (смягчающие средства; кератолитические препараты; топические глюкокортикостероидные средства; топические ретиноиды; препараты, содержащие синтетические аналоги витамина D₃). Чем выше вверх, тем сложнее и тяжелее терапия, характеризующаяся риском побочных эффектов и осложнений. Таким образом, чем тяжелее протекает псориаз или болезнь имеет резистентность к ранее проводимой терапии, тем выше надо подняться по лестнице для выбора метода лечения. Так, ступенькой выше находится системная медикаментозная несупрессивная терапия (гипосенсибилизирующая терапия: препараты кальция, тиосульфат натрия, антигистаминные препараты; детоксицирующая терапия: реамбирин, гемосорбция, плазмаферез; коррекция нарушений микроциркуляции: реополиглюкин, пентоксифиллин). К следующим методам лечения псориаза относят климатотерапию (гелио-, бальнео-, талассотерапия), фототерапию (селективная терапия – УФ-В) и фотохимиотерапию (ПУВА-терапия: системная и местная; ре-ПУВА-терапия: ретиноиды + ПУВА). И наконец на верхней ступеньке располагается системная медикаментозная супрессивная терапия (производные витамина D₃, цитостатики, ароматические ретиноиды, глюкокортикостероиды) – это небиологические синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) или препараты первой линии [7]. В настоящее время для лечения псориаза и псориаз артрита разработаны современные высокотехнологичные лекарственные средства направленного (таргетного) действия, которые позволяют контролировать болезнь, полностью избавляя от ее симптомов. В случае неэффективности или непер-

носимости сБПВП рассматривается вопрос о назначении таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3]. Это препараты второй линии, они направлены на ключевые звенья воспаления при псориаз артрите. Так, апремиласт (Отесла), который относится к тсБПВП, блокирует внутри клетки фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ-4), что ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов. Такие препараты, как инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), этанерцепт (Энбрел), голимумаб (Симпони), ингибируют фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Остальные ГИБП направлены на блокирование биологической активности определенных интерлейкинов, играющих ключевые роли в патогенезе псориаза и псориаз артрита. Препараты секукиумаб (Козентикс) и нетакимаб (Эфлейра) направлены на ингибирование интерлейкина-17 (ИЛ-17), а устекинумаб (Стелара) – интерлейкинов-12 и -23 (ИЛ-12, -23) [3]. Абсолютные противопоказания для применения ГИБП: реакции повышенной чувствительности к компонентам препарата, активный инфекционный процесс (в том числе туберкулез), сепсис или риск развития сепсиса, злокачественные новообразования (устекинумаб), беременность и грудное вскармливание. С осторожностью применяют ГИБП в следующих случаях: ВИЧ-инфицированность, положительные лабораторные маркеры на вирусные гепатиты В и С, злокачественные новообразования, демиелинизирующие заболевания нервной системы, рецидивирующие инфекции в анамнезе, латентный туберкулез, многочисленные курсы фототерапии в прошлом, активная стадия болезни Крона [3].

Цель настоящего исследования – оценка эффективности препарата нетакимаб (Эфлейра) при лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находятся 7 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формами псориаза, получающих терапию препаратом нетакимаб на базе дерматовенерологического отделения Северо-Западного окружного научно-клинического центра имени Л. Г. Соколова. Возраст пациентов от 29 до 65 (51,0 ± 12,3) лет, из которых мужчин – 4 (57,10%), женщин – 3 (42,90%). Длительность заболевания у 1 (14,30%) пациента составляла менее 10 лет, у 6 (85,70%) – более 10 лет.

Все пациенты имеют распространенный характер кожных высыпаний, при этом у одного (14,30%) пациента отмечался универсальный бляшечный псориаз со слиянием в единую бляшку, занимающую всю поверхность тела и циркулярно охватывающую кожу плеч, бедер и голеней. У 3 (42,85%) наблюдаемых кожный процесс сопровождался экссудативным компонентом (экссудативная форма псориаза), еще у 3 (42,85%) – распространенный вульгарный псориаз. Стоит отметить, что пациенты с экссудативной формой заболевания изначально обратились с бляшечным псориазом. Развитие у данных больных сопутствующей патологии (ожирение, сахарный диабет)

привело к повышенной экссудации в очагах поражения и формированию экссудативного псориаза. У 5 (71,40%) пациентов течение псориаза было осложнено псориатическим артритом, который проявлялся деформацией суставов кистей, лучезапястных и голеностопных суставов с их функциональной недостаточностью.

Все пациенты жаловались на выраженный зуд, шелушение, поражение ногтевых пластин кистей и стоп. У всех пациентов отмечалась торпидность процесса, резистентность к проводимой системной медикаментозной супрессивной терапии (метотрексат, преднизолон, апремиласт, лефлуноמיד, сульфасалазин).

У большинства пациентов (85,70%) наблюдалась сопутствующая патология, в структуре которой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы в виде гипертонической болезни (57,10%), а также избыточная масса тела и ожирение (85,70%).

Обследование пациентов проводилось согласно стандартам и включало сбор жалоб, анамнестических данных, объективное обследование, лабораторную диагностику (клинический и биохимический анализы крови, HBsAg, анти-HCV, Ф-50). Для исключения туберкулезной инфекции проводилась кожная проба «Диаскинтест».

Всем пациентам натакимаб вводился по 120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл препарата с концентрацией 60 мг/мл на 0-й, 1-й и 2-й неделе, а затем раз в 4 недели. У пациентов с осложненным течением псориаза в виде псориатического артрита кожные проявления заболевания клинически преобладали над симптомами со стороны суставов. Результаты лечения оценивались на основании исчезновения зуда, разрешения кожного процесса, изменения ногтевых пластин, а также снижения тугоподвижности и болей в суставах.

Результаты исследования

На фоне проводимой терапии натакимабом заметный положительный эффект наблюдался через неделю после первого введения препарата у всех пациентов. В первую очередь объективно бляшки побледнели и раздробились; уменьшилась инфильтрация в основании высыпаний, особенно на коже волосистой части головы, лица, шеи, груди, верхних конечностей. Субъективно всех пациентов перестал беспокоить зуд. Кожа в области живота, поясницы, ягодиц, нижних конечностей заметно начинает очищаться на 2-й неделе после введения препарата. После инициации препаратом натакимаб (120 мг внутривенно раз в неделю 3 недели) все пациенты уменьшили кратность применения наружных лекарственных средств. К 6–8-й неделе процесс

на коже разрешился полностью вторичными синюшными пятнами на местах бывших бляшек. Пациенты с псориатическим артритом отметили уменьшение болей и тугоподвижности в суставах к 6-й неделе. Отмечен рост здоровых ногтей у всех пациентов. Нежелательных явлений на фоне применения натакимаба не было отмечено. При повторных лабораторных исследованиях отмечено снижение СОЭ и С-реактивного белка в крови до референсных значений. Все наблюдаемые отметили улучшение качества жизни. Пациентам продолжено введение препарата натакимаб по схеме «раз в 4 недели».

Таким образом, можно отметить высокую эффективность препарата натакимаб, его хорошую переносимость и безопасность, что позволяет надеяться на устойчивый клинический ответ, улучшение качества жизни пациентов, сохранение активной личной и социальной жизни.

Список литературы / References

1. Айвазян А.А. Псориаз – иммунозависимое заболевание. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014. № 2. С. 36–38.
2. Ayvazyan A. A. Psoriasis is an immune-dependent disease. *Experimental and Clinical Dermatocosmetology*. 2014. No. 2. P. 36–38.
3. Кубанова А.А. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Дж.Ф. Николас, Л. Пьюиг. *Вестн. дерматол. и венерологии*. 2010. № 1. С. 35–47.
4. Kubanova Immune mechanisms of psoriasis. New strategies for biological therapy. A. A. Kubanova, A. A. Kubanov, J. F. Nicholas, L. Puig. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010. No. 1. P. 35–47.
5. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. *Современная ревматология*. 2013. № 3. С. 5–14.
6. E. L. Nasonov New directions of pharmacotherapy of rheumatic diseases – inhibition of interleukin 6 and interleukin 17. *Modern Rheumatology*. 2013. No. 3. P. 5–14.
7. Пинегин Б.В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. Б.В. Пинегин, О.Л. Иванов, В.Б. Пинегин. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013. № 3. С. 19–25.
8. Pinegin B. V. The role of immune system cells and cytokines in the development of psoriasis. B. V. Pinegin, O. L. Ivanov, V. B. Pinegin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2013. No. 3. P. 19–25.
9. Родионов А.Н. *Дерматовенерология. Полное руководство для врачей*. СПб: Наука и техника, 2012. 1200 с.
10. Radionov A. N. *Dermatovenereology. A complete guide for doctors*. St. Petersburg: Science and Technology, 2012. 100 p.
11. Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
12. Federal Clinical Guidelines. *Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections*. 5th ed., Rev. and add. Moscow: Business Express, 2016. 768 p.
13. Хобейш М.М., Мошкалова И.А., Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения. СПб: Сотис, 1999. 134 с.
14. Khibeish M. M., Moshkalova I. A., Sokolovsky E. V. *Psoriasis. Modern methods of treatment*. Saint Petersburg: Sotiss, 1999. 134 p.
15. Ammar M. Psoriasis: physiopathology and immunogenetics. [Review] [French]. M. Ammar, C. Souissi-Bouchlaka, A. Gati [et al]. *Pathologie Biologie*. 2014. Vol. 62. No. 1. P. 10–23.
16. Coimbra S. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. [Review]. S. Coimbra, A. Figueiredo, E. Castro, P. Rocha-Pereira. *International Journal of Dermatology*. 2012. Vol. 51 (4). P. 389–395.
17. Lowes M. A. Immunology of psoriasis. [Review]. M. A. Lowes, M. Suarez-Farinas, J. G. Krueger. *Annual Review of Immunology*. 2014. Vol. 32. P. 227–255.
18. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct; 149 (10): 1173–9.

Статья поступила / Received
Получена после рецензирования / Revised
Принята в печать / Accepted

Сведения об авторах

Куликова Людмила Руслановна, к.м.н., зав. отделением дерматовенерологии
Коваленко Дарья Юрьевна, врач-дерматовенеролог. E-mail: nisdary@gmail.com

ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Коваленко Дарья Юрьевна. E-mail: nisdary@gmail.com

About authors

Kulikova Lyudmila R., PhD Med, head of Dept of Dermatovenereology
Kovalenko Daria Yu., dermatovenerologist. E-mail: nisdary@gmail.com

North-West Regional Scientific and Clinical Centre n.a. L. G. Sokolov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Kovalenko Daria Yu. E-mail: nisdary@gmail.com

Для цитирования: Куликова Л.Р., Коваленко Д.Ю. Натакимаб в лечении средне-тяжелых и тяжелых форм псориаза. *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 17–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-17-19>.

For citation: Kulikova L. R., Kovalenko D. Yu. Netakimab in treatment of moderate to severe of psoriasis. *Medical alphabet*. 2021; (41): 17–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-17-19>.

«Долгий ковид» (постковидный синдром): механизм возникновения, диагностика и реабилитация

Е. Д. Чой

Центр европейской и восточной медицины (ООО «Доктор Чой»), Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена изучению актуальной проблемы современного человечества – борьбе с пандемией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, а именно изучению механизма развития («долгого ковида») (постковидного синдрома), новому клинико-лабораторному методу его диагностики, вопросам лекарственной и немедикаментозной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. В работе описывается этиопатогенез постковидного синдрома (ПС), отличительными особенностями которого является поражение сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной, иммунной систем организма, ЛОР-органов и опорно-двигательного аппарата. Для диагностики постковидного синдрома впервые в РФ апробирован монохромный анализатор наночастиц (МАН), позволяющий определять патофизиологические сдвиги в системе гомеостаза. Установлено, что метод МАН имеет высокую диагностическую чувствительность (78%), а сдвиги в системе гомеостаза при постковидном синдроме являются статистически значимыми ($p < 0,001$). Принципиально важным моментом данного исследования является то, что разработан алгоритм неинвазивной диагностики ПС по слюне (ротоглоточным смывам), основанный на обнаружении высокого вклада в рассеяние лазерного излучения в среднечастотном диапазоне спектра на наночастицах размером от 119 до 121 нм. Также особое внимание в статье уделяется лекарственным и немедикаментозным методам лечения пациентов с («долгим ковидом»), испытывающих на себе последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции. Установлено, что наилучший эффект оказывает комплексное лечение, сочетающее методы традиционной европейской школы (медикаментозная терапия с применением сердечно-сосудистых препаратов, ноотропных средств, хондропротекторов, витаминов и минеральных комплексов, гормонов, гепатопротекторов, биостимуляторов, седативных и противовоспалительных средств и других препаратов) и немедикаментозные методы восстановительного лечения, практикуемые восточной медициной (иглорефлексотерапия, гирудотерапия, массаж, остеопатия и т.д.).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, «долгий ковид», постковидный синдром, монохромный анализ наночастиц, диагностика, лечение, реабилитация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

'Long Covid' (post-covid syndrome): Mechanism of occurrence, diagnosis and rehabilitation

E. G. Choi

Centre of European and Oriental Medicine ('Dr. Choi' Co.), Moscow, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the study of an urgent problem of modern humanity – the fight against a pandemic caused by a new coronavirus infection, namely: the study of the mechanism of development of 'long Covid' (post-covid syndrome), a new clinical and laboratory method of its diagnosis, issues of drug and non-drug rehabilitation of patients who have suffered COVID-19. The paper describes the etiopathogenesis of post-covid syndrome (PS), the distinctive features of which are the defeat of the cardiovascular, respiratory, nervous, digestive, immune systems of the body, ENT organs and musculoskeletal system. For the diagnosis of post-covid syndrome, a monochrome nanoparticle analyzer (MAN) has been tested for the first time in the Russian Federation, which allows determining pathophysiological shifts in the homeostasis system. It was found that the MAN method has a sufficiently high diagnostic sensitivity (78%), and shifts in the homeostasis system in post-covid syndrome are statistically significant ($p < 0.001$). A fundamentally important point of this study is that an algorithm has been developed for noninvasive diagnosis of PS by saliva (oropharyngeal flushes), based on the detection of a high contribution to the scattering of laser radiation in the mid-frequency range of the spectrum on nanoparticles ranging in size from 119 to 121 nm. The article also pays special attention to medicinal and non-medicinal methods of treatment of patients with 'long Covid' experiencing the consequences of a new coronavirus infection. It has been established that the best effect is provided by complex treatment combining methods of the traditional European school (drug therapy with the use of cardiovascular drugs, nootropic agents, chondroprotectors, vitamins and mineral complexes, hormones, hepatoprotectors, biostimulants, sedatives and anti-inflammatory drugs and other drugs) and non-drug methods of restorative treatment practiced by Oriental medicine (acupuncture, hirudotherapy, massage, osteopathy, etc.).

KEY WORDS: COVID-19, 'long Covid', post-covid syndrome, monochrome analysis of nanoparticles, diagnosis, treatment, rehabilitation.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Пандемия COVID-19, после того как в конце 2019 года были зарегистрированы первые заболевшие в г. Ухань (Китай), широко распространилась по миру и отрицательно сказалась на здоровье многих людей и экономике всех стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день зарегистрировано более 230 миллионов случаев новой коронавирусной

инфекции [1]. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2 и схожими штаммами (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2) [2]. Входными воротами для инфекции наиболее часто являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей (посредством прикрепления к АПФ2-рецептору) [3], затем вирус проникает практически во все органы и ткани человека, вызывая соответствующую симптоматику. При

этом возникает выраженная интоксикация организма с признаками поражения дыхательной системы (носа, глотки, гортани, трахеи, бронхов и легких). Некоторые из симптомов сохраняются при завершении острой фазы заболевания и могут долго оставаться в организме, что получило название «постковидного синдрома» (ПС) [4], который оказывает разрушительное влияние на дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, иммунную, пищеварительную и опорно-двигательную системы пациента после «официального» ковида. Мировые данные по частоте встречаемости ПС различны, потому что у специалистов имелось мало времени с начала пандемии, чтобы дать оценку длительным и сверхдлительным временным изменениям состояния здоровья переболевших новой коронавирусной инфекцией [5]. Клиника постковидного синдрома разнообразна: пациенты жалуются на усталость (самое частое и выраженное проявление из всех симптомов), одышку (стоит на втором месте по частоте встречаемости), проблемы со сном (сонливость в течение дня и бессонница ночью), боли в ушах (часто сопровождающиеся ощущениями «постукивания» и «шума»), головные боли (отмечается их диффузный характер), сердцебиение (в покое и особенно при физической нагрузке), непреходящее снижение работоспособности (немотивированная усталость и снижение физической силы), тянущие мышечно-фасциальные боли (преимущественно в икроножных мышцах и поясничном отделе позвоночника), снижение памяти и концентрации внимания (нарушение когнитивных функций), депрессию (снижение настроения), потерю обоняния и вкусовых ощущений (частота встречаемости около 18%), нарушение работы желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, метеоризм, болевые ощущения в эпигастральной области и правом подреберье).

В механизме развития данных симптомов особая роль отводится предположениям о его:

- воспалительном патогенезе (энцефалопатия, миокардит, пневмонит);
- иммунологическом механизме развития (последствия выброса цитокинов, активация гуморального и клеточного звеньев иммунитета, образование циркулирующих иммунных комплексов);
- гипоксии как причине кислородного голодания тканей;
- нарушении реологии крови (тромбоэмболические осложнения).

Данные симптомы широко распространены (более 76%) у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, что не может не создавать проблемы для восстановления органов и систем организма, наиболее пострадавших в течение болезни [6].

Эксперты ВОЗ считают, что приоритет в изучении ПС должен отдаваться разработке новых объективных и неинвазивных методов его диагностики, а также нестандартных терапевтических подходов к лечению – как медикаментозных, так и немедикаментозных [7]. Существующие на сегодняшний день методы диагностики ПС требуют использования специализированного диа-

гностического оборудования, дорогостоящих реагентов, высококвалифицированного медицинского персонала и разветвленной сети лабораторной инфраструктуры. Инвазивность забора биоматериала приводит к удорожанию анализов, так как есть риск заражения медперсонала заболеваниями, передающимися через кровь. Учитывая глобальный характер проблем в состоянии здоровья лиц, перенесших COVID-19, становится очевидным невозможность справиться с данной ситуацией без использования новых прогрессивных неинвазивных методов лабораторной диагностики постковидного синдрома.

Цель настоящей работы – изучение возможностей применения метода монохромного анализа наночастиц для инструментально-лабораторной диагностики постковидного синдрома у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией. Также рассматриваются задачи обоснования применения комплексных терапевтических подходов к реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, включающих медикаментозные и альтернативные подходы к восстановительному лечению пациентов, с осложнениями перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы

Методом МАН были обследованы 250 пациентов с незначительным преобладанием лиц мужского пола, перенесших COVID-19 в легкой, средней и тяжелых формах. Возрастной диапазон обследованных лиц составил от 18 до 75 лет, преимущественно в возрасте 40–65 лет. Больные были обследованы, находясь в Центре восточной и европейской медицины (Москва) на восстановительном лечении, с середины 2020 по сентябрь 2021 года. Во всех случаях перенесенный COVID-19 подтверждался ПЦР-тестированием и компьютерной томографией органов грудной клетки (очаговые изменения в легких по типу «матового стекла»).

Учитывая успешность применения на протяжении последних десятилетий лазерных методов исследования нативных биологических жидкостей (НБЖ), в частности лазерную корреляционную спектроскопию (ЛКС) [18], в последние годы появилась возможность усовершенствования приборной базы и программного обеспечения устройства, что легло в основу нового высокотехнологичного продукта – монохромного анализатора наночастиц (МАН).

Состав установки МАН: спектрометр лазерный с длиной волны 633 нм; персональный компьютер с эксклюзивным программным обеспечением для приема сигнала с аналого-цифрового преобразователя и последующей обработки результатов исследования; лабораторная посуда для подготовки образцов к исследованию.

Спектрометр МАН состоит из следующих узлов: оптический блок; кювета для исследования биологической жидкости; гелий-неоновый лазер (длина волны – 633 нм); фотоприемник; аналого-цифровой преобразователь (АЦП); блок питания.

