

Плазмаферез в терапии постковидного синдрома в дерматологии

К.В. Каткова¹, А.С. Чех¹, О.В. Жукова^{1,2}, Е.В. Денисова^{1,3}, И.М. Корсунская^{✉3}

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность изучения влияния коронавирусной инфекции (COVID-19) на развитие и течение аутоиммунных болезней обусловлена ростом заболеваемости на фоне перенесенного COVID-19, что подтверждается наличием достоверных данных по последним крупномасштабным исследованиям, посвященным данной проблеме. Хорошо изучены пусковые механизмы в развитии аутоиммунных нарушений, которые впоследствии приводят к развитию заболеваний, в частности к аутоиммунным заболеваниям дерматологического профиля. Значительно возрастает не только риск манифестации аутоиммунных болезней, но и трансформация уже имеющейся патологии в тяжелые, атипичные и резистентные к стандартной терапии формы. В статье проанализированы данные пациентов с псориазом, получавших лечение в условиях суточного стационара с 2021 по 2023 г. на базе ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко», у которых обострение или дебют заболевания достоверно связаны с перенесенным COVID-19. Это является клинически значимой проблемой, так как прослеживается патоморфоз типичной картины обострений – увеличивается площадь поражения кожных покровов, выражен экссудативный и токсико-аллергический компоненты в клинической картине заболевания, псориаз протекает торпидно, что в свою очередь требует разработки индивидуальных алгоритмов терапии пациентов с псориазом во время постковидного синдрома с учетом механизмов развития данного состояния. Немаловажным аспектом при анализе указанной выборки больных являлась оценка общесоматической коморбидной отягощенности, требующей мультидисциплинарного подхода при подборе терапии с целью соблюдения современных критериев качественного лечения, а именно его максимальной эффективности и безопасности.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, псориаз, коронавирусная инфекция, обострение псориаза, постковидный синдром

Для цитирования: Каткова К.В., Чех А.С., Жукова О.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Плазмаферез в терапии постковидного синдрома в дерматологии. Consilium Medicum. 2024;26(8):526–529. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202927

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Plasmapheresis in the treatment of post-COVID syndrome in dermatology. Case report

Ksenia V. Katkova¹, Aleksandr S. Chekh¹, Olga V. Zhukova^{1,2}, Elena V. Denisova^{1,3}, Irina M. Korsunskaya^{✉3}

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

The relevance of studying the impact of coronavirus infection on the development and course of autoimmune diseases is due to an increase in the incidence of COVID-19 infection, which is confirmed by reliable data from recent large-scale studies. The trigger mechanisms of autoimmune disorders, particularly those with dermatological manifestations, have been well studied. COVID-19 significantly increases not only the risk of manifestation of autoimmune diseases but also the transformation of a preexisting disorder into severe, atypical, and resistant to standard therapy forms. The article analyzes the data of patients with psoriasis treated in a day hospital from 2021 to 2023 at the affiliate of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology "V.G. Korolenko Clinic" with exacerbation or onset of the disease reliably associated with a history of coronavirus infection. It is a clinically significant issue since there is a pathomorphosis of a typical pattern of exacerbations: the area of skin lesions increases, exudative and toxicallergic components are manifested; psoriasis is torpid, which requires the development of individual algorithms for the treatment of patients with psoriasis and post-COVID syndrome, considering the mechanisms of this condition development. An essential aspect in the analysis of this sample of patients was the assessment of general somatic comorbidity, which requires a multidisciplinary approach in selecting therapy to comply with modern criteria for quality treatment, namely its maximum effectiveness and safety.

Keywords: autoimmune diseases, psoriasis, coronavirus infection, exacerbation of psoriasis, post-COVID syndrome

For citation: Katkova KV, Chekh AS, Zhukova OV, Denisova EV, Korsunskaya IM. Plasmapheresis in the treatment of post-COVID syndrome in dermatology. Case report. Consilium Medicum. 2024;26(8):526–529. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202927

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru

Каткова Ксения Васильевна – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК

Чех Александр Сергеевич – врач-трансфузиолог ГБУЗ МНПЦДК

✉**Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Ksenia V. Katkova – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology. ORCID: 0000-0002-7794-489X

Aleksandr S. Chekh – transfusiologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology

Введение

С момента дебюта коронавирусной инфекции (COVID-19) в мире зафиксирован рост заболеваемости аутоиммунными болезнями, в том числе дерматологического профиля. В результатах последних исследований отмечается, что риск развития очаговой и тотальной алопеции, псориаза, витилиго, пузырчатки, васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, болезни Крона, был выше в группе пациентов, перенесших ранее COVID-19, также указывается, что он связан с тяжестью перенесенной инфекции [1, 2].