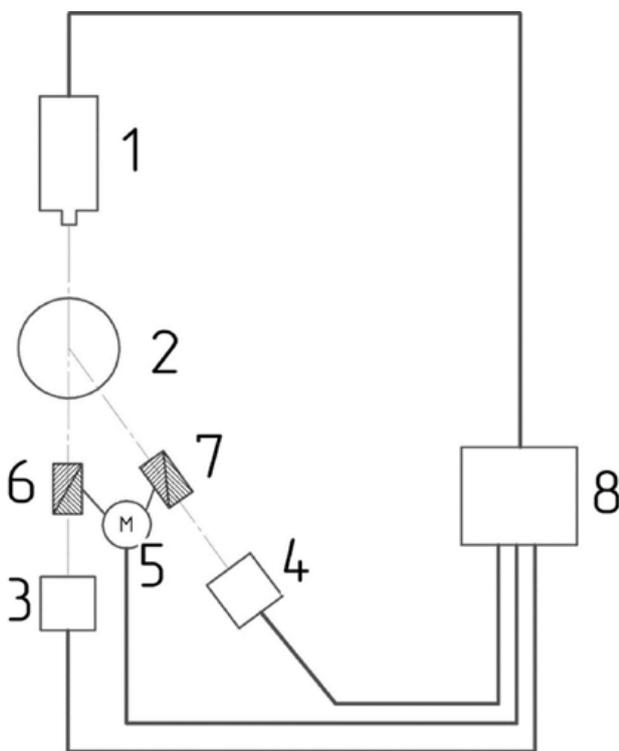


Рисунок 1. Блок-схема монохроматического анализатора наночастиц. 1 – лазер; 2 – кювета; 3, 4 – фотоприемные устройства; 5 – поворотный блок; 6, 7 – поляризаторы; 8 – электронный блок.

Оптический блок спектрометра состоит из оптических элементов, фокусирующих лазерный на кювете с исследуемым образцом биологической жидкости и собирающих рассеянный свет от кюветы с находящейся в ней исследуемой НБЖ на фотоприемное устройство. Оптический блок спектрометра выполняет фиксацию положения лазера, фотоприемного устройства и элементов формирующей оптики. Лазерный модуль состоит из гелий-неонового лазера и блока его питания. Фотоприемное устройство (ФПУ) предназначено для регистрации рассеянного света от частиц исследуемого образца, преобразования его в электрический сигнал и усиления его для подачи на АЦП. Фотоприемник обеспечивает высокую чувствительность преобразования падающего света лазера в электрический ток. АЦП представляет собой 14-разрядный преобразователь входного напряжения в диапазоне от 0 до 3 вольт в полосе частот от 0 до 10 МГц. Подача оцифрованного сигнала на компьютер осуществляется через USB-порт. Блок питания спектрометра предназначен для получения стабильного напряжения, необходимого для питания электронных устройств прибора из напряжения 220 В с частотой 50 Гц.

Принципиальная оптическая схема спектрометра МАН приведена на *рисунке 1*.

Поскольку объектом исследований являются жидкости, в том числе биологические, которые содержат в своем составе наночастицы белков, длина волны излучения устанавливалась исходя из спектров поглощения белков, воды и крайних размеров белковых комплексов слюны порядка 1–1000 нм. Выбор длины волны лазерного излучения в окне прозрачности спектра поглощения воды позволяет избежать потери мощности излучения за счет

поглощения и соответственно возбуждения молекул воды. В связи с вышесказанным для исследования водных растворов слюны оптимальным является длина волны лазерного излучения 633 нм.

Метод МАН, используемый в настоящих исследованиях, суть которого заключается в модуляции лазерного излучения частотой броуновского колебания исследуемых частиц, подразумевает, что влияние фотонов света лазерного излучения не должно вносить значимых изменений в исследуемую систему. Таким образом, к рабочим узлам аппаратуры, одним из которых является лазерный модуль, предъявляются высокие требования.

Прибор МАН предназначен для исследования органических и неорганических наночастиц в жидкостях, в том числе биологических. По своим параметрам МАН не уступает зарубежным ЛК-спектрометрам (быстродействие составляет 1–5–10 минут в зависимости от количества накоплений), что может влиять на погрешность измерений, объем исследуемой жидкости – от 0,5–5,0 мл, диапазон измеряемых размеров частиц – от 1–10 мкм. Таким образом, результаты измерений показывают, что МАН позволяет получать достоверные результаты, а также исследовать полидисперсные растворы биологических жидкостей, такие как слюна и плазма крови. Применяемый способ позволяет оценить состояние организма путем прямого измерения распределения по размерам наноструктур в слюне человека по результатам МАН-исследования.

При исследовании параметров частиц методом МАН важно минимизировать влияние факторов на исследуемую среду, в том числе нелинейные эффекты. Это связано с тем, что информация о размерах и процентном соотношении частиц в образце слюны связана с мощностью рассеянного ими света. Растворы наночастиц в слюне обычно мало концентрированы и могут проявлять нелинейные свойства при взаимодействии с низкоинтенсивным лазерным излучением. В зависимости от свойств слюны и содержащихся в ней наночастиц, различных по форме и размерам, нелинейность интенсивности выходного излучения, в зависимости от входной интенсивности, носит различный характер. Для автоматизации обработки выходных данных спектрометра МАН был использован аналого-цифровой преобразователь АЦП Е20-10, поставляемый фирмой LCard в комплекте с АЦП. Это позволило записывать сигнал с МАН в цифровом формате на жесткий диск персонального компьютера. Для визуализации результатов исследования образцов применялась программа-классификатор, которая позволяла в автоматическом режиме анализировать спектры, выдавая информацию о гидродинамических размерах наночастиц и их вкладе в светорассеяние. Алгоритм работы программы-классификатора основан на так называемом методе «теория групп», когда индивидуальные спектры дифференцируются между собой в 32-мерном пространстве. Для каждой из двух сравниваемых групп проводились границы зон, которые соответствовали дисперсиям распределений «две сигмы». Масштабы по осям отображались в логарифмическом масштабе. Результаты измерения образцов слюны методом МАН представляются в виде гистограмм, описывающих

Результаты замеров сферических наночастиц латекса диаметром 100 нм

№ измерения	Первая серия измерений	Вторая серия измерений
	Средние размеры наночастиц латекса, нм	
1	102	101
2	98	100
3	96	98

вид функции распределения частиц слюны по размерам (диаметру) и вкладу в светорассеяние, при этом высота пиков пропорциональна относительному вкладу частиц данного диаметра в суммарный спектр лазерного излучения в заданном частотном диапазоне. Весь диапазон спектра от 1 до 10000 нм условно разделялся на пять фракций (поддиапазонов) соответственно размерам детектируемых наночастиц: 1–10 нм, 11–30 нм, 31–70 нм, 71–150 нм, более 151 нм. Статанализ данных проводился с вычислением показателя среднего арифметического и его стандартной ошибки, а в случае попарного сравнения результатов исследования, полученных от двух и более групп, – метода попарного множественного сравнения.

Для оценки достоверности показаний МАН проводились измерения опытных образцов, которые состояли из сферических наночастиц латекса диаметром 100 нм и в виде суспензии находились в водном растворе. Их размеры, полученные после обработки данных в программе-классификаторе, составляли 96–102 нм. По серии проведенных измерений относительная погрешность составила не более 4%. Результаты замеров частиц латекса с диаметром 100 нм в водной суспензии показаны в *таблице 1*.

Важным фактором в измерениях, проводимых методом МАН, является время экспозиции. Измерения проводились несколько раз подряд (время одного измерения составляет 10 минут), пробирка с раствором не извлекалась из кюветы, и воздействие на образец лазерного излучения было постоянным.

Забор слюны у пациентов проводился строго натощак, перед взятием биоматериала проводилось предварительное полоскание полости рта в течение 10–15 с 25–40 мл изотонического раствора натрия хлорида. Хранение образцов осуществлялось при комнатной температуре в течение 6 часов, при температуре от 2 до 8 °С – в те-

чение 3 суток, при температуре минус 20 °С – в течение полугода, при температуре минус 70 °С – длительно.

Определение размеров наночастиц слюны проводилось следующим образом: раствор слюны в виде ротоглоточного смыва (РГС) после 10-минутного центрифугирования при 2500 об./мин микропипеткой отбирался и помещался в кювету МАН, проводилось три измерения подряд в течение 10 минут каждое, раствор постоянно находился под воздействием лазерного излучения при комнатной температуре.

Результаты

Исследование было подразделено на несколько этапов, первым из которых являлось определение характерных особенностей спектра РГС практически здоровых людей. На *рисунке 2* представлен наиболее типичный спектр РГС практически здоровых людей (30 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 35 лет).

Основными особенностями, характеризующими РГС-спектры практически здоровых людей, являлись бимодальность распределения частиц слюны по размеру, наибольший вклад (83,5%) в светорассеяние на наночастицах среднего гидродинамического диаметра 54 нм и наличие так называемого окна прозрачности – отсутствие частиц в спектральном диапазоне 10–50 нм.

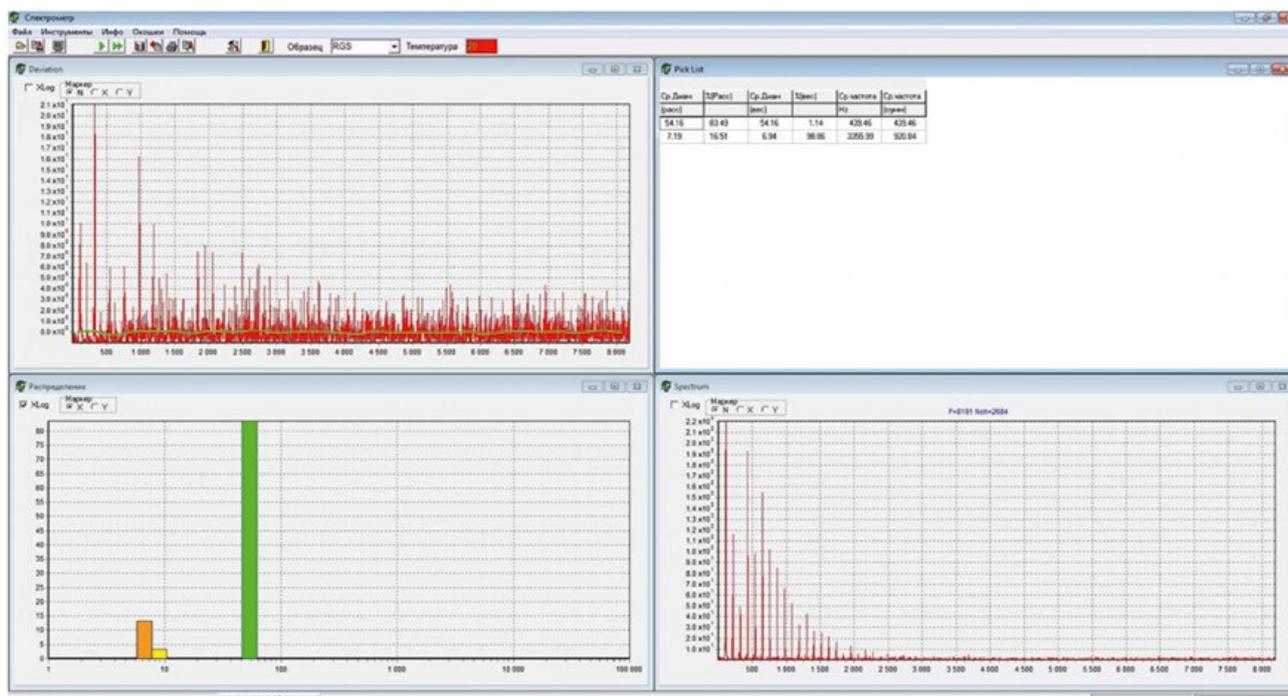


Рисунок 2. Наиболее типичный спектр РГС практически здоровых людей.

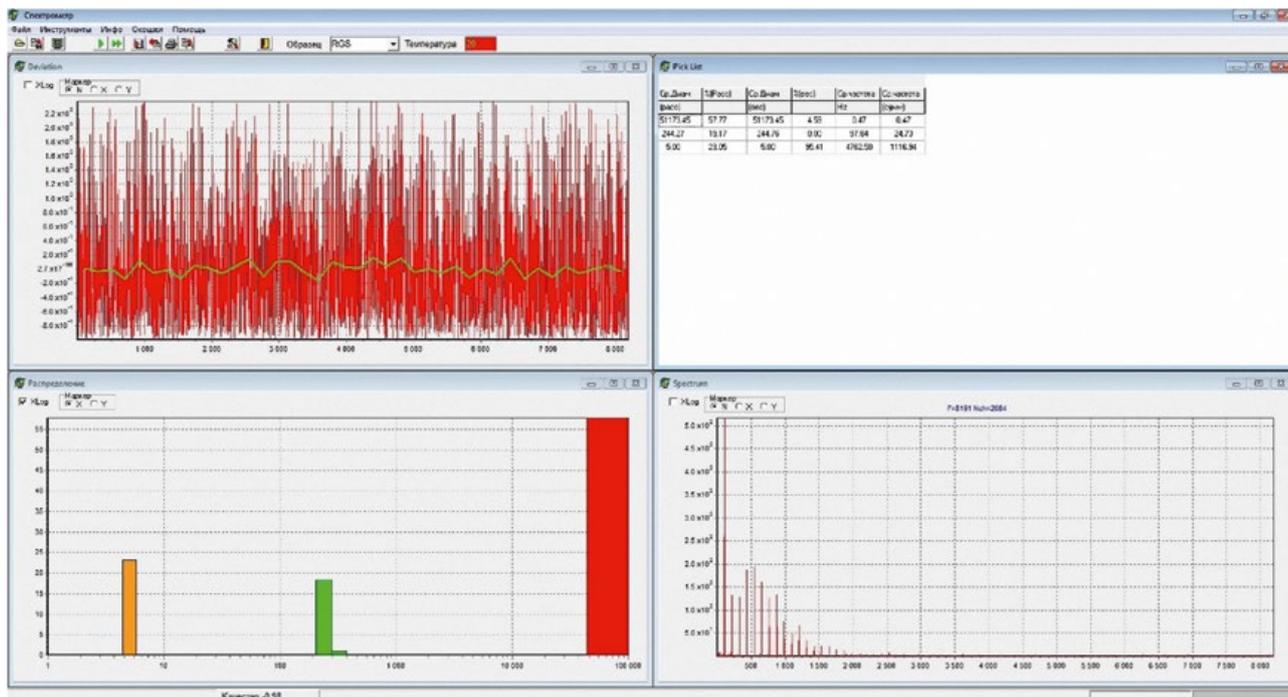


Рисунок 3. Наиболее типичный спектр РГС пациентов с общесоматической патологией.

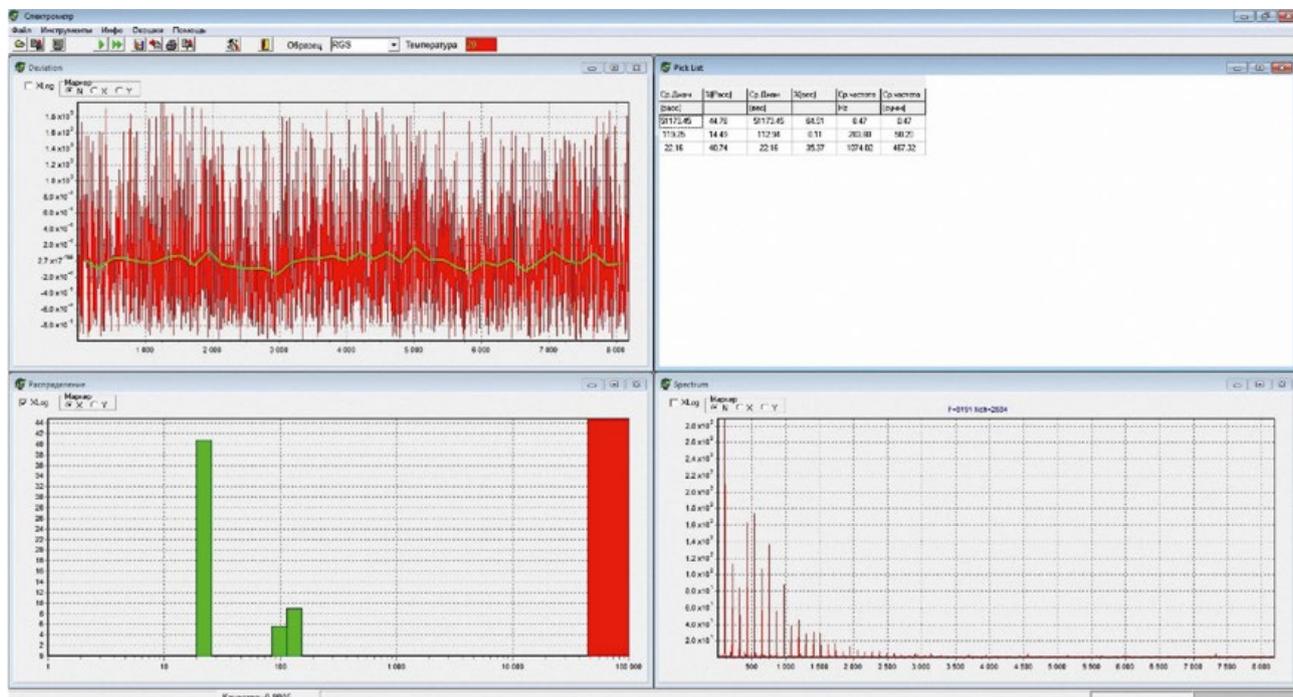


Рисунок 4. Наиболее типичный спектр РГС пациентов с постковидным синдромом.

Второй этап исследований проводился с целью определения сдвигов в субфракциях наночастиц пациентов с распространенными общесоматическими заболеваниями (хронический бронхит, распространенный остеохондроз позвоночника, ишемическая болезнь сердца и др.). На *рисунке 3* представлен наиболее типичный спектр РГС пациентов с общесоматической патологией (45 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет).

РГС-спектры лиц с общесоматическими заболеваниями характеризовались тремя и более пиками (модами)

распределения частиц слюны по размеру с наибольшим вкладом (58%) в светорассеяние на агрегатах наночастиц с гидродинамическим диаметром свыше 1000 нм, а также укрупнением наночастиц среднего поддиапазона спектра до 244 нм при 19%-ном вкладе в рассеяние света и повышенным вкладом в светорассеяние до 23% на мелких наночастицах диаметром 5 нм.

Третьим этапом исследования было тестирование больных с постковидным синдромом, наиболее типичная гистограмма которых продемонстрирована на *рисунке 4*.

Таблица 2

Органные и системные осложнения COVID-19, составляющие ПС, и мероприятия по их лечению

Органы и системы	Осложнения	Мероприятия
Нервная система	<ul style="list-style-type: none"> Головная боль Когнитивные нарушения (ослабление памяти, невозможность сосредоточиться) Вторичные менингоэнцефалиты Полинейропатии Геморрагические инсульты 	<ul style="list-style-type: none"> Остеопатия Иглорефлексотерапия Гирудотерапия Инфузионная терапия Введение ноотропных препаратов Детоксикация Применение поливитаминов и минеральных комплексов Назначение биостимуляторов
Дыхательная система (легкие, верхние дыхательные пути)	<ul style="list-style-type: none"> Пневмофиброз Потеря вкусовых чувств и обоняния 	<ul style="list-style-type: none"> Остеопатия Массаж Иглорефлексотерапия Гирудотерапия Инфузионная терапия Рассасывающая терапия Детоксикация Применение поливитаминов и минеральных комплексов Назначение биостимуляторов
Пищеварительная система (печень, кишечник)	<ul style="list-style-type: none"> Реактивный гепатит Медикаментозный гепатит Хронический панкреатит Инфаркты селезенки Синдром раздраженного кишечника Псевдомембранозный колит 	<ul style="list-style-type: none"> Иглорефлексотерапия Гирудотерапия Гомеопатические препараты Инфузионная терапия Гепатопротекторы Сосудистые препараты Детоксикация Применение поливитаминов и минеральных комплексов Назначение биостимуляторов
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> Миокардит Тахикардия Нарушения в свертывающей системе крови Аритмии 	<ul style="list-style-type: none"> Иглорефлексотерапия Остеопатия Инфузионная терапия Сосудистые препараты Применение поливитаминов и минеральных комплексов, биостимуляторов Препараты, влияющие на реологические свойства крови
Опорно-двигательная система	<ul style="list-style-type: none"> Артрозоаритрит крупных и мелких суставов Аутоиммунные поражения (ревматические поражения суставов) 	<ul style="list-style-type: none"> Иглорефлексотерапия Остеопатия Инфузионная терапия Противовоспалительные средства Применение поливитаминов и минеральных комплексов, биостимуляторов, сосудистых препаратов Хондропротекторы Массаж
Иммунная система	<ul style="list-style-type: none"> Ослабление общего иммунного ответа Обострение аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, скв, болезнь хашимото, рассеянный склероз) 	<ul style="list-style-type: none"> Иглорефлексотерапия Остеопатия Инфузионная терапия Противовоспалительные средства Применение поливитаминов и минеральных комплексов, биостимуляторов, сосудистых препаратов Иммункорректоры

Наиболее типичный РГС-спектр больных с диагнозом ПС являлся многомодальным (три и более пика) с наибольшим вкладом (45 %) в светорассеяние на агломератах наночастиц с гидродинамическим диаметром свыше 1000 нм с детектируемыми наночастицами среднего поддиапазона спектра от 119 до 122 нм при 15 %-ном вкладе в рассеяние света и повышенным вкладом в светорассеяние до 41 % на мелких наночастицах диаметром 22 нм.

Статистическая обработка результатов исследования показала достоверное ($p < 0,01$) увеличение вклада в светорассеяние до 41 % на частицах малого гидродинамического диаметра у пациентов с перенесенным COVID-19 и клинически сформировавшемся ПС, а также статистически достоверное ($p < 0,01$) появление пика 119 нм на гистограмме, не наблюдаемого ни в группе практически здоровых лиц, ни в группе пациентов с общесоматической патологией.

Обсуждение

Как было показано, в ходе проведения трехэтапных спектрометрических исследований РГС у больных с ПС, пациентов с общесоматической патологией и практически здоровых людей в 237 (95 %) случаях в образцах слюны пациентов с ПС обнаруживались наночастицы со средним диаметром 120 нм, не детектируемые в других группах. В более чем 90 % случаев исследований программой-классификатором МАН у больных с ПС регистрировались выраженные синдромальные сдвиги в системе гомеостаза, а именно интоксикационного, катаболического, аутоиммунного и дегенеративно-дистрофического характера, что, наиболее вероятно, было обусловлено сочетанным поражением органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, пищеварительной, иммунной и опорно-двигательного аппарата). Наличие дополнительного пика 119 нм может объясняться длительным персистированием коронавируса в организме переболевшего COVID-19 или формированием антител к нему.

Таким образом, значение слюны как биоматериала для тестирования на ПС трудно переоценить, что делает необходимым рассматривать МАН как метод сопровождения пациентов, формально перенесших новую коронавирусную инфекцию, фактически продолжающих испытывать проблемы со здоровьем, связанные с длительным присутствием коронавируса в организме или со спровоцированными им осложнениями.

В таблице 2 изложены органые и системные осложнения COVID-19, трансформировавшиеся в ПС и мероприятия по их лечению.

Выводы

Таким образом, учитывая огромное количество людей, перенесших COVID-19 и болеющих им в настоящее время, во всем мире возрастает обеспокоенность его долгосрочными последствиями в виде постковидного синдрома. В данной статье были рассмотрены этиология и патогенез ПС, был предложен и апробирован

новый, не применявшийся ранее, метод объективной лабораторной диагностики ПС, основанный на принципе лазерной спектроскопии, была дана характеристика основным его клиническим проявлениям по органам и системам, описаны принципиальные схемы лекарственного лечения и немедикаментозной терапии, которые могут быть полезны для устранения и облегчения симптоматики больного с ПС. Тем не менее на сегодняшний день постковидный синдром остается малоизученным состоянием вследствие недостаточно длительного времени наблюдения пациентов с момента начала пандемии, разобщенности статистических данных о нем и отсутствия четко выстроенной системы наблюдения (диспансеризации) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Также немаловажным в изучении данного вопроса представляется информация о постоянном появлении новых штаммов вируса, что не может не оказать влияние на клиническое разнообразие течения «длительного ковида» и методов его диагностики и лечения.

Неоспоримыми преимуществами МАН для диагностики ПС являются:

- объективность получаемых результатов с их оценкой по синдромальному патофизиологическому принципу;
- возможность прямой и косвенной детекции наличия остаточных явлений новой коронавирусной инфекции в организме больного;
- неинвазивность забора биоматериала, что практически исключает вероятность заражения медперсонала заболеваниями, передающимися через кровь;
- быстрое получение результатов тестирования;
- низкая стоимость.

Внедрение МАН-диагностики ПС в практическое здравоохранение позволит врачам ускорить постановку диагноза ПС, оценить направленность и выраженность имеющихся патофизиологических сдвигов в системе гомеостаза организма и определиться с методами реабилитации (восстановительной терапии).

Список литературы / References

1. Покровский ВИ, Киселев ОИ, Назаров ПГ. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь. Цитокины и воспаление. 2003; 2 (2): 42–51.
Pokrovsky VI, Kiselev OI, Nazarov PG. SARS: severe acute respiratory syndrome. New virus, new disease. Tsitokiny i vospalenie. Cytokines and Inflammation. 2003; 2 (2): 42–51. (In Russ.)
2. Буланов А. Ю., Ройтман Е. В. Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепарина: это важно сказать сейчас. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020; 2: 11–18. DOI: 10.2555/THR.2020.2.0913.
Bulanov A. Yu., Roitman E. V. Novaya koronavirusnaya infekciya, sistema gemostaza i problemy dozirovaniya geparinov: eto vazhno skazat' sejchas. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2020; 2: 11–18. (In Russ)

3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020 г. Версия 7. 166 с. Режим доступа: <http://mpmo.ru/content/2020/06/Metodicheskie-rekomendatsii-minzdrava-va-RF-versiya-7.pdf>.
Vremennyye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". 7 versiya. Available from: <http://mpmo.ru/content/2020/06/Metodicheskie-rekomendatsii-minzdrava-va-RF-versiya-7.pdf>. (In Russ)
4. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections – more than just the common cold. JAMA. 2020; 323 (8): 707–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
5. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. J Med Virol. 2020. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
7. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. China CDC Weekly. 2020; 2 (8): 113–22.
8. Rosio H, Varpula M, Hagve TA, Karlsson S, Ruokonen E, Pelttää V, et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. Intensive Care Med. 2011; 37 (1): 77–85. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>
9. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014; 35 (8): 915–36. <https://doi.org/10.1086/677144>
10. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006; 3 (9): e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
11. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
12. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).
13. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. China CDC Weekly. 2020, 2 (8): 113–122. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
14. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 121 с.
15. Atlas po meditsinskoj mikrobiologii, virusologii i immunologii. Uchebnoye posobiye dlya studentov meditsinskikh vuzov. Ed by A. A. Vorob'yev, A. S. Bykov. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2003. 121 p. (In Russ.)
16. Woo P, Huang Y, Lau S, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. Viruses. 2010; 2 (8): 1804–1820. DOI: 10.3390/v2081803.
17. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex realtime PCR method. J Clin Microbiol. 2010; 48 (8): 2940–2947. DOI: 10.1128/JCM.00636–10.
18. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex realtime PCR method. J Clin Microbiol. 2010; 48 (8): 2940–2947. DOI: 10.1128/JCM.00636–10.
19. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev. 2007; 20 (4): 660–694. DOI: 10.1128/CMR.00023–07.
20. Wolfel R, Corman MV, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. Nature. 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.
21. Alserehi H, Wali G., Alshukairi A., Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. BMC Infect Dis. 2016; 16: 105–108.
22. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. <https://doi.org/10.1111/cei.13209> URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cei.13209>
23. Cao B, Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.

Статья поступила / Received 15.10.21
Получена после рецензирования / Revised 25.10.21
Принята в печать / Accepted 27.10.21

Сведения об авторе

Чой Ен Джун, д.м.н., врач высшей категории, главный врач

Центр европейской и восточной медицины (ООО «Доктор Чой»), Москва

Для переписки: E-mail: info@drchoi.ru

Для цитирования: Чой Е. Д. «Долгий ковид» (постковидный синдром): механизм возникновения, диагностика и реабилитация. Медицинский алфавит. 2021; (41): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-20-26>.

About author

Choi Yong Joon, DM Sci (habil.), physician of superior expert category, chief physician of the Centre

Centre of European and Oriental Medicine ('Dr. Choi' Co.), Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: info@drchoi.ru

For citation: Choi E.G. 'Long Covid' (postcovid syndrome): mechanism of occurrence, diagnosis and rehabilitation. Medical alphabet. 2021; (41): 20–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-20-26>.



Динамика морфологических и иммуногистохимических изменений в миокарде при моделировании гипотиреоза в эксперименте

В. С. Боташева, Н. А. Стадник, А. Б. Кубанова, Н. И. Самойлова

Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

РЕЗЮМЕ

Получена экспериментальная модель гипотиреоза путем операции тиреоидэктомии. Операция проведена на 57 половозрелых крысах – самцах массой тела 250–300 г. Эксперимент длился 45 дней. Лабораторных животных выводили из эксперимента на 7–е, 14–е, 21–е, 28–е, 35–е и 45–е сутки. В качестве контроля использовали 15 крыс, которым операцию не проводили. Для гистологического исследования брали кусочки миокарда крыс из левого и правого желудочков. Кусочки фиксировали в 10%-ном забуференном формалине в течении 10 суток. Гистологические срезы готовили стандартным способом. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, толуидиновым синим, по Маллори. Результаты исследования: в миокарде крыс обнаружены гемодинамические нарушения, отек, гидропическая дистрофия кардиомиоцитов, миоцитоз, фрагментация мышечных волокон, колликативный некроз, сдавление и атрофия мышечных волокон. При иммуногистохимическом исследовании выявлено снижение экспрессии десмина и саркомерного актина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миокард, кардиомиоциты, гипотиреоз, отек, дистрофия, миоцитоз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of morphological and immunohistochemical changes in myocardium during hypothyroidism modeling in experiment

V. S. Botasheva, N. A. Stadnik, A. B. Kubanova, N. I. Samoilov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

SUMMARY

An experimental model of hypothyroidism was obtained by thyroidectomy. The operation was carried out on 57 sexually mature male rats weighing 250–300 g. The experiment lasted 45 days. Laboratory animals were removed from the experiment on days 7th, 14th, 21st, 28th, 35th and 45th. As a control, 15 rats were used that were not operated on. For histological examination, pieces of rat myocardium were taken from the left and right ventricles. The pieces were fixed in 10% buffered formalin for 10 days. Histological sections were prepared in a standard manner. Sections were stained with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to van Gieson, toluidine blue, according to Mallory. Results of the study: In the myocardium of rats, hemodynamic disorders, edema, hydropic degeneration of cardiomyocytes, myocytolysis, fragmentation of muscle fibers, colliquation necrosis, compression and atrophy of muscle fibers were found. An immunohistochemical study revealed a decrease in the expression of desmin and sarcomeric actin.

KEY WORDS: myocardium, cardiomyocytes, hypothyroidism, edema, dystrophy, myocytolysis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Гормоны щитовидной железы тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) являются жизненно важными для поддержания гомеостаза организма человека. Длительный и стойкий дефицит гормонов щитовидной железы приводит к развитию гипотиреоза [2]. За последние годы отмечается увеличение заболеваемости гипотиреозом во многих регионах Российской Федерации [1]. Гипотиреоз выявляется среди населения с частотой 0,01–0,08%. Наиболее часто встречается у женщин в возрасте 30–50 лет. Характерным является поражение сердца, которое манифестирует более чем у 2/3 больных [4, 5, 7]. Использование методов иммуногистохимического исследования в современной кардиоморфологии и судебно-медицинской танатологии является актуальным [3, 6].

Цель настоящего исследования: изучить структурные изменения в миокарде при моделировании экспериментального гипотиреоза.

Материал и методы исследования

Проведено экспериментальное исследование на белых крысах-самцах. Для эксперимента отобрали 67 здоровых половозрелых крыс весом 250–300 г. Крысам проведена операция тиреоидэктомии под общим обезболиванием. Продолжительность эксперимента составила 45 суток. Лабораторных животных выводили из опыта через 7, 14, 21, 28, 35 и 45 суток. В качестве контрольного материала использовали 22 крысы, которым операцию тиреоидэктомии не проводили. При проведении эксперимента соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

Для гистологического исследования брали кусочки миокарда левого желудочка, правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Кусочки миокарда фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, затем проводили в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Из готовых парафиновых блоков готовили гистологические срезы. Срезы окрашивали гематоксилином и эози-

ном, пикрофуксином по ван Гизону, толуидиновым синим, по Маллори, электрокраской на фибрин ((MSB по Lendrum), 1962), проводили ШИК-реакцию по методу А. Л. Шабадша.

Иммуногистохимическое исследование проводили пероксидазно-антипероксидазным методом по стандартным диагностическим протоколам с использованием маркеров десмина, саркомерного актина (SA).

Результаты исследования

Через 7 суток после начала эксперимента структурные изменения в миокарде не обнаружены. Наблюдаются периваскулярный отек и сосудистые нарушения – полнокровие капилляров и венул.

Через 14 суток интенсивность отека усиливается, отек принимает диффузный характер и распространяется на периваскулярные и межмышечные пространства. Сосудистые нарушения усиливаются, отмечается выраженное полнокровие капилляров и венул по всему миокарду.

В миокарде выявлена стертость поперечной исчерченности. В цитоплазме кардиомиоцитов появляются вакуоли, заполненные жидкостью. При электрокраске на фибрин в кардиомиоцитах обнаружены включения молодого фибрина желтого цвета. В строме миокарда определяются небольшие скопления лимфоцитов вокруг сосудов.

Через 21 сутки сосудистые нарушения усиливаются, отмечается полнокровие сосудов разного калибра, стазы. Усиливается интенсивность отека стромы миокарда. Очаговые лимфоцитарные инфильтраты – более крупные и встречаются по всему миокарду преимущественно вокруг сосудов. При использовании ШИК-реакции выявлены признаки фибриноидного набухания в стенке сосудов и строме миокарда. В эти сроки наблюдаются диффузная гидропическая дистрофия кардиомиоцитов, мелкие очаги миоцитолита и колликвационного некроза. По периферии очагов некроза определяются скопления макрофагов. При электрокраске на фибрин обнаружены скопления молодого фибрина желто-оранжевого цвета, а также скопления зрелого фибрина красного цвета. Отложения зрелого фибрина занимают большие участки цитоплазмы кардиомиоцитов.

Через 28 суток сохраняются сосудистые нарушения, усиливается отек стромы, который распространяется на всю толщу миокарда. Отечная жидкость сдавливает мышечные волокна, они истончены, атрофированы и фрагментированы. В миокарде нарастают деструктивные изменения, увеличивается число очагов миоцитолита и колликвационного некроза. Очаги деструкции распространены по всему миокарду. Вокруг очагов деструкции обнаружены очаговые инфильтраты из лимфоцитов и макрофагов. В эти сроки увеличивается размеры и количество инфильтратов. При электрокраске на фибрин выявлены крупные участки с отложением зрелого фибрина красного цвета.

Через 45 суток сосудистые нарушения сохраняются, интенсивность отека усиливается. Мышечные волокна значительно истончены и атрофированы. Фрагментация мышечных волокон носит распространенный характер. Выражены деструктивные изменения в миокарде – крупные очаги миоцитолита и колликвационного некроза. Вокруг очагов деструкции определяются крупноочаговые инфильтраты из макрофагов и лимфоцитов. Вокруг сосудов встречаются очаги пролиферации фибробластов, которые свидетельствуют о наличии процессов репарации в миокарде.

Методы иммуногистохимического исследования с использованием маркера на десмин показали, что через 7 суток в миокарде выявлена равномерная позитивная экспрессия биомаркера десмина – 3 балла (рис. 1). Площадь DAB-позитивных структур составляет 37,6 мкм² (в контрольной группе площадь DAB-позитивных структур равна 38,8 мкм²). При применении биомаркера десмина выявляется позитивное цитоплазматическое окрашивание. Поперечная исчерченность миокарда четко выражена.

Через 14 суток от начала эксперимента выявлено понижение экспрессии десмина до 2 баллов. Площадь DAB-позитивных структур со-

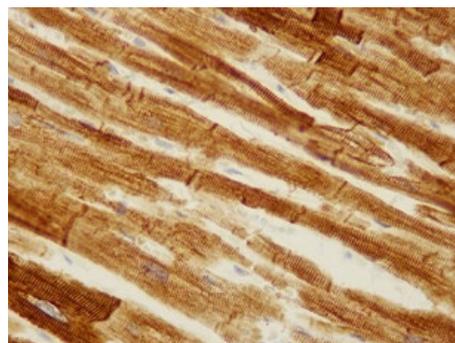


Рисунок 1. Позитивная равномерная экспрессия десмина в миокарде крыс (7-е сутки). Окраска ПАП-методом с использованием антител к десмину. Ув. 900х.

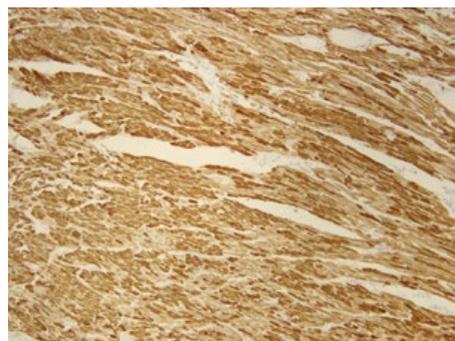


Рисунок 2. Слабопозитивная экспрессия десмина в миокарде крыс (45-е сутки). Окраска ПАП-методом с использованием антител к десмину. Ув. 900х.

ставляет 35,5 мкм². Экспрессия десмина позитивная, равномерная. Поперечная исчерченность местами нечеткая.

На 21-е сутки отмечается снижение экспрессии десмина до 2 баллов. На фоне умеренной позитивной экспрессии десмина в отдельных полях зрения определяются группы кардиомиоцитов со слабой экспрессией. Площадь DAB-позитивных структур составляет 30,9 мкм². Поперечная исчерченность в этих участках нечеткая. Экспрессия десмина неравномерная.

На 28-е сутки отмечено значительное снижение экспрессии десмина до 1 балла. Поперечная исчерченность в миокарде нечеткая. Площадь DAB-позитивных структур составляет 28,0 мкм². На фоне слабой позитивной экспрессии встречаются отдельные кардиомиоциты с негативной экспрессией.

На 35-е сутки наблюдается значительное снижение экспрессии десмина до 1 балла. Экспрессия десмина неравномерная: участки миокарда со слабопозитивной экспрессией десмина чередуются с участками негативной экспрессии. Площадь DAB-позитивных структур составляет 18,6 мкм².

На 45-е сутки наблюдается значительное снижение экспрессии десмина, определяются обширные участки

с негативной экспрессией десмина (0 баллов). Площадь ДАВ-позитивных структур составляет 11,6 мкм².

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к десмину в первые 5–7 дней в миокарде крыс наблюдается позитивная экспрессия десмина. Через 14 суток наблюдается дальнейшее снижение экспрессии десмина до 1 балла. К концу эксперимента экспрессия десмина становится негативной.

Экспрессия десмина неравномерная: участки миокарда со слабопозитивной экспрессией десмина чередуются с участками позитивной экспрессии. На 45-е сутки наблюдается значительное снижение экспрессии десмина, определяются участки с негативной экспрессией десмина (0 баллов).

Результаты иммуногистохимического исследования с использованием антител к саркомерному актину (SA) показали высокую позитивную экспрессию в миокарде крыс контрольной группы. Через 7 суток от начала эксперимента в миокарде крыс выявлена высокая позитивная экспрессия саркомерного актина – 3 балла. Высокая позитивная экспрессия саркомерного актина (3 балла), однако экспрессия неравномерная. Через 14 суток наблюдается снижение интенсивности экспрессии саркомерного актина до 2 баллов. Экспрессия позитивная и равномерная. Через 21 сутки в миокарде крыс обнаружено снижение экспрессии саркомерного актина до 2 баллов. Однако в эти сроки экспрессия саркомерного актина неравномерная. Через 28 суток отмечается значительное снижение экспрессии саркомерного актина в миокарде крыс до 1 балла. Через 35 суток наблюдается значительное снижение экспрессии саркомерного актина в миокарде крыс до 1 балла. Экспрессия саркомерного актина неравномерная, на фоне слабо выраженной позитивной экспрессии встречаются мелкие участки негативной экспрессии. Через 45 суток выявлено значительное снижение саркомерного актина до 0,5–1,0 балла. В эти сроки впервые выявлены участки миокарда с негативной экспрессией.

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к саркомерному актину в первые дни эксперимента (7-е сутки) в миокарде наблюдается позитивная равномерная экспрессия саркомерного актина (3 балла). На 14-е сутки выявлено снижение экспрессии саркомерного актина до 2 баллов. К 28-м суткам экспрессия SA снижается до 1 балла.

Результаты иммуногистохимического исследования миокарда с использованием моноклональных антител к саркомерному актину показали снижение экспрессии биомаркера при экспериментальном гипотиреозе по сравнению с контрольной группой. Снижение экспрессии биомаркера

начинается с 14-х суток, к концу эксперимента (45-е сутки) экспрессия значительно снижается и становится негативной. По мнению ряда авторов, показатели экспрессии саркомерного актина являются морфологическим признаком состояния сократительной способности миокарда (А. В. Ковалев, Д. В. Богомолов). При экспериментальном гипотиреозе выявлено значительное снижение сократительной способности миокарда по данным экспрессии саркомерного актина.

Заключение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что экспериментальный гипотиреоз, вызванный у лабораторных животных, приводит к развитию гемодинамических нарушений, микседематозного отека, появлению дистрофических изменений кардиомиоцитов, миоцитолузу, фрагментации мышечных волокон.

Результаты проведенного иммуногистохимического исследования показали снижение экспрессии десмина, что подтверждает наличие процессов повреждения миокарда и гибель клеток. Было обнаружено снижение экспрессии саркомерного актина, что свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда.