Существуют убедительные доказательства того, что вирус SARS-CoV-2 нарушает аутолеерантность и вызывает аутоиммунные реакции посредством перекрестной реактивности, что приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в других гипотезах предполагается, что выброс цитокинов во время разгара инфекционного процесса (так называемый цитокиновый шторм) запускает сложный каскад реакций, приводящий к аутоиммунным процессам [3]. Цитокины участвуют во многих фундаментальных процессах жизни и болезни, включая иммунитет, воспаление, эмбриональное развитие, регенерацию, ангиогенез, обмен веществ, ожирение, старение и т.д. [4]. Среди этих разнообразных функций их роль в воспалении вызывает особый интерес в отношении развития и лечения заболеваний. Цитокиновый шторм – массовое производство воспалительных цитокинов, индуцированное нерегулируемым образом в ответ на инфекцию, травму, некоторые виды терапии. Воспаление – процесс, в котором принимают участие различные клетки, включая В-, Т-лимфоциты, миелоидные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, мышечные клетки и адипоциты, которые взаимодействуют друг с другом посредством мембраносвязанных молекул, матриксных металлопротеаз и растворимых факторов (цитокинов, хемокинов и факторов роста). В период разгара заболеваний вирусной и бактериальной этиологии отмечается увеличение титра провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли α , интерферона γ , ИЛ-6 (кроме гриппа) – и дисбаланс содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, 10), более выраженный при тяжелых формах этих заболеваний [5]. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли α и ИЛ-6, играют решающую роль в воспалении. Среди них ИЛ-6 имеет большое значение в развитии хронических воспалительных, аутоиммунных заболеваний, онкологии и непосредственно самого цитокинового шторма [6].

В своей клинической практике мы часто встречаем пациентов, четко связывающих манифест дерматологического заболевания с перенесенным COVID-19, что подтверждается проведенными лабораторными тестами (диагностикой SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в анамнезе или исследованием крови методом иммуноферментного анализа на специфические антитела), и предположительно это проявление постковидного синдрома. В большинстве случаев это такие дерматозы, как псориаз, буллезные дерматозы, склеродермия и др.

С 2021 по 2023 г. на базе ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» зафиксирован ряд случаев манифестирования псориаза после перенесенного COVID-19, клиника которого характеризовалась особенной реактивностью и тор-

пидным течением. Так, в кратчайшие сроки (от нескольких дней до недели) развивалось генерализованное поражение кожи, достигающее до псориазической эритродермии.

Вместе с тем наблюдались случаи обострения аутоиммунных дерматозов во время активной фазы, а также после перенесенного COVID-19. Однако обострение хронического дерматоза протекает, как правило, нетипично и характеризуется изменением клинической картины: увеличением площади поражения кожи, трансформацией в более тяжелые формы и торпидностью к проводимой терапии. В связи с этим нами изучены особенности обострений хронических аутоиммунных дерматозов на примере псориаза.

Проведен ретроспективный анализ данных 201 карты пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» с обострением псориаза или его манифестом на фоне перенесенного COVID-19 за 2021–2023 гг. Среди них: мужчин – 137, женщин – 64. Средний возраст больных – 50 лет. У пациентов, находившихся на стационарном лечении, согласно данным анамнеза, диагноз псориаза установлен от 2 до 20 лет назад, однако процесс носил ограниченный характер, 40% человек ранее не получали стационарного лечения, достигая стационарной стадии псориаза благодаря наружной терапии (топическими кортикостероидами), участники остальной группы в периоды предыдущих госпитализаций не применяли эфферентные методики лечения, а также цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, встречались также случаи дебюта псориаза после перенесенного COVID-19.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови исследуемых пациентов определяли антитела иммуноглобулина (Ig) класса G к COVID-19, среднее значение которых варьировалось от 14,2 до 588,8. IgG к SARS-CoV-2 начинает определяться в крови примерно через 3–4 нед после контакта с вирусом (или через 2–3 нед от момента появления симптомов), уровень сохраняется доступным для определения более 10 нед (по имеющимся данным наблюдений). По наличию и уровню IgG антител в крови можно достоверно судить о факте инфицирования в прошлом.

Выявлены случаи манифеста псориазической артропатии (у 17 человек впервые зафиксирован данный диагноз), а у пациентов с имеющимся псориазическим артритом усугублялся болевой синдром с вовлечением в воспалительный процесс непораженных ранее групп суставов.

Обращает на себя внимание клиническая картина заболевания – среди указанной выборки пациентов, находившихся на стационарном лечении, превалировал распространенный псориаз, экссудативная форма; высыпания отличались выраженностью степени инфильтрации и экссудативного компонента; субъективно в 100% случаев были жалобы на зуд, 7 пациентов госпитализированы с диагнозом псориазической эритродермии, 47 больным поставлен конкурирующий диагноз токсидермии.