Список литературы / References

1. Особенности лечения гипотиреоза у лиц пожилого возраста Э. Г. Гаспарян, Г. А. Осташко, А. А. Гаспарян, С. Е. Дымнова. Лечащий врач. 2012. № 11. С. 42–45. Features of the treatment of hypothyroidism in the elderly E. G. Gasparyan, G. A. Ostashko, A. A. Gasparyan, S. E. Dymnova. Therapist. 2012. No. 11. P. 42–45.
2. Петунина Н. А. Болезни щитовидной железы. Н. А. Петунина, Л. В. Трухина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 216 с. Petunina N. A. Diseases of the thyroid gland. N. A. Petunina, L. V. Trukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 216 p.
3. Применение некоторых иммуногистохимических и поляризационных методов в судебно-медицинской кардиоморфологии. Д. В. Богомолов, П. Г. Джуваляков, Б. Н. Кульбидский, Ю. В. Збруева, В. А. Путинцев. Астраханский медицинский журнал. 2016. Том 11. № 4. С. 136–141. Application of some immunohistochemical and polarization methods in forensic cardiomorphology. D. V. Bogomolov, P. G. Dzhuvalyakov, B. N. Kulbitsky, Yu. V. Zbrueva, V. A. Putintsev. Astrakhan Medical Journal. 2016. Volume 11. No. 4. P. 136–141.
4. Системный подход к оценке клинического течения патологии сердечно-сосудистой системы у больных с субклинической дисфункцией щитовидной железы. М. Ю. Каверзина, Л. А. Бородина, В. Т. Бурлачук, А. В. Будневский. Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII. № 2. С. 144–145. A systematic approach to assessing the clinical course of the pathology of the cardiovascular system in patients with subclinical thyroid dysfunction. M. Yu. Kaverzina, L. A. Borodin, V. T. Burlachuk, A. V. Budnevsky. Bulletin of new medical technologies. 2010. T. XVII, No. 2. P. 144–145.
5. Мутафьян О. А. Детская кардиология. О. А. Мутафьян. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 504 с. Mutafyan O. A. Pediatric cardiology. O. A. Mutafyan. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 504 p.
6. Экспрессия десмина в миокарде при экспериментальном моделировании острой ишемии. С. В. Савченко, В. П. Новоселов, А. С. Морозова, Р. В. Скребов, В. А. Грицингер, Т. А. Агеева, С. В. Айдагулова, К. И. Ершов, Е. И. Воронина. Вестник судебной медицины. 2016. № 4. С. 24–28. Expression of desmin in the myocardium in experimental modeling of acute ischemia. S. V. Savchenko, V. P. Novoselov, A. S. Morozova, R. V. Skrebov, V. A. Gritzinger, T. A. Ageeva, S. V. Aydagulova, K. I. Ershov, E. I. Voronin. Bulletin of Forensic Medicine. 2016. No. 4. P. 24–28.
7. Kahaly G. J. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2000. Vol. 10, No. 8. P. 665–679.

Статья поступила / Received 28.08.21

Получена после рецензирования / Revised 15.09.21

Принята в печать / Accepted 20.09.21

Сведения об авторах

Боташева Валентина Салиховна, д.м.н., проф. кафедры.
E-mail: enver-v@list.ru

Стадник Нина Александровна, ассистент кафедры. E-mail: enver-v@list.ru

Кубанова Альбина Борисовна, ассистент кафедры. E-mail: enver-v@list.ru

Самойлова Наталья Ивановна, аспирант кафедры. E-mail: enver-v@list.ru

Кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

Автор для переписки: Боташева Валентина Салиховна. E-mail: enver-v@list.ru

About authors

Botasheva Valentina S., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pathological Anatomy. E-mail: enver-v@list.ru

Stadnik Nina A., assistant at Dept of Pathological Anatomy. E-mail: enver-v@list.ru

Kubanova Albina B., assistant at Dept of Pathological Anatomy. E-mail: enver-v@list.ru

Samoilova Natalia I., postgraduate student of Dept of Pathological Anatomy. E-mail: enver-v@list.ru

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Corresponding author: Botasheva Valentina S. E-mail: enver-v@list.ru

Для цитирования: Боташева В. С., Стадник Н. А., Кубанова А. Б., Самойлова Н. И. Динамика морфологических и иммуногистохимических изменений в миокарде при моделировании гипотиреоза в эксперименте. Медицинский алфавит. 2021; (41): 27–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-27-29>.

For citation: Botasheva V. S., Stadnik N. A., Kubanova A. B., Samoilov N. I. Dynamics of morphological and immunohistochemical changes in the myocardium during hypothyroidism modeling in experiment. Medical alphabet. 2021; (41): 27–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-27-29>.



Сравнительный анализ резистентности основных этиологических агентов хронического остеомиелита, выделенных из ассоциации и в монокультуре

И. В. Шипицына, Е. В. Осипова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган

РЕЗЮМЕ

Введение. На сегодняшний день опубликовано значительное количество работ, посвященных анализу чувствительности ведущих возбудителей остеомиелита к современным препаратам, однако в доступной литературе отсутствуют данные сравнительного анализа антибиотикорезистентности бактерий, выделенных из остеомиелитического очага из ассоциации и в монокультуре.

Цель работы. Сравнить профили резистентности ведущих возбудителей остеомиелита в зависимости от бактериального состава очага инфекции.

Материалы и методы. В исследование включены 216 клинических изолятов, из которых 114 выделены в составе двухкомпонентных ассоциаций, 102 – в монокультуре из патологического материала у пациентов с хроническим остеомиелитом, находившихся на лечении в гнойном отделении Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова (г. Курган) с 2018 по 2020 год. Для анализа профилей резистентности, в зависимости от рода микроорганизма, учитывались современные препараты, применяемые в клинике при лечении остеомиелита.

Результаты и их обсуждение. Эффективными препаратами в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из ассоциации, были полимиксин и меропенем, а в монокультуре – полимиксин, пиперациллин/тазобактам, тобрамицин; в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из ассоциации, был имипенем, в монокультуре – амикацин. Штаммы *S. aureus*, выделенные как из ассоциации, так и в монокультуре, обладали высокой чувствительностью к антибактериальным препаратам.

Заключение. Проведенный анализ чувствительности ведущих возбудителей остеомиелита, выделенных в монокультуре и из ассоциации, к применяемым в клинике антибактериальным препаратам показал существенные различия профилей резистентности между группами: для штаммов *S. aureus* – по 4 тестируемым антибиотикам из 13, для штаммов *P. aeruginosa* – 7 из 13, для штаммов *K. pneumoniae* – 12 из 16. Тестируемые антибактериальные препараты были менее активны в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенных из ассоциаций. Процент устойчивых штаммов *K. pneumoniae*, напротив, был выше среди монокультур.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ассоциация, монокультура, резистентность, хронический остеомиелит, чувствительность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследований.

Comparative analysis of resistance of main etiological agents of chronic osteomyelitis isolated from association and in monoculture

I. V. Shipitsyna, E. V. Osipova

National Medical Scientific Centre of Traumatology and Orthopedics n.a. academician G. E. Ilizarov, Kurgan, Russia

SUMMARY

Introduction. To date, a significant number of works have been published devoted to the analysis of the sensitivity of the leading causative agents of osteomyelitis to modern drugs, however, in the available literature there are no data on a comparative analysis of the antibiotic resistance of bacteria isolated from the osteomyelitis focus from the association and in monoculture. Purpose of the work: to compare the resistance profiles of the leading causative agents of osteomyelitis, depending on the bacterial composition of the focus of infection.

Materials and methods. The study included 216 clinical isolates, of which 114 were isolated as part of two-component associations, 102 – in a monoculture from pathological material in patients with chronic osteomyelitis who were treated in the purulent department of National Medical Scientific Centre of Traumatology and Orthopedics n.a. academician G. E. Ilizarov (Kurgan, Russia) from 2018 to 2020. To analyze the resistance profiles, depending on the type of microorganism, modern drugs used in the clinic for the treatment of osteomyelitis were taken into account.

Results and its discussion. Effective drugs against *P. aeruginosa* strains isolated from the association were polymyxin and meropenem, and in monoculture – polymyxin, piperacillin/tazobactam, tobramycin; in relation to strains of *K. pneumoniae* isolated from the association, it was imipenem, in monoculture – amikacin. *S. aureus* strains isolated both from the association and in monoculture were highly susceptible to antibacterial drugs.

Conclusion. The analysis of the sensitivity of the leading causative agents of osteomyelitis, isolated in monoculture and from the association, to the antibacterial drugs used in the clinic, showed significant differences in the resistance profiles between the groups: for *S. aureus* strains, 4 antibiotics tested out of 13, for *P. aeruginosa* strains – 7 out of 13, for *K. pneumoniae* strains – 12 out of 16. The tested antibacterial drugs were less active against *P. aeruginosa* and *S. aureus* strains isolated from associations. In contrast, the percentage of resistant strains of *K. pneumoniae* was higher among monocultures.

KEY WORDS: association, monoculture, resistance, chronic osteomyelitis, sensitivity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no funding for the preparation for the research.

Введение

При хроническом остеомиелите в 45–80 % наблюдаемый из гнойного отделяемого выделяют бактерии рода *Staphylococcus* [1–6]. Грамотрицательные микроорганизмы также могут индуцировать заболевание [2–8].

Актуальными представителями неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) при остеомиелите считаются штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, среди энтеробактерий – штаммы *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* [2, 4, 7, 8].

Длительное лечение антибактериальными препаратами приводит к количественным и качественным изменениям микробиоценоза остеомиелитического очага [4, 5, 9]. В последние годы наблюдается увеличение удельного веса ассоциаций микроорганизмов, преимущественно *S. aureus* с грамотрицательными бактериями [4, 6, 8]. Антагонистические или симбиотические межмикробные связи бактерий в составе ассоциаций позволяют приобрести им ряд новых свойств, влияющих на течение патологического процесса, в том числе на неэффективность антибактериальной терапии [10, 11].

Полимикробная этиология хронического остеомиелита требует корректировки стандартной антибактериальной терапии. На сегодняшний день опубликовано значительное количество работ, посвященных анализу чувствительности ведущих возбудителей остеомиелита к современным препаратам, однако в доступной литературе отсутствуют данные сравнительного анализа антибиотикорезистентности бактерий, выделенных из остеомиелитического очага из ассоциации и в монокультуре.

Цель работы: сравнить профили резистентности ведущих возбудителей остеомиелита в зависимости от бактериального состава очага инфекции.

Материалы и методы

Исследовано 216 клинических изолятов, из которых 114 выделены из ран и свищей при первичных посевах в составе двухкомпонентных ассоциаций (*P. aeruginosa* + *S. aureus*, $n = 27$; *K. pneumoniae* + *S. aureus*, $n = 30$), 102 – в монокультуре (*P. aeruginosa*, $n = 35$; *K. pneumoniae*, $n = 27$; *S. aureus*, $n = 40$) у пациентов с хроническим остеомиелитом гнойного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России (г. Курган) с 2018 по 2020 год.

Чистые культуры микроорганизмов получали, используя стандартные бактериологические методы. Видовая идентификация микроорганизмов и определение антибиотикочувствительности проводились на бактериологическом анализаторе Walkaway-40 plus (Siemens, США). Для постановки чувствительности использовались грамположительные (РВС44) и грамотрицательные панели (NBC 44).

Для анализа профилей резистентности, в зависимости от рода микроорганизма, учитывались современные препараты, которые чаще всего применяются в клинике при лечении остеомиелита [12, 13]. В исследование были включены пенициллин, ванкомицин, оксациллин, цiproфлоксацин, эритромицин, пиперациллин, цефтазидим, цiproфлоксацин, азтреонам, меропенем, имипенем, цефепим, аминогликозиды II–III поколений, полимиксины, «защищенные» бета-лактамы, триметоприм/сульфометоксазол.

Цифровые данные обрабатывались с помощью программы AtteStat 13.0. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Вилкоксона (различия между группами считали суще-

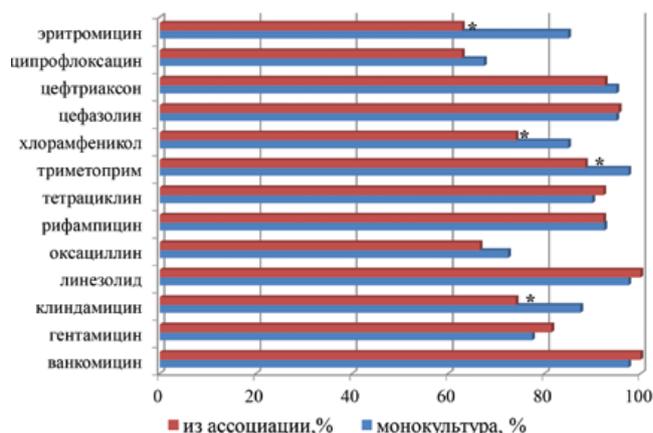


Рисунок 1. Количество чувствительных штаммов *S. aureus*, выделенных в монокультуре и из ассоциации с грамотрицательными бактериями. Примечание: * – различия значимы по сравнению с монокультурой; $p < 0,05$.

ственными при $p < 0,05$).

Клиническое исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации, с разрешения комитета по этике Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова.

Результаты и их обсуждение

Изучена чувствительность золотистого стафилококка к 13 антимикробным препаратам (рис. 1).

Штаммы *S. aureus*, выделенные в монокультуре, были чувствительны ко всем тестируемым антибиотикам. Наибольшей активностью обладали ванкомицин, линезолид, триметоприм, цефазолин и цефтриаксон (количество чувствительных штаммов выше 95%). Доля метициллин-резистентных штаммов – 27,5%. Менее активный препарат – цiproфлоксацин (67,5% чувствительных штаммов).

Штаммы *S. aureus*, выделенные из ассоциации с грамотрицательными бактериями, характеризовались высокой чувствительностью к антибактериальным препаратам: к ванкомицину (100,0%), линезолиду (100,0%), цефтриаксону (92,6%), тетрациклину (92,3%), рифампицину (92,3%), триметаприму (88,5%), гентамицину (81,5%). Менее эффективными были клиндамицин (74,1%), оксациллин (66,6%), цiproфлоксацин (62,9%), эритромицин (62,9%).

Количество резистентных к эритромицину, хлорамфениколу, триметоприму, клиндамицину бактерий *S. aureus*, выделенных из ассоциации, было значимо выше в сравнении со штаммами, выделенными в монокультуре.

Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные в монокультуре, были чувствительны к полимиксину, пиперациллин/тазобактаму, меропенему, тобрамицину и пиперациллину. Менее эффективными были имипенем, цiproфлоксацин, амикацин, азтреонам, гентамицин и левофлоксацин. Наименее эффективным препаратом был цефепим (рис. 2).

Количество чувствительных к тестируемым антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из ассоциации, было ниже по сравнению с монокультурами. Эффективными препаратами в отношении бактерий *P. aeruginosa*, выделенных из ассоциации, были полимиксин и меропенем (86,9 и 58,2% чувствительных штаммов соответственно). Количество клинических изолятов,

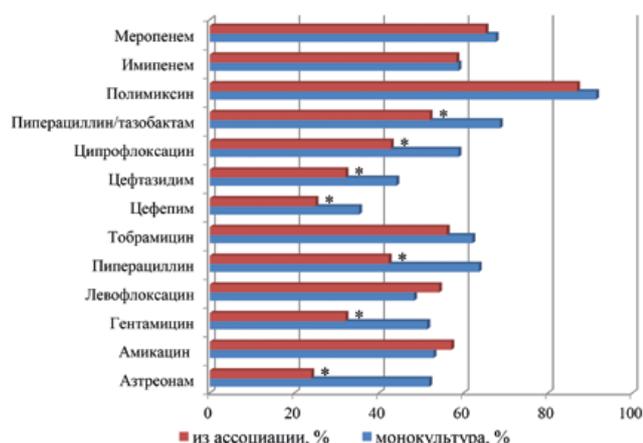


Рисунок 2. Количество чувствительных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в монокультуре и из ассоциации с *S. aureus*. Примечание: * – различия значимы по сравнению с монокультурой; $p < 0,05$.

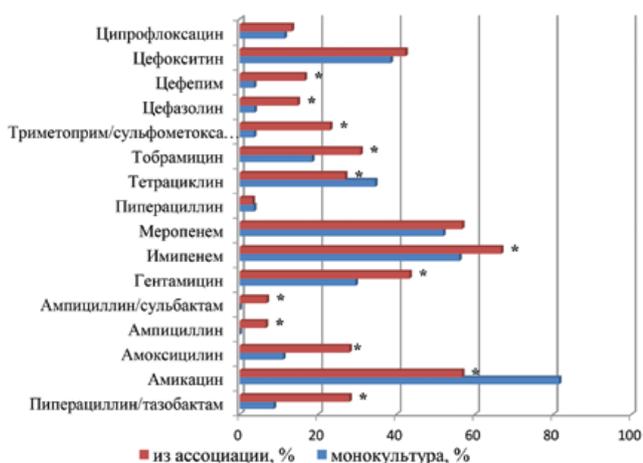


Рисунок 3. Количество чувствительных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в монокультуре и из ассоциации с *S. aureus*. Примечание: * – различия значимы по сравнению с монокультурой; $p < 0,05$.

в отношении которых проявляли активность имипенем, пиперациллин/тазобактам, тобрамицин, левофлоксацин и амикацин, было выше 50%. Наименее эффективные препараты – цефепим, азтреонам, гентамицин, цефтазидим пиперациллин и ципрофлоксацин (количество чувствительных штаммов менее 43%).

В сравнении с монокультурами, антибактериальные препараты были менее активны в отношении штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из ассоциации.

Наиболее эффективными препаратами в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в монокультуре, был амикацин (81,5% чувствительных штаммов), менее активные – имипенем и меропенем (56,0 и 51,9% чувствительных штаммов соответственно). К тетрациклину и гентамицину было по 34,6 и 29,6% чувствительных штаммов соответственно.

Наиболее активными препаратами в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из ассоциации, были имипенем, меропенем, амикацин (более 55,0%), менее эффективные – гентамицин (43,3%) и цефокситин (42,3% чувствительных штаммов). Большая часть исследуемых штаммов были устойчивы к ампициллину, пиперациллину и ципрофлоксацину (рис. 3).

Число чувствительных к тестируемым антибактериальным препаратам штаммов *K. pneumoniae*, полученных из ассоциации, было значимо выше в сравнении со штаммами, выделенными в монокультуре.

Существенные различия между группами для штаммов *S. aureus* наблюдали по 4 тестируемым антибиотикам из 13, для штаммов *P. aeruginosa* – 7 из 13, для штаммов *K. pneumoniae* – 12 из 16.

В связи с формированием у бактерий приобретенной резистентности за счет возникновения мутаций либо вследствие горизонтального переноса генов устойчивости активность антибактериальных препаратов со временем снижается [14].

К ведущим возбудителям с высоким уровнем невосприимчивости практически ко всем группам антибиотиков относятся бактерии *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* [2, 7, 8, 9]. При хроническом остеомиелите данные бактерии высеваются как в монокультуре, так и в составе ассоциации с другими микроорганизмами, преимущественно со стафилококками [4, 11]. Взаимоотношения микроорганизмов могут усиливать или ослаблять болезнетворные свойства бактерий [6, 10, 11].

Для лечения остеомиелита, вызванного синегнойной палочкой, чаще всего используются препараты первого и второго ряда цефтазидим и ципрофлоксацин [8, 13, 15, 16]. В качестве альтернативных средств применяют пиперациллин, азтреонам, меропенем, имипенем, цефепим, аминогликозиды II–III поколений, полимиксины. При анализе антибиотикограмм клинических изолятов синегнойной палочки, выделенных из ассоциации, цефтазидим и ципрофлоксацин оказались малоэффективными (67,9 и 57,2% устойчивых штаммов). Процент чувствительных штаммов среди бактерий, выделенных в монокультуре, был значительно выше. Эффективными препаратами для лечения синегнойной палочки, выделенной из ассоциации, были полимиксин и меропенем, а в монокультуре – полимиксин, пиперациллин/тазобактам, тобрамицин.

Для лечения остеомиелита, вызванного энтеробактериями, применяют аминопенициллины, «защищенные» бета-лактамы, фторхинолоны, аминогликозиды, карбапенемы, триметоприм/сульфаметоксазол [4, 13, 16, 17]. Бактерии *K. pneumoniae* могут продуцировать бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что является одной из причин резистентности ко многим препаратам [18]. В нашем исследовании 33% штаммов, выделенных из ассоциации и 52% – в монокультуре, продуцировали БЛРС. Активным антибиотиком в лечении остеомиелита, вызванного бактериями *K. pneumoniae*, был амикацин, при этом количество чувствительных штаммов было значимо выше среди бактерий, выделенных в монокультуре. В то же время активность остальных тестируемых препаратов в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в монокультуре, была ниже в сравнении с результатами, полученными для бактерий из ассоциаций. Эффективным антибиотиком в отношении штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из ассоциации, был имипенем.

При стафилококковой инфекции применяются бета-лактамы антибиотиков, преимущественно пенициллины и цефалоспорины [4, 9, 14, 19, 20]. Процент метициллин-устойчивых штаммов *S. aureus* был в пределах 27–34%. В целом штаммы обладали высокой чувствительностью

к антибактериальным препаратам. Процент устойчивых штаммов был выше среди изолятов бактерий, выделенных из ассоциации с грамотрицательными микроорганизмами.

Заключение

Проведенный анализ резистентности ведущих возбудителей остеомиелита, выделенных в монокультуре и из ассоциации, к применяемым в клинике антибактериальным препаратам показал значимые отличия для штаммов *S. aureus* по 4 тестируемым антибиотикам из 13, для штаммов *P. aeruginosa* – 7 из 13, для штаммов *K. pneumoniae* – 12 из 16. Тестируемые антибактериальные препараты были менее активны в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*, выделенных из ассоциаций. Процент устойчивых штаммов *K. pneumoniae*, напротив, был выше среди монокультур.

Полученные данные могут быть использованы в оценке результатов клинико-лабораторных исследований патологического материала и в качестве критерия выбора антибактериального препарата при хроническом остеомиелите.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2019–2021 гг. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России

Список литературы / References

1. E. García del Pozo, J. Collazos, J A Cartón, D Camporro, V Asensi. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. *Rev Esp Quimioter.* 2018; Jun; 31 (3): 217–225. Published online 2018 Jul 12.
2. Fantoni M, Taccarri F, Giovannenze F. Systemic antibiotic treatment of chronic osteomyelitis in adults *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2019; 23 (2 Suppl.): 258–270.
3. Radcliffe G. Osteomyelitis: a historical and basic sciences review. *Orthop Trauma.* 2015; 29: 243–52. DOI: 10.1016/j.mprth.2015.02.002.
4. Сакович Н.В., Андреев А.А., Микулич Е.В., Остроушко А.П., Звягин В.Г. Современные аспекты этиологии, диагностики и лечения остеомиелита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2018; 11 (1): 70–79.
5. Sakovich N.V., Andreev A.A., Mikulich E.V., Ostroushko A.P., Zvyagin V.G. Modern aspects of the etiology, diagnosis and treatment of osteomyelitis. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii.* 2018; 11 (1): 70–79. (In Russian)
6. Ключин Н.М., Науменко З.С., Розова Л.В., Леончук Д.С. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости. *Гений ортопедии.* 2014; 3: 57–59.
7. Klyushin N.M., Naumenko Z.S., Rozova L.V., Leonchuk D.S. Microflora of chronic osteomyelitis of the humerus. *Geniy ortopedii.* 2014; 3: 57–59. (In Russian)
8. Леонова С.Н., Рехов А.В. Микрофлора раневого отделяемого у больных с переломами костей голени, осложненными хроническим остеомиелитом. *Травматология и ортопедия России.* 2006; 2 (40): 186–187.
9. Leonova SN, Rekhov AV. Microscopic flora of wound exudate in patients with shin bones fractures complicated with chronic osteomyelitis. 2006. *Traumatology i ortopediya Rossii.* 2 (40), 186–187. (In Russian)
10. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Леончук Д.С., Судницын А.С. Мониторинг ведущей грамотрицательной микрофлоры и антибиотикорезистентности при остеомиелите. *Гений ортопедии.* 2020; 26 (4): 544–547.
11. Shipitsyna I.V., Osipova E.V., Leonchuk D.S., Sudnitsyn A.S. Monitoring of the leading gradual microflora and antibiotic resistance in osteomyelitis. *Geniy ortopedii.* 2020; 26 (4): 544–547. (In Russian)
12. Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В. и др. Молекулярные основы резистентности грамотрицательных возбудителей раневой инфекции у пациентов отделения гнойной остеологии. *Успехи современного естествознания.* 2015; 2: 26–29.
13. Gordinskaya N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V. et al. Molecular basis of resistance of gram-negative causative agents of wound infection in patients of the department of purulent osteology. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya.* 2015; 2: 26–29. (In Russian)
14. Петухов В.И., Булавкин В.П., Окулич В.К., Плотников Ф.В. Рациональное использование антибиотиков в лечении посттравматического остеомиелита с учетом динамики изменения резистентности. *Новости хирургии.* 2012; № 1.
15. Petukhov VI, Bulavkin VP, Okulich VK, Plotnikov FV Rational use of antibiotics in the treatment of post-traumatic osteomyelitis taking into account the dynamics of changes in resistance. *Novosti khirurgii.* 2012; No. 1. (In Russian)
16. Грищенко В.А., Мругова Т.М., Курлаев П.П., Белозерцева Ю.П., Борисов С.Д. Антагонистические взаимоотношения *Pseudomonas aeruginosa* с грамотрицательными бактериями. *Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН (электронный журнал).* 2016; 4.
17. Gritsenko V.A., Mrugova T.M., Kurlaev P.P., Belozertseva Yu.P., Borisov S.D. Antagonistic relationship between *Pseudomonas aeruginosa* and gram-negative bacteria. *Bulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra URO RAN (electronic journal).* 2016; 4. (In Russian)
18. Шипицына И.В., Осипова Е.В. Видовой состав ассоциаций и взаимоотношения микроорганизмов, выделенных из остеомиелитического очага. *Новости хирургии.* 2021; 29 (2): 183–190.
19. Shipitsyna I.V., Osipova E.V. The species composition of associations and the relationship of microorganisms isolated from the osteomyelitic focus. *Novosti khirurgii.* 2021; 29 (2): 183–190. (In Russian)
20. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е переработанное и дополненное издание. Москва. 2015: 109.
21. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd revised and enlarged edition. Moscow. 2015; 109. (In Russian)
22. Бадиков В.Д. Микробиологические основы антимикробной терапии инфекционных заболеваний: Руководство для врачей. СПб., 2005: 184.
23. Badikov V.D. Microbiological bases of antimicrobial therapy of infectious diseases: *Rukovodstvo dlya vrachey.* SPb., 2005; 184. (In Russian)
24. Lupo A, Coyne S, Berendonk TU. Origin and evolution of antibiotic resistance: the common mechanisms of emergence and spread in water bodies. *Front Microbiol.* 2012; 3: 18. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00018.
25. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis.* 2005; 9: 127–38. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.09.009.
26. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012; 149 (2): 118–131.
27. Privolnev V.V., Rodin A.V., Karakulina E.V. Topical use of antibiotics in the treatment of bone infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 149 (2): 118–131. (In Russian)
28. Veen A, Der Zee A, Nelson J, et al. Outbreak of infection with a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain associated with contaminated roll bords in operating rooms. *J. of Clinical Microbiology.* 2005; 10 (43): 4961–4967.
29. Осипова Е.В., Шипицына И.В. Информационная характеристика микробных биопленок, формируемых *in vitro* на поверхности покровного стекла клиническими штаммами *Klebsiella pneumoniae*. *Гений ортопедии.* 2018. 24 (4): 478–81.
30. Osipova E.V., Shipitsyna I.V. Informational characteristics of microbial biofilms formed by clinical strains of *Klebsiella pneumoniae in vitro* on the surface of the cover glass. *Geniy ortopedii.* 2018; 24 (4): 478–81. DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-478-481. (In Russian)
31. Полякова Е.М., Божкова С.А. Сравнительная характеристика фенотипической и генотипической устойчивости к аминогликозидам штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в травматолого-ортопедическом стационаре. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015; 60 (11): 50–53.
32. Polyakova E.M., Bozhkova S.A. Comparative characteristics of phenotypic and genotypic resistance to aminoglycosides of *Staphylococcus aureus* strains isolated in a trauma and orthopedic hospital. *Clinical laboratory diagnostics.* 2015; 60 (11): 50–53. (In Russian)
33. Музыка В.П., Стелко Т.И., Пашковская М.В., Падовский В.Н. Мониторинг чувствительности стафилококков к антимикробным веществам. *Ученые записки учреждения образования Витебского ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины.* 2012; 48. 2(11): 119–122.
34. Muzyka V.P., Stetsko T.I., Pashkovskaya M.V., Padovskiy V.N. Monitoring the sensitivity of staphylococci to antimicrobial substances. *Uchenyye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya Vitebskogo ordena Znak pocheta gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny.* 2012; 48. 2 (11): 119–122. (In Russian)

Сведения об авторах

Шипицына Ирина Владимировна, к.б.н., н.с. научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии. E-mail: ivschimik@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2012-3115

Осипова Елена Владимировна, к.б.н., с.н.с. научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии. E-mail: e-v-osipova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2408-4352

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган

Автор для переписки: Шипицына Ирина Владимировна. E-mail: ivschimik@mail.ru

About authors

Shipitsyna Irina V., PhD Bio Sci, researcher of Scientific and Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology. E-mail: ivschimik@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2012-3115

Osipova Elena V., PhD Bio Sci, senior researcher of Scientific and Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology. E-mail: e-v-osipova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2408-4352

National Medical Scientific Centre of Traumatology and Orthopedics n.a. academician G.E. Ilizarov, Kurgan, Russia

Corresponding author: Shipitsyna Irina V. E-mail: ivschimik@mail.ru

Для цитирования: Шипицына И.В., Осипова Е.В. Сравнительный анализ резистентности основных этиологических агентов хронического остеомиелита, выделенных из ассоциации и в монокультуре. *Медицинский алфавит.* 2021; (41): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-30-33>.

For citation: Shipitsyna I.V., Osipova E.V. Comparative analysis of resistance of main etiological agents of chronic osteomyelitis isolated from association and in monoculture. *Medical alphabet.* 2021; (41): 30–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-30-33>.



Дополнительные возможности использования компьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных

А. В. Соломенников, А. И. Тюкавин, Н. А. Арсениев

Кафедра физиологии и патологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В представленной работе отражены авторский алгоритм математической обработки и возможные варианты трактовки получаемых результатов при создании экспертно-аналитических систем с использованием компьютерных технологий. В качестве исходных параметров для построения нейронных сетей второго уровня предлагается использовать индивидуальные результаты расчетов соотношений ряда лабораторных показателей, способных составить единый функциональный кластер (лейкограмма, показатели водно-электролитного баланса, белковых фракций и т.п.). Далее, используя предложенный алгоритм расчетов и архивную базу, сопоставляя структурные особенности в «деформации» панели соотношений на фоне роста каждого показателя, затем строили матричную таблицу, отражающую степень (коэффициенты корреляции, ККр) совпадения особенностей формирования структуры полученных панелей в индивидуальных наблюдениях. При высоких значениях ККр делается вывод об их (определявшихся параметров) едином участии в механизме формирующихся расстройств. Таким образом, система позволяет установить ведущий комплекс ассоциированных связей по изменению структуры соотношений в выбранной панели, соответствующий динамике отклонения целевого (анализируемого) показателя, тем самым дифференцировать отличающиеся механизмы формирования патологических отклонений у данного больного, проявление и баланс их значения в общесистемном ответе, оценить конкретное значение абсолютного показателя как конечный результат такого взаимодействия на момент обследования пациента. Используемый подход, предложенный авторами, позволяет оценивать не только количественные связи, но и особенности проявления функциональных свойств оцениваемых показателей. Все вышеуказанное существенно расширяет информативность получаемых лабораторных данных, позволяя строить обоснованную парадигму связей формирующегося комплекса патологических расстройств в каждом индивидуальном случае. В списке литературы авторы приводят публикации как конкретные примеры использования предлагаемого подхода в оценке комплекса расстройств при отличающихся патологических процессах с использованием в расчетах различных панелей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лабораторная диагностика, экспертные системы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при подготовке данного материала.

Additional opportunities for using computer technologies in expert analysis of laboratory data

A. V. Solomennikov, A. I. Tyukavin, N. A. Arseniev

Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The presented work reflects the author's algorithm of mathematical processing and possible interpretations of the results obtained when creating expert analytical systems using computer technology. As initial parameters for the construction of neural networks of the second level, it is proposed to use individual results of calculations of the ratios of a number of laboratory indicators capable of forming a single functional cluster (leukogram, indicators of water-electrolyte balance, protein fractions, etc.). Further, using the proposed calculation algorithm and the archive database, structural features in the 'deformation' of the ratio panel were compared against the background of the growth of each indicator, a matrix table was built reflecting the degree (correlation coefficients, KCr) of the coincidence of the features of the formation of the structure of the obtained panels of the parameters determined in individual observations. At high values of KCr, a conclusion is made about their (determined parameters) unified participation in the mechanism of emerging disorders. Thus, the system allows you to establish a leading complex of associated relationships by changes in the structure of ratios in the selected panel, corresponding to the dynamics of deviation of the target (analyzed) indicator, thereby differentiating the different mechanisms of formation of pathological deviations in this patient, the manifestation and balance of their values in the system-wide response, to evaluate the specific value of the absolute indicator as the final result of such interaction at the time of examination of the patient. The approach used, proposed by the authors, allows us to evaluate not only quantitative relationships, but also the features of the manifestation of the functional properties of the evaluated indicators. All of the above significantly expands the informativeness of the obtained laboratory data, allowing us to build a reasonable paradigm of the connections of the emerging complex of pathological disorders in each individual case. In the list of references, the authors cite publications as concrete examples of the use of the proposed approach in assessing a complex of disorders with different pathological processes using different panels in calculations.

KEY WORDS: laboratory diagnostics, expert systems.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare no funding for the preparation of this material.

Введение

Традиционно в лабораторных анализах оценивают значения так называемых прямых или косвенных (вероятностных) маркеров повреждений, превышение или снижение которых за пределы референсных значений нормы может соответствовать известным признакам

поражения конкретного органа и (или) систем органов, отдельных видов обмена [1]. При этом значения других показателей, особенно если они не выходят за пределы нормы, зачастую не рассматриваются и при анализе не используются.

Однако такой подход является ограниченным, поскольку эти сдвиги не дают полной картины формирующегося комплекса расстройств, не выявляют факторы, способствующие и (или) ограничивающие формирование оцениваемой патологии, не позволяют дифференцировать получаемые результаты исследований, завершаясь констатацией факта отклонения (или неотклонения) выбранного показателя в оценке функциональных расстройств того или иного органа или обмена. Все указанное выше существенно сужает информативность получаемых лабораторных данных [2].

Нами предложен новый подход к обработке и анализу персонализированных результатов лабораторных исследований на основе использования больших массивов архивных данных с применением компьютерных технологий [3].

Цель настоящей работы: раскрыть и обосновать дополнительные возможности использования алгоритма математической обработки и логистических решений при анализе результатов, получаемых с использованием предложенного алгоритма математических расчетов, для расшифровки результатов персональных лабораторных показателей с использованием большого массива данных на базе компьютерных технологий.

Материалы и методы

На момент написания статьи в нашей базе данных зарегистрировано более тысячи персональных наблюдений. База данных формировалась на основе случайной выборки из архивного материала результатов лабораторных исследований больных различных отделений и с различной патологией. Такой подход в формировании общего массива позволял выявлять широкий спектр возможных типовых комплексов патологических расстройств в индивидуальных случаях. Это обосновывалось тем, что один и тот же патоген способен у разных пациентов, в силу отличий эндогенных и экзогенных условий возникновения патологии, вызывать отличающийся комплекс реакций и, наоборот, реакция на различные патогены способна завершаться формированием одного и того же типа ответа. То есть однотипные реакции со стороны внутренних органов и систем могут фиксироваться при различных нозологических формах, отличаясь по количественным и функциональным характеристикам, а также в различных комбинациях, поэтому именно большой и разнообразный массив данных позволял опознавать идентичные и дифференцировать отличающиеся изменения.

Так, настоящую базу составили результаты лабораторных исследований больных реанимации и палат интенсивной терапии, онкологических больных в дооперационном и послеоперационном периодах, отделения патологии беременных, пациентов с заболеваниями печени и щитовидной железы, костно-суставной системы, кандидозного дисбиоза кишечника, добровольцев (диспансерное обследование). Понятно, что в перспективе эта база по мере накопления новых данных будет расширяться.

В качестве базовых (определявшихся у всех) лабораторных данных использовали результаты, полученные с использованием современных гематологических, биохимических и газовых анализаторов. В отдельных наблюдениях аналиты определялись приборами и методами иммунохимии, методом электрофореза.

Методика обработки данных

В основу метода положен принцип сравнения структурных изменений панелей соотношений значений отдельных показателей, отражающих определенный кластер обмена или функциональной системы (например, панель соотношений показателей водно-электролитного обмена, показателей лейкограммы, соотношений показателей белковых фракций).

Алгоритм математической обработки исходных данных складывался из определенных этапов.

1. Унификация используемых показателей. Этот этап обеспечивал возможность корректного сопоставления отличающихся по размерности и вариабельности различных показателей. С этой целью абсолютное значение используемого показателя соотносили с его средним по всему массиву.
2. Построение сети двухслойной панели соотношений (показатели А, Б, С, Д...; соотношения первого уровня А/Б, А/С, А/Д и т.д.; соотношения второго уровня: [(А/Б)/(А/С)], [(А/Б)/(А/Д)] и т.д.) позволяло фиксировать от 200 до 500 и более опорных точек в зависимости от числа исходных параметров, включенных в расчетную панель, что существенно повышало избирательную чувствительность предлагаемого метода по сравнению с первым уровнем соотношений.
3. Последующая кластеризация (выборка) из общего массива архивных наблюдений, совпадающих с анализируемым случаем по структурным изменениям панели с коэффициентом корреляции (ККр) более +0,3 (средней силы и более), позволяла создать группу, в которой сопоставляли динамику каждого соотношения с ростом рассчитанного ККр от наблюдения к наблюдению, тем самым определяя влияние динамики отклонения значения каждого соотношения на формирование конечной двухслойной панели анализируемого наблюдения.
4. После указанного выше появлялась возможность определять и сопоставлять характерные особенности трансформации панели соотношений на фоне положительной динамики каждого определявшегося аналита, в том числе не входящих в перечень рассчитываемых соотношений, что, по нашему мнению, являлось важной информативной составляющей методики, поскольку отражало, прежде всего, функциональную активность оцениваемого фактора, его вклад в структурные изменения выбранной панели.
5. В конечном счете формировалась матричная таблица, в которой отражалась степень совпадения структурных изменений тестовой панели на фоне динамики определявшихся показателей и их значение (вклад) в общей картине деформации (конечной, интегральной) структуры соотношения (табл. 1).

Таблица 1
Фрагменты матричной таблицы, построенной на основании трансформаций
панели соотношений белковых фракций пациента N

А

	Общий белок	Альбумин, %	Альбумин	α1-глобулин, %	α1-глобулин	α2-глобулин, %	α2-глобулин	β-глобулин, %	β-глобулин	γ-глобулин, %	γ-глобулин
Общий белок	1	-0,7	-0,19	-0,43	-0,31	0,41	0,55	0,19	0,34	0,66	0,74
Альбумин, %	-0,7	1	0,83	-0,03	-0,13	-0,69	-0,76	-0,49	-0,59	-0,58	-0,62
Альбумин	-0,19	0,83	1	-0,38	-0,43	-0,62	-0,6	-0,54	-0,55	-0,28	-0,28
α1-глобулин, %	-0,43	-0,03	-0,38	1	0,99	0,29	0,19	0,18	0,1	-0,52	-0,52
α1-глобулин	-0,31	-0,13	-0,43	0,99	1	0,36	0,28	0,21	0,15	-0,45	-0,45
α2-глобулин, %	0,41	-0,69	-0,62	0,29	0,36	1	0,99	0,21	0,27	0,11	0,16
α2-глобулин	0,55	-0,76	-0,6	0,19	0,28	0,99	1	0,23	0,32	0,21	0,27
β-глобулин, %	0,19	-0,49	-0,54	0,18	0,21	0,21	0,23	1	0,99	-0,21	-0,16
β-глобулин	0,34	-0,59	-0,55	0,1	0,15	0,27	0,32	0,99	1	-0,09	-0,03
γ-глобулин, %	0,66	-0,58	-0,28	-0,52	-0,45	0,11	0,21	-0,21	-0,09	1	0,99
γ-глобулин	0,74	-0,62	-0,28	-0,52	-0,45	0,16	0,27	-0,16	-0,03	0,99	1

Б

Общий белок	Альбумин, %	Альбумин	α1-глобулин, %	α1-глобулин	α2-глобулин, %	α2-глобулин	β-глобулин, %	β-глобулин	γ-глобулин, %	γ-глобулин	Общий белок
Нь	-0,68	0,18	-0,28	0,06	-0,02	-0,14	-0,25	-0,13	-0,23	-0,05	-0,14
Эритроциты	-0,41	-0,13	-0,5	-0,05	-0,1	-0,03	-0,1	0,01	-0,05	0,23	0,15
Тромбоциты	0,92	-0,54	-0,02	-0,38	-0,27	0,29	0,43	0,18	0,32	0,49	0,58
Лейкоциты	-0,46	-0,16	-0,58	0,93	0,91	0,4	0,28	0,36	0,27	-0,52	-0,53
Нейтрофилы, %	-0,61	0,47	0,16	0,64	0,59	-0,3	-0,38	0,35	0,23	-0,87	-0,86
Нейтрофилы	-0,54	0,02	-0,4	0,92	0,89	0,22	0,11	0,42	0,32	-0,69	-0,7
Эозинофилы, %	0,16	0,03	0,19	-0,23	-0,23	0,56	0,54	-0,23	-0,19	-0,15	-0,12
Эозинофилы	-0,07	0,02	-0,02	0,12	0,12	0,66	0,59	-0,04	-0,05	-0,41	-0,38
Базофилы, %	0,37	-0,48	-0,37	-0,57	-0,55	0,25	0,29	-0,16	-0,1	0,78	0,75
Базофилы	-0,08	-0,44	-0,67	0,05	0,05	0,29	0,25	-0,13	-0,13	0,52	0,46
Лимфоциты, %	0,63	-0,34	0,03	-0,67	-0,62	0,13	0,22	-0,48	-0,36	0,9	0,89
Лимфоциты	-0,08	-0,51	-0,77	0,64	0,66	0,62	0,55	-0,02	-0,03	0,19	0,16
Моноциты, %	0,37	-0,47	-0,36	-0,44	-0,41	0,26	0,3	-0,36	-0,28	0,86	0,82
Моноциты	-0,14	-0,54	-0,85	0,57	0,58	0,6	0,53	0,11	0,09	0,16	0,12

Примечание: n = 200 (число опорных точек в панели соотношений второго уровня); p < 0,01 при KКр > [0,2].