При статистической обработке данной группы пациентов выявлено, что у большинства из них имелась соматическая отягощенность, к декомпенсации которой часто приводит COVID-19. По данным проанализированных карт обнаружено, что у 45% пациентов установлен диагноз гипертонической болезни, 15% страдали другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, 19% – ожирением различной

Жукова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ МНПЦДК, зав. каф. кожных и венерических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ РАН

Olga V. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.
ORCID: 0000-0001-5723-6573

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology.
ORCID: 0000-0002-4887-284X

Рис. 1. Обострение псориаза после COVID-19.

степени, 18% – сахарным диабетом различного типа, 9% – другими эндокринными патологиями (в том числе заболеваниями щитовидной железы), 6% – заболеваниями системы (бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких).

Наш опыт показывает, что наличие у пациента коморбидных заболеваний является независимым предиктором пролонгирования стационарного лечения и увеличивает риск осложнений, а также накладывает ограничения в назначении как физиотерапевтического лечения, так и эфферентных методик, и не всегда возможно применение иммуносупрессивной терапии. Показано, что у людей с псориазом более высокая частота церебральных, сердечно-сосудистых и заболеваний гепатобилиарной системы, что, вероятно, напрямую связано с эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением [7–10]. W. Boehncke предложил модель псориатического марша для объяснения патогенной связи между псориазом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [11].

С учетом анамнестических данных, клинической картины заболевания, коморбидного фона пациентам индивидуально подобрано лечение. На базе ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» лечение пациентов проводится с использованием современных методов и медикаментов, разрешенных к применению в России, а также физио- и лазеротерапии. В качестве дополнительного лечения также применяется метод экстракорпоральной детоксикации – плазмаферез, терапевтический эффект которого обусловлен мощным направленным действием на иммунореактивность организма путем элиминации Ig, системы комплемента, ИЛ, простагландинов, циркулирующих иммунных комплексов «антиген–антитело», а также определенных клеточных популяций и субпопуляций Т-системы иммунитета [12].

Механическое удаление из кровеносного русла токсических веществ, аутоантител, иммунных комплексов, продуктов метаболизма и старых фрагментов разрушенных

клеток, повышающих вязкость крови, приводит к двум ключевым эффектам – деблокированию макрофагочитарной системы и улучшению микроциркуляции [13].

Еще одним важным механизмом действия лечебного плазмафереза является опосредованная стимуляция клеточного и гуморальных звеньев иммунитета (благодаря многогранному нормализующему воздействию на различные стороны системы гомеостаза) по мере снижения интоксикации [14, 15]. Доказано, что плазмаферез обладает иммуномодулирующим эффектом за счет сдвига баланса Т-клеток в сторону Th2-типа, что усиливает гуморальный иммунитет и подавляет выработку ИЛ-2 и γ -глобулина при аутоиммунных заболеваниях [16].

Описание клинического случая

В качестве примера приведем типичный клинический случай одного из пациентов с частичной псориатической эритродермией, связывающего обострение псориаза с перенесенным COVID-19.

Локальный статус: патологический процесс на коже носит островоспалительный распространенный характер. Локализуется на коже волосистой части головы, лица, ушных раковин, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Представлен инфильтрированными папулами насыщенно-розового цвета, сливающимися в обширные бляшки размером >10 см, покрытыми серебристо-белыми чешуйко-корками, пропитанными серозным экссудатом. На коже волосистой части головы высыпания локализируются по краю роста волос, формируя так называемую псориатическую корону. Патологический процесс представлен также очагами разлитой эритемы с периферическим краевым крупнопластинчатым шелушением. В области ладонной поверхности кистей и подошвенной поверхности стоп – выраженный гиперкератоз желтоватого цвета, местами визуализируются участки десквамации эпидермиса (рис. 1). Ногтевые пластины не изменены. Видимые слизистые оболочки интактны. Индекс тяжести поражения псориазом на момент поступления – 68.

Пациенту проводили комплексную терапию, включающую дезинтоксикационные, десенсибилизирующие, гепатопротекторные препараты, физиотерапевтическое лечение, а также эфферентные методы терапии, а именно плазмаферез в количестве 5 процедур. К моменту выписки на фоне проведенного лечения индекс тяжести поражения псориазом снизился до 18. Отмечается значительное уменьшение степени инфильтрации бляшек, большинство из которых дифференцировалось на отдельные слабоинфильтрированные папулы, интенсивность окраски высыпаний изменилась с ярко-розового на застойно-розовый цвет, местами с бурым оттенком, чешуйко-корки отторглись, шелушение стихло, местами бесследно регрессировало; часть высыпаний регрессировала до пятен поствоспалительной гиперпигментации (рис. 2).