А – значение баланса влияния отдельных фракций на трансформацию панели соотношений белковых фракций. Б – ассоциированные связи изменений структуры панели на фоне роста значений показателей, не использовавшихся в ее расчете (показатели гемограммы). Значения KКр всегда отражают влияние роста абсолютного показателя, то есть отрицательные KКр свидетельствуют о сопряженности их снижения в достижении формы структуры конечной картины трансформации панели. Приведенные данные демонстрируют существование и возможности определения используемой методикой значительно отличающихся вариаций (полу жирным отмечены значения KКр > [0,5]; коэффициент сопряжения > 25%) влияния на панель соотношений отдельных показателей и их ассоциированных связей в персональных лабораторных данных.

Такой подход позволял избирательно сопоставлять изменения в панели соотношений, соответствующие динамике абсолютных значений лабораторных данных не только тех показателей, которые использовались в построении панели, но и других определявшихся аналитов и числа клеток. Образно панель соотношений (особенности ее деформации) выглядит как некая сложная тест-система, позволяющая сопоставлять особенности влияния на ряд соотношений отдельных выбранных параметров, то есть выявлять их ассоциированное участие в трансформации выбранной панели в персональных наблюдениях.

Все расчеты осуществлялись с использованием персонального компьютера и программы Excel.

Полученные результаты и их обсуждение

Таким образом, после определения влияния на панель соотношений выбранных показателей появлялась воз-

можность сопоставления (KКр) между собой отличительных особенностей ее трансформации на фоне динамики различных факторов, а также значимости их влияния в формировании конечной (интегральной) панели соотношений у выбранного пациента.

На завершающем этапе, после всех сделанных расчетов и сопоставлений, можно было установить степень избирательного совпадения особенностей структурных изменений в панели выбранных соотношений, соответствующих динамике определявшихся показателей между собой. Степень сопряженности структурных деформаций также выражали в значениях коэффициентов корреляции (KКр) (табл. 1).

При этом можно было обоснованно предполагать, что избирательно высокие значения совпадения (KКр) по структуре изменений выбранной панели, соответствующие динамике того или иного определявшегося

показателя, свидетельствуют об их комплексном (ассоциированном) участии в ее формировании, то есть совместном участии в механизме возникающих расстройств.

Алгоритм последующего анализа представлял собой следующую последовательность:

- 1) оценка степени проявления (совпадения; ККр) динамики анализируемого показателя в интегральной панели соотношений, являющейся отражением суммы влияния всех факторов, позволяла определить его значение в общесистемном ответе;
- 2) определение ассоциированных высокозначимых совпадений особенностей трансформации панели соотношений анализируемого признака с ее трансформацией на фоне динамики других показателей выявляло комплекс ведущих признаков, устойчиво сопровождающих влияние на выбранную панель соотношений динамики выбранного анализа;
- 3) при необходимости анализ можно расширять за счет определения избирательных совпадений (отличий) любого признака – как входящего, так и не входящего в определившийся комплекс ассоциированных связей.

Следует отметить, что значения ККр демонстрируют степень совпадения особенностей влияния динамики показателя на структурную перестройку панели соотношений, а не его абсолютный рост в рамках традиционно оцениваемых критериев (норма, ниже, выше). В конечном счете абсолютные значения того или иного показателя являются результатом взаимодействия различных механизмов, зачастую являющихся антагонистическими. Получаемые результаты (ККр) демонстрируют, прежде всего, баланс факторов, способствующих росту значений анализируемого показателя (положительное значение ККр), и факторов, способных его тормозить (отрицательное значение ККр).

Отсюда как их баланс, так и дисбаланс могут устанавливаться при различных абсолютных значениях определяемых факторов. То есть, например, максимально высокий положительный ККр влияния мог свидетельствовать и о росте значений показателя от низких к нормальным, при этом абсолютное значение анализа не выходило за рамки нормы, отражая лишь достигнутый результат взаимодействия влияния прямых и альтернативных механизмов действия.

Исходя из указанного при анализе полученных результатов необходимо было учитывать следующие положения:

1. все полученные после расчетов структурные особенности деформации панели соотношений, характерные для каждого показателя, следовало соотносить со структурой интегральной панели, что позволяло определять вклад данного признака в формирование конечной структуры, формирующейся с участием всех факторов;
2. значение ККр следует оценивать в комплексе установленных ассоциированных связей, поскольку только их сочетанное влияние определяет особенности индивидуальной структурной перестройки тестовой панели соотношений с участием выбранного фактора;

3. следует понимать, что комплекс (ККр) отражает не абсолютные значения, а баланс влияния на панель соотношений определявшихся показателей. То есть положительные значения ККр соответствуют преобладанию процессов, усиливающих влияние выбранного признака, отрицательные – преобладанию альтернативных механизмов;

ККр показателей, использовавшихся в выбранной панели соотношений, отражают, в первую очередь, их количественные ассоциации и усредненные функциональные свойства, в то время как невключенные в эту панель – функциональную активность последних по отношению к выбранному в качестве панели набора тестовых показателей соответствующего кластера обмена / клеточного состава (например, водно-электролитного обмена, белкового состава плазмы, лейкоцитов и др.).

Основываясь на изложенных выше положениях, представлялось возможным в рамках описываемой экспертно-аналитической системы выявлять такие встречающиеся индивидуальные особенности ассоциированных связей, как:

- высокозначимые положительные значения ККр выбранного показателя в интегральной панели свидетельствуют о его важном участии в формировании конечного комплекса межсистемных связей, отрицательные – о превалировании альтернативных механизмов на межсистемном уровне при любом абсолютном значении самого показателя;
- несоответствие высоких (низких) абсолютных показателей их ожидаемым значениям влияния на выбранную панель соотношений свидетельствовало о высокой (низкой) функциональной активности по отношению к спектру показателей выбранной панели. То есть, например, высокие абсолютные значения кальция общего ($Ca_{\text{общ}}$) у пациента А и пациента В демонстрировали не только существенные отличия в комплексных связях с показателями гемограммы, но и в проявлении в интегральной панели: положительное – пациента А и отрицательное – пациента В (табл. 2, фрагмент 1);
- отсутствие достоверного влияния (ККр) признака (показателя) на интегральную панель при его высоких абсолютных значениях может являться признаком низкой активности или местным ограничением его активности на общесистемном уровне либо более значимой роли другого не ассоциированного с ним признака, что тем не менее не ограничивает возможности выявления его ассоциативных связей (табл. 2, фрагмент 2).
- совпадение ККр динамики влияния процентного и абсолютного значения показателя свидетельствовало о важном значении роста функциональной активности непосредственно этого показателя. Отсутствие такого совпадения демонстрировало в случае высокого влияния (ККр) динамики процентного значения при низком абсолютном – об избирательном снижении активности альтернативных механизмов и наоборот (табл. 2, фрагмент 3).

и выброс фактора в кровь над его потреблением на фоне высокой активности процесса; 2) снижение его потребления в количественном отношении также может сопровождаться накоплением фактора в крови. Отметим, что возможен и третий, не менее интересный вариант для оценки, – изменение особенностей специфической функциональной активности одного и того же анализируемого фактора на фоне разворачивания отличающихся этапов и вариантов течения патологического процесса, а также активности факторов, накапливающихся в тканях и количественно не регистрируемых в показателях циркулирующей крови, но оказывающих свое влияние на структуру гематологических и биохимических показателей крови.

Таким образом, возникает возможность выявления отличительных особенностей в спектре активности образующихся цитокинов активированными клетками в отношении различных видов обмена или функциональных систем. То есть структурная перестройка панели соотношений белковых фракций, например, может соответствовать высоко значимому влиянию (ККр) той или иной субпопуляции лейкоцитов без их выраженного проявления (ККр) в панели соотношений лейкоцитов крови или наоборот. Можно предположить, что в этом случае выраженное специфическое цитокиновое влияние активированных лейкоцитов, проявляющееся в панели соотношений белковых фракций, может определяться в том числе лейкоцитами, фиксированными в тканях.

Это связано с тем, что выделенная в соответствии с методикой группа (кластер) пациентов, например, по панели соотношений субпопуляций лейкоцитов не учитывает их индивидуальную активность.

В то же время ККр, рассчитанный для тех же субпопуляций лейкоцитов по панели соотношений белковых фракций, у того же пациента будет избирательно отражать прежде всего их специфическое влияние на формирование спектра белковых фракций, поскольку исходно их количественные значения (субпопуляций лейкоцитов) не учитываются в создании панели белковых фракций в выделенном кластере соотношений. То есть регистрирует степень избирательного специфического взаимодействия лейкоцитов и их субпопуляций именно с параметрами белкового обмена в пернифицированном наблюдении, а не количественного роста, что на различных этапах течения воспалительного процесса может существенно отличаться, несмотря на близкие количественные значения в крови, специфически влияя на общую структуру панели соотношений белковых фракций.

Таким образом, сопоставление ККр, получаемых при расчетах, отличающихся по набору показателей панелей в индивидуальных наблюдениях, позволяло дифференцировать не только количественные, но и качественные (функциональные) характеристики количественной динамики определявшихся аналитов в индивидуальных наблюдениях.

Приведенные выше положения являются логическим обобщением опыта, полученного при анализе результатов использования различных панелей в работах, посвященных различным патологическим процессам.

Так, на основании предлагаемого алгоритма анализа результатов лабораторных исследований было установлено, что увеличение удельного содержания жидкости в эритроците может сопровождать как адаптивно-приспособительную реакцию, так и возникновение расстройств водно-электролитного баланса, при этом отличаясь по структуре формирующихся соотношений показателей клинического анализа крови [4].

Установлено существование достоверных отличий в изменениях структуры показателей гемограммы на фоне однотипной динамики показателей гемоглобина и гематокрита. При этом были выделены следующие образы: преобладание респираторных потерь воды с компенсаторным снижением фильтрационной активности почек; преобладание изменений, соответствующих внепочечным и нереспираторным потерям жидкости и электролитов с формированием метаболического алкалоза; преобладание изменений, соответствующих внутриклеточной дегидратации на фоне гипергликемии и высокой фильтрационной активностью почек с сохранением их кислотовыводящей функции; потеря жидкости с сохранением фильтрационной активности почек на фоне почечного ацидоза; «соль-теряющая почка» [5, 6].

По отличительным признакам трансформации гемограммы можно было дифференцировано выделять следующие комплексы: компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на улучшение реологических свойств крови на фоне острого воспалительного процесса; ухудшение газообмена тканей в сочетании со снижением функциональной активности почек [7].

Не менее информативным оказался анализ комплексных сдвигов в структуре панели, включавшей в себя ряд опорных точек, рассчитанной на основе показателей водно-электролитного обмена. Используя описанный выше алгоритм обработки и анализа данных пациентов общего массива, имевших высокие значения калия, были установлены комплексы деформации структуры электролитов, которые можно было описать как ацидоз на фоне снижения фильтрационной функции почек и сердечной недостаточности, ацидоз и снижение активности почечной элиминации без сердечной недостаточности, надпочечниковую недостаточность [8]. Все указанные процессы имели хорошо отличающиеся друг от друга достоверные признаки в изменениях структуры соотношений показателей водно-электролитного обмена.

Высокочисленные отличия в изменениях структуры клинического анализа крови были установлены и при оценке формирующихся связей на фоне иммунологических сдвигов. Так, комплексные изменения нарастания показателя циркулирующих иммунных комплексов в крови могли в себя включать отличающиеся достоверные признаки избирательного роста IgG, IgM или IgA, а также указывать на ведущие пути их элиминации (ретикуло-эндотелиальная система печени, накопление на эндотелии или с участием фагоцитов) [9].

Использование предлагаемого метода при персонализированной оценке структурных изменений соотношений показателей лейкограммы позволяло дифференцировать

отличающиеся изменения, соответствующие как провоспалительной, так и отсроченной противовоспалительной дегрануляции тромбоцитов [10]. Также высокую информативность продемонстрировал описанный метод и в определении различных витамин D – ассоциированных комплексных связей в разных наблюдениях у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата [11].

Заключение

Таким образом, экспертно-аналитическая система позволяет раскрыть, в составе какого комплекса следуют те или иные отклонения целевого (анализируемого) показателя, тем самым определить отличающиеся механизмы формирования патологических отклонений у данного больного, их избирательные признаки, проявление и баланс в общесистемном ответе, оценить конкретное значение абсолютного показателя как конечный результат такого взаимодействия на момент обследования пациента, на основании чего строить обоснованную индивидуальную парадигму формирующегося комплекса патологических расстройств по лабораторным данным.

Также в набор результатов обследования конкретного больного в перспективе можно будет включать оцифрованные клинические данные, результаты инструментального обследования, включать в комплекс терапии тех или иных фармакологических средств, что в конечном счете сможет демонстрировать степень и характер связей этих симптомов (признаков) с динамикой отдельных лабораторных показателей и определять комплекс ведущих динамических сдвигов в формировании специфической структуры патологических расстройств в каждом индивидуальном случае.

Список литературы / References

1. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник: в 2 т. 2-е изд. Мн: Интерпрессервис, 2003. 463 с.
Kamyshnikov V. S. Clinical and biochemical laboratory diagnostics. Reference book: in 2 vols. 2nd ed. Mn: Interpresservice, 2003. 463 p.
2. Эмануэль В. Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд. 2-е, испр. и доп. СПб. Тверь: ООО «Триада», 2006. 248 с.
Emanuel V. L. Laboratory diagnostics of kidney diseases. 2nd Ed., corr. and add. St. Petersburg. Tver: LLC Triada, 2006. 248 p.
3. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. Медицинский совет. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>
Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arsenyev N. A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. Medical advice. 2019; 6: 164–168. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>

4. Соломенников А. В., Умеров А. Х., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А., Демченко В. В. Оценка водного баланса эритроцитов на фоне нарастания их объема в короткий промежуток времени при критических состояниях. Медицина катастроф. 2018; 2 (102): 34–38.
Solomennikov A. V., Umerov A. H., Tyukavin A. I., Arseniev N. A., Demenko V. V. Estimation of erythrocyte water balance against the background of their volume growth in a short period of time under critical conditions. Emergency medicine [Medicina katastrof]. 2018; 2 (102): 34–38. (In Russ.)
5. Соломенников А. В., Умеров А. Х., Трунин Е. М., Арсениев Н. А., Шишкин Е. В. Снижение показателя гемоглобина в комплексной оценке гемограммы как экспресс-метод определения расстройств водно-электролитного обмена у пациентов в критических состояниях и возможность его использования в чрезвычайных ситуациях. Медицина катастроф. 2017; 1 (96): 26–30.
Solomennikov A. V., Umerov A. H., Trunin E. M., Arseniev N. A., Shishkin E. V. Decrease of hemoglobin index in the complex evaluation of hemogram as an express method of determination of water electrolyte metabolism disorders in patients in critical conditions and the possibility of its use in emergency situations. Emergency medicine [Medicina katastrof]. 2017; 1 (96): 26–30. (In Russ.)
6. Соломенников А. В., Умеров А. Х., Трунин Е. М., Курдыев И. Г., Демченко В. В. Диагностика комплексных изменений структуры гемограммы на фоне роста гемоглобина как экспресс метод определения расстройств водно-электролитного обмена у пациентов в критическом состоянии. Медицина катастроф. 2017; 2 (97): 42–46.
Solomennikov A. V., Umerov A. H., Trunin E. M., Kurdyev I. G., Demenko V. V. Diagnostics of complex changes in hemogram structure on the background of hemoglobin growth as an express method of determination of water-electrolyte metabolism disorders in patients in critical condition. Emergency medicine [Medicina katastrof]. 2017; 2 (97): 42–46. (In Russ.)
7. Соломенников А. В., Корноухова Л. А., Умеров А. Х., Чернов А. В. Перспективы создания систем экспресс-оценки некоторых критических состояний пациентов при ограниченной лабораторной базе и возможность их применения в чрезвычайных ситуациях. Медицина катастроф. 2016; 2 (94): 37–42.
Solomennikov A. V., Kornoukhova L. A., Umerov A. H., Chernov A. V. Prospects of creation of express-assessment systems for some critical conditions of patients with limited laboratory facilities and the possibility of their application in emergency situations. Emergency medicine [Medicina katastrof]. 2016; 2 (94): 37–42. (In Russ.)
8. Соломенников А. В., Чернов А. В., Демченко В. В., Умеров А. Х. Использование особенностей формулы крови и гиперкалемии при создании экспресс-методов диагностики критических состояний и возможности их применения в чрезвычайных ситуациях. Медицина катастроф. 2016; 4 (96): 44–50.
Solomennikov A. V., Chernov A. V., Demenko V. V., Umerov A. H. Using the peculiarities of the blood formula and hyperkalemia in the creation of express methods of diagnosis of critical conditions and the possibility of their use in emergency situations. Emergency medicine [Medicina katastrof]. 2016; 4 (96): 44–50. (In Russ.)
9. Соломенников А. В., Корноухова Л. А., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Отличительная динамика комплексных изменений структуры клинического анализа крови на фоне роста циркулирующих иммунных комплексов. Клинико-лабораторный консилум, 2017. № 1 (53), с. 14–21.
Solomennikov A. V., Kornoukhova L. A., Tyukavin A. I., Arsenyev N. A. Distinctive dynamics of complex changes in the structure of clinical blood analysis against the background of the growth of circulating immune complexes. Clinical and laboratory consultation, 2017. No. 1 (53), p. 14–21. (In Russ.)
10. Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Влияние дегрануляции тромбоцитов на формирование местного воспалительного процесса. Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 3. С. 280–289. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.280.
Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arsenyev N. A. The effect of platelet degranulation on the formation of local inflammatory process. Journal. med.-biol. research. 2019. Vol. 7, No. 3, pp. 280–289. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.280. (In Russ.)
11. Соломенников А. В., Богданова С. Л., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Возможности экспертно-аналитического подхода к оценке влияния витамина D на метаболизм костной ткани на основании определения витамин D-ассоциированных связей с показателями водно-электролитного обмена. Медицинский алфавит. 2021; (30): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-24-29>
Solomennikov A. V., Bogdanova S. L., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Possibilities of an expert-analytical approach to assessing the effect of vitamin D on bone metabolism based on the determination of vitamin D-associated relationships with indicators of water-electrolyte metabolism. Medical Alphabet. 2021; (30): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-30-24-29>. (In Russ.)

Статья поступила / Received 16.11.21

Получена после рецензирования / Revised 25.11.21

Принята в печать / Accepted 28.11.21

Сведения об авторах

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., проф. кафедры.
E-mail: solomen33@mail.ru

Тюкавин Александр Иванович, д.м.н., проф., зав. кафедрой.
E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Арсениев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры

Кафедра физиологии и патологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Соломенников Александр Васильевич.
E-mail: solomen33@mail.ru

Для цитирования: Соломенников А. В., Тюкавин А. И., Арсениев Н. А. Дополнительные возможности использования омпьютерных технологий в экспертном анализе лабораторных данных. Медицинский алфавит. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>.

About authors

Solomennikov Alexander V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Physiology and Pathology. E-mail: solomen33@mail.ru

Tyukavin Alexander I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Physiology and Pathology. E-mail: alexander.tukavin@pharminnotech.com

Arseniev Nikolay A., PhD Bio Sci, associate professor of Dept of Physiology and Pathology.

Saint Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Solomennikov Aleksandr V. E-mail: solomen33@mail.ru

For citation: Solomennikov A. V., Tyukavin A. I., Arseniev N. A. Additional opportunities for using computer technologies in expert analysis of laboratory data. Medical alphabet. 2021; (41): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-34-40>.



Биомаркеры опухолевого микроокружения злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, предстательной железы (обзор литературы)

Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин, М. Л. Чехонацкая, А. Ю. Королев, Ю. М. Комягина

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

РЕЗЮМЕ

Развитие злокачественной трансформации ткани сопровождается накоплением в ней клеток иммунной системы или клеток опухолевого микроокружения (МкО). Выделено три варианта накопления иммунных клеток: «иммуннопустынный» фенотип, «горячие» опухоли, с цитолитическим Т-клеточным ответом. В обзоре представлены иммунотерапевтические стратегии воздействия с целью усиления способности МкО инициировать иммунные механизмы, способные блокировать развитие опухолевой ткани. Проведен анализ представленных данных о значении иммуноонкологических биомаркеров в качестве лабораторных показателей терапевтической эффективности лекарственной терапии, направленной на восстановление ключевых иммунных путей защиты при онкоурологических заболеваниях. Обобщены результаты исследования эффективности иммуноонкологических биомаркеров для оценки состояния противоопухолевого иммунитета при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря, почек, предстательной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, биомаркеры, рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, медиаторы микроокружения опухоли, метастазирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers of tumor microenvironment of malignant neoplasms of kidneys, urinary bladder, and prostate gland (literature review)

N. B. Zakharova, A. N. Ponukalin, M. L. Chekhonatskaya, A. Yu. Korolev, Yu. M. Komyagina

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

SUMMARY

The development of malignant tissue transformation is accompanied by the accumulation of immune system cells or tumor microenvironment cells (MCO) in it. Three variants of immune cell accumulation were identified: the 'immune desert' phenotype, 'hot' tumors, with a cytolytic T-cell response. The review presents immunotherapeutic strategies of exposure in order to enhance the ability of MCO to initiate immune mechanisms capable of blocking the development of tumor tissue. The analysis of the presented data on the importance of immuno-oncological biomarkers as laboratory indicators of the therapeutic effectiveness of drug therapy aimed at restoring key immune defense pathways in oncological diseases was carried out. The results of the study of the effectiveness of immuno-oncological biomarkers for assessing the state of antitumor immunity in malignant neoplasms of the bladder, kidneys, prostate gland are summarized.

KEY WORDS: kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, tumor microenvironment mediators, metastasis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время одним из ведущих направлений противоопухолевой терапии становится восстановление иммунной защиты, разрушенной в процессе опухолевого роста [1].

Иммунотерапия привела к революции в области лечения многих запущенных форм рака. С помощью современной иммунотерапии усиливают адаптивный ответ системы иммунитета, направленный против опухолевых клеток на метастатических стадиях онкозаболеваний [2]. Вместе с тем установлено, что для большого процента пациентов на метастатических стадиях иммунотерапия не эффективна, что связано с целым рядом механизмов, позволяющих клеткам опухоли менять систему иммунологического надзора: неограниченное размножение, уклонение от супрессоров роста, инвазия и метастазирование, остановка апоптоза, «включение» ангиогенеза, высокая пролиферативная активность, ускоренный

энергетический обмен, перестройка механизмов иммунной защиты, нестабильность генома и развитие мутаций [3, 4].

Развитие злокачественной трансформированной ткани сопровождается накоплением в ней ряда клеток иммунной системы или клеток опухолевого микроокружения (МкО). В составе МкО выделено три варианта накопления иммунных клеток. Один из них – «иммунная пустыня», связанная с иммуносупрессией и отсутствие в ней эндогенного противоопухолевого ответа, «иммуннопустынный» фенотип [5]. Второй и третий типы – «воспаленные» или «горячие» опухоли с инфильтратами иммунных клеток в центральной части или на краях и с экспрессией PD-L1 опухоли, с активированным или цитолитическим Т-клеточным ответом. Постоянное взаимодействие между клетками макроорганизма и МкО происходит с помощью медиаторов иммунорегуляторных процессов, цитокинов

и факторов роста, а также ферментов, сопровождающих перестройку структуры межклеточного матрикса. Медиаторы МкО обладают противоопухолевыми и проопухолевыми свойствами [6]. Выработка клетками МкО факторов роста, хемокинов и цитокинов с помощью аутокринных и паракринных факторов на этапе активации противоопухолевого иммунного ответа способствует блокаде опухолевого роста [7]. При подавлении иммунной активности МкО развиваются прогрессия опухолевого роста и метастазирование, устойчивость к лечению. Установлено, что побочные эффекты традиционных стратегий лечения опухолевых заболеваний, лучевой терапии и химиотерапии связаны прежде всего с разрушением иммунной активности противоопухолевого иммунитета на уровне МкО, приводящего к развитию терапевтической резистентности [8].

По мере роста рынка иммунотерапевтических препаратов, превысившего к настоящему времени объем 10 миллиардов долларов, нарастает интерес к биомаркерам прогноза эффективности иммунотерапии [2]. Поиск биомаркеров, предсказывающих чувствительность опухолевого роста, до и после иммунотерапии проводится в опухолевой микросреде или микроокружении опухоли (МкО) [3] и является современным направлением персонализированного подхода лечения злокачественных новообразований, применения таргетной и иммунотерапии.

Материалы и методы

Проанализированы публикации в базах данных ClinicalKey, Elsevier Science, Europe PubMed Central, PubMed Central, Smart Citations, Medline Plus Health Information, электронной научной библиотеке России по ключевым словам «иммунотерапия», «биомаркеры», «рак почки», «рак мочевого пузыря», «рак предстательной железы», «медиаторы микроокружения опухоли», «метастазирование». Из 153 статей, отвечающих запросам, было отобрано 56 публикаций.

Иммунотерапевтические стратегии

В настоящее время появились новые многообещающие разработки иммунотерапевтических стратегий воздействия с целью усиления способности клеток МкО инициировать иммунные механизмы, способные блокировать развитие опухолевой ткани [9]. К одному из таких методов иммунотерапии относится применение блокаторов иммунных чекпойнтов. Это уже известное направление в терапии онкологических заболеваний – ингибирование регуляторных Т-клеточных механизмов с помощью нейтрализующих антител к PD-1, PD-L1 или CTLA4, ингибиторы сигнального пути PD-1/PD-L1/PD-L2 [10]. В основе метода – запуск механизма переключения иммунной системы на разрушение с режима ухода от иммунного надзора. Применение чекпойнт-ингибиторов снимает «тормозные» влияния или блокаду иммунной системы, что помогает ей распознавать и атаковать опухолевые клетки, развивая стойкий от-

вет при различных злокачественных новообразованиях на этапе развития метастазов. Они блокируют рецептор PD-1 на цитотоксических лимфоцитах или один из его лигандов – PD-L1, восстанавливая активность противоопухолевого ответа иммунных клеток МкО [11]. Несмотря на то что только у 20–30% пациентов достигается положительный результат, иммунотерапия нашла свое место в лечении многих запущенных форм рака [12, 13]. Считается, что ответы на иммунотерапевтические вмешательства переменчивы и непредсказуемы прежде всего из-за отсутствия достаточно эффективных прогностических биомаркеров [14]. Ряд побочных эффектов иммуноонкологических препаратов связан с развитием аутоиммунных реакций в первые 6 месяцев после отмены терапии и иногда до года. После отмены терапии развиваются аутоиммунные поражения любых органов и систем, включая развитие пневмонита, гепатита, панкреатита, колита, тиреоидита, гипопаратиреоза, поражения кожи, мышц и т. д. [15] Отмена анти-PD-1 – препаратов по причине развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) имеет место у 5% больных [16]. Также отмечено, что в ряде случаев иммунотерапия сопровождается гиперпрогрессированием или этапом бурного роста опухоли с дальнейшим неблагоприятным течением заболевания [17].

При прогнозировании эффективности блокады иммунных контрольных точек опухолевого роста учитывается тип активности клеток МкО. Установлено, что при иммунотерапии «горячих» опухолей или с иммуновоспаленным фенотипом и активными эффекторными клетками, но в стадии блокады, развивается наиболее высокий терапевтический ответ. При иммунотерапии опухолей по типу «холодной» опухоли с отсутствием Т-клеток в опухолевом микроокружении проявляется первичная резистентность к иммунотерапии [18, 19].

Еще одним из иммунотерапевтических подходов является противоопухолевая вакцинация. Она направлена на различные поверхностные рецепторы дендритных клеток, относящихся к потенциальным мишеням противоопухолевых вакцин. Показано, что дендритно-клеточная вакцина вызывает пролиферацию и активацию периферических опухольспецифичных цитотоксических лимфоцитов [20].

В настоящее время эффективность терапии противоопухолевыми вакцинами у онкологических пациентов в среднем составляет 15% [21].

Определенный положительный результат показал тип иммунотерапии с использованием технологии адаптивного переноса клеток. Его основой является выделение аутологичных лимфоцитов, инфильтрирующих уже существующую опухоль, последующая культивация лимфоцитов *ex vivo* в присутствии активирующих цитокинов, тестирование полученных субпопуляций *in vitro* против опухолевых клеток пациента [22]. Это позволяет увеличить число активных в отношении опухоли аутологичных Т-клеток при их обратном введении пациенту для развития цитотоксического ответа [23, 24, 25].

Относительно новый вид иммунотерапии – адаптивный перенос лимфоцитов с химерными антигенными рецепторами (chimeric antigen receptors, CARs), относящихся к синтетическим, не существующими в природе [26, 27].

Метод ингибирования опухолюассоциированных макрофагов

К новой, разрабатываемой иммунотерапевтической стратегии в лечении солидных опухолей относят также разработку методов ингибирования активации опухолюассоциированных макрофагов (ТАМ) [28]. Как известно, наиболее многочисленными клетками в МкО являются макрофаги, способные к трансформации в противоположные активационные состояния М1 и М2 [29]. Проникая в ткань опухоли, ТАМ проявляют фенотип М2 и участвуют в ангиогенезе, инвазии опухоли, метастазировании, иммуносупрессии [30, 31, 32]. Их нарастание в опухолевой ткани обеспечивает прогрессию роста опухолевой ткани, активацию секреции внеклеточных везикул и сигнальных молекул [33, 34]. С активацией ТАМ связывают подъем содержания в опухолевой ткани таких медиаторов, как трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и др. [35]. Установлено, что накопление перечисленных медиаторов в опухолевой ткани сопровождается активацией ангиогенеза, индукцией Treg-клеток, метаболическим голоданием с инактивацией Т-клеток, индукцией раковых стволовых клеток, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП), инвазией, миграцией и развитием метастазов [36]. При блокаде перехода макрофагов в ТАМ в МкО запускается каскад событий, который создает условия для прекращения пролиферации клеток опухоли, блокирует их метастатическую активность, усиливает иммунную защиту организма [37]. Предложены следующие подходы блокады: истощение ТАМ при участии ингибиторов; блокада воспалительной инфильтрации опухолевой ткани моноцитами; транскрипционное перепрограммирование фенотипа М2 фармакологическими ингибиторами STAT3 и STAT6; перепрограммирование ТАМ в М1-подобные макрофаги [38, 39].

Предиктивные молекулярные маркеры

Развитие эффективных методов лечения онкологических больных в настоящее время связывают с внедрением в клиническую практику арсенала предиктивных молекулярных маркеров для оценки эффективности применения иммунотерапевтических препаратов [40]. Включение молекулярных маркеров в диагностический процесс позволит значительно увеличить продолжительность жизни онкологических больных, обеспечит рациональное использование противоопухолевых препаратов и приведет к развитию персонализированных программ лечения [41]. Разработку периферических биомаркеров для иммунотерапевтических подходов относят к клинически

важной и быстро развивающейся области онкологии. Использование технологий, включающих многоцветную проточную и массовую цитометрию, секвенирование всего транскриптома, эпигенетический анализ, мультианалитические иммуноанализы сыворотки и др., позволяет получить широкое представление о периферической иммунной системе и ее связи с МкО [42]. В целом ряде исследований показано, что исследование содержания молекулярно-генетических биомаркеров в сыворотке крови, тканях, характеризующих активность инфильтрирующих опухоль иммунных клеток, дает возможность провести оценку эффективности иммуногенных эффектов противоопухолевой терапии, а также прогнозировать развитие ее осложнений [43].

Как известно, цитокины являются активными участниками опухолевого процесса. Цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста в периферической крови секретируются как опухолью, так и ее микроокружением [44]. Перестройка цитокиновой сети МкО сопровождается развитием ЭМП, приводит к появлению автономной цитокиновой сети, сопровождающейся прогрессией опухолевого роста и ее способности к метастазированию [45]. Установлено, что при ЭМП в опухолевых тканях и сыворотке крови имеет место подъем уровня TNF- α , одного из основных цитокинов, поддерживающих опухолевый рост, их выживание, инвазию и метастазирование. В целом ряде исследований показано прогностическое значение таких цитокинов, как TGF- $\beta 1$, IL-6, IL-8 и IL-10, при оценке эффективности иммунотерапии [46]. Несмотря на подтверждение влияния иммунотерапевтических агентов на целый ряд биомаркеров, определяемых в сыворотке крови, на сегодняшний день они не получили одобрение Общества иммунотерапии рака (SITC) для пациентов с онкологическими заболеваниями. Тем не менее биомаркеры периферической крови относят к идеальным показателям для включения в повседневную клиническую практику [47]. SITC провело 16–17.05.2018 семинар «Биомаркеры иммуноонкологии: современное состояние», на котором были представлены организованные для мониторинга и анализа иммунного рака центры (СИМАС) и сеть для обмена иммунологическими данными о раке (CIDC) [48]. Имеющиеся в настоящее время данные о некоторых биомаркерах, влияющих на успех иммунотерапии рака, включают: опухолевую мутационную нагрузку; общий иммунный статус пациента; наличие инфильтратов Т-лимфоцитов; экспрессию опухолевого PD-L1; чувствительность опухолевых клеток к уничтожению Т-клеток (включая экспрессию МНС, функциональный путь рецептора IFN-g); воспаление, опосредованное миелоидными клетками (высокий уровень С-реактивного белка (CRP) и IL-6); высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке (что отражает как опухолевую нагрузку, так и анаэробный гликолиз) [49]. Периферические иммунные ответы измеряются для клеточного состава и функции с помощью массовой цитометрии крови, для определения иммунорегуляторных медиаторов сыворотки, а также

состава микробиома каловых масс [50]. И все же пока не установлены предиктивные биомаркеры эффективности иммунотерапии, которые могли бы найти свое место в клинической практике.

Дальнейшие исследования по проверке воспроизводимости, чувствительности и специфичности таких биомаркеров в перспективе будут способствовать развитию иммунотерапевтических стратегий лечения больных раком простаты (РПЖ) и мочевого пузыря (РМЖ), почечно-клеточного рака (ПКР).

Биомаркеры МкО при раке мочевого пузыря

Новые методы лечения РМП, основанные на иммунотерапии, отнесены в настоящее время к наиболее многообещающим направлениям системной терапии заболевания. Ингибирование пути PD 1/PD-L1, как ожидается, станет основным видом терапии метастатического РМП. С молекулярной точки зрения, рак мочевого пузыря относят к категории «иммунологически горячей», состоящей из множества гетерогенных характеристик, влияющих на мутацию гена, изменение числа копий гена, неоантигены, инфильтрацию иммунными клетками [51]. Установлено, что показатели иммунитета тесно связаны с такими клиническими характеристиками РМЖ, как стадия, распространенность опухолевого процесса и прогноз заболевания [52]. Несмотря на широкое применение в урологии иммунотерапии, в качестве биомаркера значение исследования уровня PD-L1, как и остальных медиаторов, участвующих в формировании МкО, недостаточно изучено [53].

Биомаркеры МкО при раке почек

Распространенный подтип светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР), встречающегося в 70–80% случаев, относится к наиболее метастатически активной группе опухолевых образований вследствие мутационных изменений гена фон Хиппель-Линдау (VHL) [54]. Потеря опухолевого супрессора VHL приводит в движение гипоксический путь с участием факторов транскрипции, индуцируемых гипоксией (HIF). Этот путь индуцирует снабжение кислородом опухолевой ткани или гиперваскуляризацию в результате активации ангиогенеза [55]. Он активирует несколько генов, вызванных гипоксией, прежде всего ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), усиливающий ангиогенез и рост клеток [56]. Также сПКР представляет собой одну из наиболее иммуноинфильтрированных опухолей, содержащих трансформированные макрофаги (ТМ) и иммунные инфильтраты. Цитокины и хемокины, экспрессируемые ТМ, подавляют противоопухолевые иммунные механизмы и вызывают прогрессию опухолевого роста. сПКР классифицируется как иммуногенная опухоль с высоким уровнем инфильтрации Т-клетками [57]. Высокую эффективность при лечении заболевания показали комбинированные стратегии лечения, сочетающие антиангиогенную терапию и подавление иммунных

контрольных точек [58]. К сожалению, не существует прогностических биомаркеров сПКР. Текущие международные рекомендации по стратификации риска опираются на результаты общеклинического обследования для определения прогноза и выбора лечения [59]. Критерии онкологического центра Memorial Sloan Kettering (MSKCC) включают такие пять прогностических факторов, как слабость, высокие уровни сывороточной лактатдегидрогеназы и кальция, низкая концентрация гемоглобина, интервал менее года от постановки диагноза до начала лечения [60]. Международный консорциум базы данных метастатической почечно-клеточной карциномы (IMDC) утвердил те же показатели, включив вместо исследования уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке высокие уровни нейтрофилов и тромбоцитов [61, 62]. Пациенты без группы данных прогностических факторов выделяются в группу низкого риска, с одним или двумя прогностическими факторами – в группу среднего риска, и три или более – в группу высокого риска [63]. Выявление подтвержденных биомаркеров имеет решающее значение для окончательного перехода иммунотерапии и оптимизации экономической эффективности препаратов иммунотерапии при ПКР.

Биомаркеры МкО при раке предстательной железы

Несмотря на достижения в области иммунотерапии злокачественных новообразований, она не показала достаточно высокую эффективность при лечении больных раком предстательной железы [64]. Опухолевая ткань при раке предстательной железы отнесена к иммунологически холодным опухолям, плохо реагирующим на моноиммунотерапию [65]. В опухолевой ткани содержится незначительное количество проникающих Т-клеток, вследствие чего она не распознается иммунными клетками и не провоцирует развитие механизмов иммунной защиты [66]. Неудовлетворительные результаты применения ингибиторов иммунных контрольных точек, монотерапии против CTLA4 (антицитотоксического белка 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами) и анти-PD-1 способствовали появлению нескольких иммунотерапевтических подходов, прежде всего к комбинированной и последовательной терапии [67]. В последнее время иммунотерапия, направленная как на CTLA4, так и на PD-1, показала снижение уровня простат-специфического антигена (ПСА) у ряда пациентов [68, 69]. Дальнейшее развитие комбинированных и иммунотерапевтических методов лечения рака предстательной железы связывают с результатами исследований, направленных на поиск прогностических биомаркеров оценки эффективности проводимого лечения.

Заключение

В области иммунотерапии рака достигнуты беспрецедентные успехи благодаря положительным и устойчивым результатам клинических испытаний, разработке новых лекарств, прежде всего таких, как ингибиторы

иммунных контрольных точек. Разработка иммунных биомаркеров для оценки эффективности иммунотерапии поможет заполнить пробелы в знаниях, предоставив ценную прогностическую информацию и понимание механизмов, лежащих в основе реакции пациента или устойчивости к иммунопрепаратам. Существует острая необходимость в разработке неинвазивных и прогностических биомаркеров для персонализации иммунотерапии у пациентов при раке мочевого пузыря, почек и предстательной железы. Включение молекулярных маркеров в диагностический процесс будет способствовать значительному увеличению продолжительности жизни онкологических больных, экономии средств с помощью рационального использования противоопухолевых препаратов и внесения изменений в программы лечения.