Различные исследования с использованием глобального набора данных о COVID-19 и наши собственные наблюдения показывают, что группа пациентов, перенесших COVID-19, имеет более высокий риск развития различных аутоиммунных заболеваний по сравнению с контрольной группой.

При оценке отдаленных результатов комплексного лечения, анализе медицинской документации исследуемых пациентов сделан вывод о том, что существует связь обострений псориаза, их тяжести, трансформации в тяжелые формы (эритродермию), а также дебюта заболевания с перенесенным COVID-19, что объясняется общностью ряда звеньев патогенеза.

Заключение

В последнее время в клинической практике часто наблюдается нетипичное обострение аутоиммунных заболеваний после перенесенных инфекций. Подобные обострения,

Рис. 2. Псориазические высыпания после 5 процедур плазмафереза.



по всей видимости, есть проявления постковидного синдрома. Часто сопутствующая патология ограничивает терапевтический выбор врача, однако во многих случаях для лечения может быть показан плазмаферез. Данный метод демонстрирует хорошие клинические результаты, что подтверждает описанный нами пример, и может применяться не только при псориазе, но и при других аутоиммунных заболеваниях кожи.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ МНПЦДК филиала «Клиника им. В.Г. Короленко» (протокол №63 от 14.12.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the affiliate of Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology "V.G. Korolenko Clinic" (protocol No.63 от 14.12.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература / References

1. Lim SH, Ju HJ, Han JH, et al. Autoimmune and autoinflammatory connective tissue disorders following COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2336120. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.36120
2. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101783. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101783
3. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(1):115094. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094
4. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, et al. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2004433. DOI:10.1002/adv.202004433
5. Torres T, Puig L. Apremilast: A novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):23-3. DOI:10.1007/s40257-017-0302-0
6. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127-48. DOI:10.1093/intimm/dxaa078
7. Муминова М.С., Жукова О.В., Дворянкова Е.В., Корсунская И.М. Влияние гипертонической болезни на течение и степень тяжести псориаза. *Врач*. 2023;34(4):86-8 [Muminova MS, Zhukova OV, Dvoryankova EV, Korsunskaya IM. The effect of hypertension on the course and severity of psoriasis. *Vrach (The Doctor)*. 2023;34(4):86-8 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2023-04-18
8. Соболев В.В., Саутин М.Е., Пирузян А.Л., и др. Общие механизмы и медиаторы воспаления в развитии атеросклероза и псориаза. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;2(15):16-9 [Sobolev VV, Sautin MYe, Piruzyan AL, et al. Common mechanisms and mediators of inflammation in atherosclerosis and psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2017;2(15):16-9 (in Russian)].
9. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 21:18-23 [Denisova YeV, Dvoryankova YeV, Pliyeva KT, et al. Pathology of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2018; 21:18-23 (in Russian)].
10. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732-40. DOI:10.1111/1346-8138.15840
11. Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: Causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579. DOI:10.3389/fimmu.2018.00579
12. Cui Y, Hu C, Cheng Y, et al. Plasmapheresis: A feasible choice for bullous pemphigoid patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Dermatol*. 2022;61(2):252-6. DOI:10.1111/ijd.15892
13. Hassaniazad M, Vahedi MS, Samimagham HR, et al. Improvement of clinical outcome, laboratory findings and inflammatory cytokines levels using plasmapheresis therapy in severe COVID-19 cases. *Respir Med*. 2021;189:106669. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106669
14. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Яхнина Е.И. К вопросу о механизмах плазмафереза. В кн.: Материалы I конференции Московского общества гемафереза. М. 1993 [Vorob'ev AI, Gorodetskii VM, Iakhnina EI. K voprosu o mekhanizmax plazmafereza. V kn.: Materialy I konferentsii Moskovskogo obshchestva gemafereza. Moscow. 1993 (in Russian)].
15. Гуревич К.Я., Костюченко А.П., Белоцерковский М.В. Патогенетические механизмы экстракорпоральной детоксикации. *Гематология и трансфузиология*. 1993;38(9):42-6 [Gurevich KJa, Kostyuchenko AP, Belotserkovskii MV. Pathogenetic mechanisms of efferent therapy (extracorporeal detoxification). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 1993;38(9):42-6 (in Russian)].
16. Goto H, Matsuo H, Nakane S, et al. Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher*. 2001;5(6):494-6. DOI:10.1046/j.1526-0968.2001.00386.x

Статья поступила в редакцию /

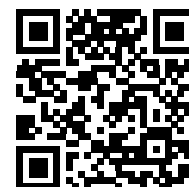
The article received:

11.08.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

30.09.2024



OMNIDOCTOR.RU