Список литературы / References

- Martins F, Sykiotis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, Michielin O, Peters S, Coukos G, Spertini F, Thompson JA, Obeid M. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (1): e54–e64. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30828-3. PMID: 30614479.
- Gnjatic S, Bronte V, Brunet L R. et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. *J Immunotherapy Cancer* 5, 44 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0243-4>
- Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17 (9): 559–572. DOI: 10.1038/nri.2017.49. Epub 2017 May 30. PMID: 28555670; PMCID: PMC5731833.
- Yun C. W., Lee S. H. The Roles of Autophagy in Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19 (11): 3466. DOI: 10.3390/ijms19113466.
- Binnewies M., Roberts E. W., Kersten K., Chan V., Fearon D. F., Merad M., et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat. Med*. 2018; 24 (5): 541–550. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x
- Hernandez C., Huebener P., Schwabe R. F. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*. 2016; 35 (46): 5931–5941. DOI: 10.1038/onc.2016.104.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017; 541 (7637): 321–330. DOI: 10.1038/nature21349. PMID: 28102259.
- Wilkinson RW, Leishman AJ. Further Advances in Cancer Immunotherapy: Going Beyond Checkpoint Blockade. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1082. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01082.
- Wei S. C., Duff C. R., Allison J. P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discovery*. 2018; 8 (9): 1069–1086. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367.
- Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016; 39 (1): 98–106. DOI: 10.1097/JCO.000000000000239.
- Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, Liniker E, Ben Kong, Munhoz R, Rapisuwan S, Gherardini PF, Chmielowski B, Wang X, Shintaku IP, Wei C, Sosman JA, Joseph RW, Postow MA, Carlino MS, Hwu WJ, Scolyer RA, Messina J, Cochran AJ, Long GV, Ribas A. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*. 2018; 553 (7688): 347–350. DOI: 10.1038/nature25187. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29320474; PMCID: PMC5773412.
- Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management. *Scientifica (Cairo)*. 2013; 2013: 857519. <https://doi.org/10.1155/2013/857519>.
- Champiat S., Dercle L., Ammari S., Massard Ch., Hollebecque A., Postel-Vinay S., Chaput N., Eggermont A., Marabelle A., Soria J.-Ch., Ferte Ch. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017; (23) (8): 1920–1928. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 49. DOI: 10.3389/fphar.2017.00049.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, Berdelou A, Varga A, Bahleda R, Hollebecque A, Massard C, Furea A, Ribrag V, Gazzah A, Armand JP, Amellal N, Angevin E, Noel N, Boutros C, Mafeus C, Robert C, Soria JC, Marabelle A, Lambotte O. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016; 54: 139–148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- Pearson AT, Sweis RF. Hyperprogression-Immunotherapy-Related Phenomenon vs Intrinsic Natural History of Cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5 (5): 743. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0130.
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rehkman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, Gasmi B, Zappasodi R, Maeda Y, Sander C, Garon EB, Merghoub T, Wolchok JD, Schumacher TN, Chan TA. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015; 348 (6230): 124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348.
- Najafi M, Goradel NH, Farhood B, Salehi E, Solhjoo S, Toolee H, et al. Tumor microenvironment: interactions and therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 5700–21. DOI: 10.1002/jcp.27425.
- Chen D. S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 7637 (541): 321–330.
- Garg A. D., Vara Perez M., Schaaf M., Agostinis P., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L. Trial watch: Dendritic cell-based anticancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2017; 6: e1328341. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1328341.
- Anguille S., Smits E. L., Lion E., van Tendeloo V. F., Berneman Z. N. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *The Lancet. Oncology* 2014; 15: e257–267. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0.
- Christoff T.; Baritaki S.; Falzone L.; Libra M.; Zaravinos A. Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2019; 11: DOI: 10.3390/cancers11101472.
- Rosenberg S. A.; Yang J. C.; Sherry R. M.; Kammula U. S.; Hughes M. S.; Phan G. Q.; Citrin D. E.; Restifo N. P.; Robbins P. F.; Wunderlich J. R., et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011, 17, 4550–4557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
- Besser M. J.; Shapira-Frommer R.; Itzhaki O.; Treves A. J.; Zippel D. B.; Levy D.; Kubi A.; Shoshani N.; Zikich D.; Ohayon Y., et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2013, 19, 4792–4800. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0380.
- Sukari A.; Abdallah N.; Nagasaka M. Unleash the power of the mighty T cells-basis of adoptive cellular therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019, 136, 1–12. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.015.
- Xia A. L.; Wang X. C.; Lu Y. J.; Lu X. J.; Sun B. Chimeric-antigen receptor T (CAR-T) cell therapy for solid tumors: challenges and opportunities. *Oncotarget*. 2017; 8: 90521–90531. DOI: 10.18632/oncotarget.19361.
- Zabel M.; Tauber P. A.; Pickl W. F. The making and function of CAR cells. *Immunology letters* 2019; 212: 53–69. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.06.002.
- Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2016; 39: 1–6. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.009.
- Correa LH, Correa R, Farinasso CM, de Sant'Ana Dourado LP, Magalhaes KG. Adipocytes and macrophages interplay in the orchestration of tumor microenvironment: new implications in cancer progression. *Front Immunol*. 2017; 8: 1129. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01129.
- Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (7): 399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217.
- Brabletz T, Kalluri R., Nieto M. A., Weinberg R. A. EMT in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 18 (2): 128–134. DOI: 10.1038/nrc.2017.118.
- Sainz B. Jr., Carron E., Vallespinos M., Machado H. L. Cancer Stem Cells and Macrophages: Implications in Tumor Biology and Therapeutic Strategies. *Mediators Inflammation* 2016; 9012369. DOI: 10.1155/2016/9012369.
- Genard G, Lucas S and Michiels C. Reprogramming of Tumor-Associated Macrophages with Anticancer Therapies: Radiotherapy versus Chemo- and Immunotherapies. *Front. Immunol*. 2017; 8: 828. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00828.
- Yang Q, Guo N, Zhou Y, Chen J, Wei Q, Han M. The role of tumor-associated macrophages (TAMs) in tumor progression and relevant advance in targeted therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020; 11 (10): 2156–2170 <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.004>
- Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Takeya M. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016; 99 (Pt B): 180–185. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.009.
- Sharma P. Immune checkpoint therapy and the search for predictive biomarkers. *Cancer J*. 2016; 22: 68–72. DOI: 10.1097/PPO.000000000000185.
- Dobbin KK, Cesano A, Alvarez J, Hawfin R, Janetzki S, Kirsch I, Masucci GV, Robbins PB, Selvan SR, Streicher HZ, Zhang J, Butterfield LH, Thurin M. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume II – clinical validation and regulatory considerations. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 77. DOI: 10.1186/s40425-016-0179-0.
- Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, Takeya M. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016; 99: 180–185. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.009.
- Mantovani A., Allavena P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages. *Journal of Experimental Medicine*. 2015; 212 (4): 435–45. DOI: 10.1084/jem.20150295.
- Masucci GV, Cesano A, Hawfin R, Janetzki S, Zhang J, Kirsch I, Dobbin KK, Alvarez J, Robbins PB, Selvan SR, Streicher HZ, Butterfield LH, Thurin M. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: Volume I – pre-analytical and analytical validation. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 76. DOI: 10.1186/s40425-016-0178-1.

41. Nixon AB, Schalper KA, Jacobs I, Potluri S, Wang IM, Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 27; 7 (1): 325. DOI: 10.1186/s40425-019-0799-2.
42. Smith H. O., Stephens N. D., Qualls C. R., Fligelman T., Wang T., Lin C. Y., Burton E., Griffith J. K., Pollard J. W. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma. *Mol. Oncol*. 2013; 7 (1): 41–54. DOI: 10.1016/j.molonc.2012.07.002.
43. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, Ieda T, Kuroda S, Kikuchi S, Tazawa H, Fujiwara T. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018; 37 (1): 307. DOI: 10.1186/s13046-018-0981-2.
44. Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, Fusco J, Gonzalez A, Rodriguez-Ruiz ME, Oñate C, Perez G, Alfaro C, Martín-Algarra S, Andueza MP, Garpide A, Morgado M, Wang J, Bacchiocchi A, Halaban R, Kluger H, Chen L, Szoln M, Melero I. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2017; 28 (8): 1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
45. Butterfield, L.H., Disis, M.L., Fox, B.A. et al. SITC 2018 workshop report: Immuno-Oncology Biomarkers: State of the Art. *J. Immunotherapy Cancer*. 2018; 6: 138. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0453-4>
46. Adam T, Becker TM, Chua W, Bray V, Roberts TL. The Multiple Potential Biomarkers for Predicting Immunotherapy Response-Finding the Needle in the Haystack. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (2): 277. DOI: 10.3390/cancers13020277.
47. Gulley JL, Berzofsky JA, Butler MO, Cesano A, Fox BA, Gnjatic S, Janetzki S, Kalavar S, Karanikas V, Khleif SN, Kirsch I, Lee PP, Maccalli C, Maecker H, Schlom J, Seliger B, Siebert J, Stroncek DF, Thurin M, Yuan J, Butterfield LH. Immunotherapy biomarkers 2016: overcoming the barriers. *J Immunother Cancer*. 2017; 5 (1): 29. DOI: 10.1186/s40425-017-0225-6.
48. Yoshihara K, Shahmoradgol M, Martinez E, Vegesna R, Kim H, Torres-Garcia W, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data. *Nat Commun*. 2013; 4: 2612. DOI: 10.1038/ncomms3612.
49. Li F, Teng H, Liu M, Liu B, Zhang D, Xu Z, Wang Y and Zhou H. Prognostic Value of Immune-Related Genes in the Tumor Microenvironment of Bladder Cancer. *Front. Oncol*. 2020; 10: 1302. DOI: 10.3389/fonc.2020.01302.
50. Van Kessel KE, de Haan LM, Fransen van de Putte EE, van Rhijn BW, de Wit R, van der Heijden MS, Zwarthoff EC, Boormans JL. Elevated Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Corresponds with Poor Outcome in Patients Undergoing Pre-Operative Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*. 2016; 2 (3): 351–360. DOI: 10.3233/BLC-160055.
51. Понукалин А. Н., Захарова Н. Б., Чехонацкая М. Л. и др. Система VI-RADS и уровни биомаркеров опухолевого микроокружения у больных раком мочевого пузыря при выборе тактики лечения. *Онкоурология*. 2020; 16(3): 117–25. <https://doi.org/10.17650/17269776-2020-16-3-117-125>
52. Wang Z, Liu Y, Zhang Y, Shang Y, Gao Q. MDSC-decreasing chemotherapy increases the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma and pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (4): 4760–9. DOI: 10.18632/oncotarget.6734.
53. Hah Y.-S.; Koo K.-C. Immunology and Immunotherapeutic Approaches for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 4452. <https://doi.org/10.3390/ijms22094452>
54. Hah Y.-S.; Koo K.-C. Immunology and Immunotherapeutic Approaches for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2021, 22, 4452. <https://doi.org/10.3390/ijms22094452>
55. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruefher JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (34): 5794–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4809.
56. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, Mackenzie M, Wood L, Donskov F, Tan MH, Rha SY, Agarwal N, Kollmannsberger C, Rini BI, Choueiri TK. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (2): 141–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4
57. Santoni M, Massari F, Di Nunno V, Conti A, Cimadamore A, Scarpelli M, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* (2018) 7: 212528. DOI: 10.7573/dic.212528.
58. Montironi R, Lopez-Beltran A, Cheng L. Editorial: emerging biomarkers in genitourinary tumors. *Curr Drug Metab*. (2017) 18: 690–91. DOI: 10.2174/138920021808171016103101.
59. Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* (2010) 463: 360–3. DOI: 10.1038/nature08672.
60. Montironi R, Santoni M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, Matrana MR, et al. An overview of emerging immunotargets of genitourinary tumors. *Curr Drug Targets* (2016) 17: 750–6. DOI: 10.2174/1389450117666151209144649.
61. Slovin SF. The need for immune biomarkers for treatment prognosis and response in genitourinary malignancies. *Biomark Med*. (2017) 11: 1149–59. DOI: 10.2217/bmm-2017-0138.
62. Ciccicarese C, Santoni M, Massari F, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, et al. Present and future of personalized medicine in adult genitourinary tumors. *Fut Oncol*. (2015) 11: 1381–8. DOI: 10.2217/fon.15.30.
63. Lopez-Beltran A, Henriques V, Cimadamore A, Santoni M, Cheng L, Gevaert T, Blanca A, Massari F, Scarpelli M and Montironi R. The Identification of Immunological Biomarkers in Kidney Cancers. *Front. Oncol*. 2018; 8: 456. DOI: 10.3389/fonc.2018.00456.
64. Bahmad HF, Jalloul M, Azar J, Moubarak MM, Samad TA, Mukherji D, Al-Sayegh M and Abou-Kheir W Tumor Microenvironment in Prostate Cancer: Toward Identification of Novel Molecular Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, and Therapy Development. *Front. Genet*. 2021; 12: 652747. DOI: 10.3389/fgene.2021.652747.
65. Massari F, Modena A, Ciccicarese C, Pilotto S, Maines F, Bracarda S, Sperduti I, Giannarelli D, Carlini P, Santini D, Tortora G, Porta C, Bria E. Addressing the expected survival benefit for clinical trial design in metastatic castration-resistant prostate cancer: Sensitivity analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 98: 254–63. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.009.
66. Drake CG, Sharma P, Geritsen W. Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy. *Oncogene*. 2014; 33 (43): 5053–64. DOI: 10.1038/ncr.2013.497.
67. Constantin N Baxevasanis, Michael Papamichail & Sonia A Perez Immunologic Biomarkers in prostate cancer, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014; 10 (5): 1244–1247, DOI: 10.4161/hv.28032.
68. De Velasco MA, Uemura H. Prostate cancer immunotherapy: where are we and where are we going? *Curr Opin Urol*. 2018; 28 (1): 15–24. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000462.
69. Adam T, Becker TM, Chua W, Bray V, Roberts TL. The Multiple Potential Biomarkers for Predicting Immunotherapy Response-Finding the Needle in the Haystack. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (2): 277. DOI: 10.3390/cancers13020277.

Статья поступила / Received
Получена после рецензирования / Revised
Принята в печать / Accepted

Сведения об авторах

Захарова Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики. E-mail: lipidgormon@mail.ru. SPIN: 5354-6327. AuthorID: 712752. ORCID: 0000-0001-9410-2240

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры урологии. SPIN: 9825-6425. AuthorID: 412895. ORCID: 0000-0003-2547-5654

Чехонацкая Марина Леонидовна, д.м.н., зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии им. профессора Н.Е. Штерна. SPIN: 7574-3230. AuthorID: 502866. ORCID: 0000-0003-4507-9456

Королев Александр Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры урологии. SPIN: 7633-9250. AuthorID: 715000. ORCID: 0000-0002-6763

Комягина Юлия Михайловна, соискатель кафедры урологии. SPIN: 2595-1354. ORCID: 0000-0001-7603-1012

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Автор для переписки: Захарова Наталья Борисовна. E-mail: lipidgormon@mail.ru

Для цитирования: Захарова Н. Б., Понукалин А. Н., Чехонацкая М. Л., Королев А. Ю., Комягина Ю. М. Биомаркеры опухолевого микроокружения злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, предстательной железы (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2021; (41): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-41-46>.

About authors

Zakharova Natalia B., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics. E-mail: lipidgormon@mail.ru. SPIN: 5354-6327. AuthorID: 712752. ORCID: 0000-0001-9410-2240

Ponukalin Andrey N., PhD Med, associate professor at Dept of Urology. SPIN: 9825-6425. AuthorID: 412895. ORCID: 0000-0003-2547-5654

Chekhonatskaya Marina L., DM Sci (habil.), head of Dept of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy n.a. professor N.E. Stern. SPIN: 7574-3230. AuthorID: 502866. ORCID: 0000-0003-4507-9456

Korolev Alexander Yu., PhD Med, assistant at Dept of Urology. SPIN: 7633-9250. AuthorID: 715000. ORCID: 0000-0002-6763

Komyagina Yulia M., applicant at Dept of Urology. SPIN: 2595-1354. ORCID: 0000-0001-7603-1012

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

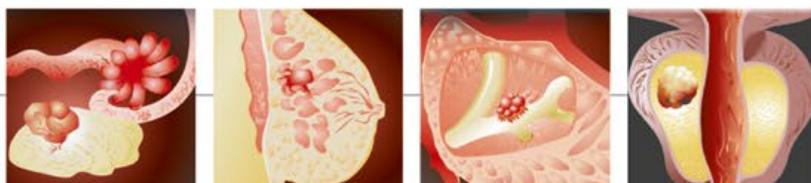
Corresponding author: Zakharova Natalia B. E-mail: lipidgormon@mail.ru

For citation: Zakharova N. B., Ponukalin A. N., Chekhonatskaya M. L., Korolev A. Yu., Komyagina Yu. M. Biomarkers of tumor microenvironment of malignant neoplasms of kidneys, urinary bladder, and prostate gland (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (41): 41–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-41-41-46>.



Онкомаркеры

Более 70 опухолевых маркеров
Наборы для рутинных и научных исследований
Контрольные материалы



HE4 CA125 Ингибин В AMH/MIS	Рак яичника
SCC	Плоскоклеточные карциномы различных локализаций
UBC NMP22 ВТА	Рак мочевого пузыря
HCE ProGRP Cyfra 21-1	Уникальная панель маркеров опухолей легких
Катехоламины и их метаболиты (метанефрин, норметанефрин)	Феохромоцитомы
TRAP5b Dkk-1	Маркеры метастазов в кости

РЭА CA19-9 CA242 CA72-4 Tu-M2 PK TIMP-1 Гемоглобин, гемоглобин/трансферрин, комплекс гемоглобин/гаптоглобин (HbHp) HbHp комплекс	Опухоли ЖКТ
CA15-3 TPA TPS uPA/PAI-1 sHER-2	Рак молочной железы
общий ПСА свободный ПСА IGF-I IGF-II	Рак предстательной железы
Хромогранин А, Серотонин, 5-ГИУК	Нейроэндокрин- ные опухоли
S100 sCD44	Злокачественная меланома



119991, Москва, Ленинские Горы, МГУ
тел. (495) 647 27 40, 932 92 14, факс (495) 939 09 97
e-mail: info@biochemmack.ru, www.biochemmack.ru

XVIII Междисциплинарная Конференция с международным участием

Очный формат с онлайн трансляцией

ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

10-12 Февраля
2022 года



Центр Международной Торговли: г. Москва, Краснопресненская наб., 12.
Трансляция научной программы Конференции будет вестись на портале www.interneuro.ru.

На Конференцию приглашаются неврологи, терапевты, ревматологи, ортопеды, психологи, психиатры, хирурги, нутрициологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, гинекологи, урологи и врачи других специальностей, чья профессиональная деятельность связана с изучением, диагностикой и лечением неврологических расстройств.

Участие бесплатное. Регистрация на мероприятие обязательная

Подробнее о конференции – www.interneuro.ru



Ссылка на регистрацию:

<https://interneuro.ru/events/veynovskie-chteniya-2022/>

Подписка на журнал 2022 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Обозрение»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 3010181040000000225, БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Обозрение» (2 выпуска в год).

Цена: 1 000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА С ЗАБОТОЙ О БУДУЩЕМ ПАЦИЕНТА

- **Доказанная эффективность** в отношении кожных и суставных проявлений псориаза¹
- **Снижение риска развития** псориатического артрита¹⁻²
- **Более 3000** пациентов в России уже получили терапию препаратом Эфлейра®³

¹ Препарат нетакимаб продемонстрировал эффективность в терапии проявлений псориаза в рамках международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-085-7/PLANETA. На данный момент представлены результаты основного плацебо-контролируемого периода исследования и открытого периода на протяжении 1 года. Так, к 12 неделе терапия нетакимабом в зарегистрированном режиме дозирования позволяет достигнуть ответа PASI75 у 83%, полного очищения кожи – у 33%. К году терапии доля пациентов, достигших PASI75, PASI90, PASI100, составила 93%, 77% и 56%, соответственно. Проявления онихоматозии по индексу NAPSI снизились в среднем на 90% к году терапии нетакимабом. Кубанов А. А., Бакулев А. Л., Самцов А. В., Хайрулдинов В. Р., Соколовский Е. В., Кохан М. М., Артемьева А. В., Чернышева Е. В., Иванов П. А. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95(2):15–28. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-15-28>

² OP1159, B.Khalilov, Efficacy and safety of BCD-085, a novel IL-17 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, Data presented at 28th EADV Congress, 9–13 October 2019, Madrid, Spain
³ У пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом (BSA>3) вероятность развития псориатического артрита в 2 раза выше, чем при отсутствии кожных проявлений (OR 2,27; 95% CI 1,73–3,01). Нетакимаб обеспечивает снижение тяжести псориатического поражения, тем самым снижая риск прогрессирования псориаза и развития псориатического артрита. Messe PJ, Etzel CJ, Huster WJ, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: experience from the Corrona Registry. RMD Open 2019;5:e000867. doi:10.1136/rmdopen-2018-00086

³ Уже почти 2000 пациентов нашли возможность лечить псориаз с помощью препарата Эфлейра (Data of Patient Recruitment Tracker Bicoad). Согласно проведенному фармакоэкономическому анализу нетакимаб является наиболее доступным и оптимальным с фармакоэкономической точки зрения таргетным препаратом в терапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, ЗАО «БИОКАД», Россия.
Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®. Краткое описание препарата Эфлейра®. Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439. Показания к применению: Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. Противопоказания: Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание. С осторожностью: Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами, в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. Режим дозирования: - Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели. - Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели. - Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. Особые указания: - Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба. - Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®. - При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию. - Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. - Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis. Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5% случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было. Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.



ЭСЦИТАЛОПРАМ-С3

Форма выпуска:

● ○ 10 мг №30

- Антидепрессант из группы СИОЗС с выраженным противотревожным эффектом
- Сочетает антидепрессивное и стимулирующее действие



**Препарат 1-й линии
для лечения депрессии**

реклама

Отпускаются по рецепту. Имеются противопоказания

25 ЛЕТ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!