



Реакции гиперчувствительности и COVID-19

Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф., Е.А. Левкова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Левкова, levkova_ea@rudn.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Левкова Е.А. Реакции гиперчувствительности и COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-28-8-14

В статье приведены некоторые особенности течения коронавирусной инфекции.

Установлено, что даже при легкой форме инфекции количество лимфоцитов имеет тенденцию к снижению, изменяются параметры гемостаза и значительно повышается уровень С-реактивного белка.

При данной вирусной инфекции изменяется уровень специфических антител, при этом крайне низка диагностическая значимость полимеразной цепной реакции.

К особенностям течения коронавирусной инфекции также относятся полиморфные кожные проявления, которые укладываются во все типы по классификации П. Джелла и Р. Кумбса. При этом в большинстве случаев изменения кожи происходят на фоне коронавирусной инфекции, в некоторых случаях определенную роль играют триггерные факторы в реализации тяжелых форм иммунопатологии, таких как псориаз.

Ключевые слова: *типы гиперчувствительности, аллергические реакции, коронавирусная инфекция, острофазные белки*

Введение

Актуальность изучения коронавирусной инфекции еще долго будет сохраняться. Так, данные статистики по Китайской Народной Республике на январь 2023 г. неутешительные – инфекция имеет волнообразное течение, с частыми периодами активации и нарастания и высочайшей мутационной изменчивостью. На 9 января 2023 г. общее количество инфицированных составило 503 302, летальных исходов – 5272 (рис. 1). В КНР при тестировании коронавирусная инфекция выявлена у 118 572 человек, что составляет 0,04 от всех инфицированных в мире за сутки.

На сегодняшний день летальность от коронавирусной инфекции сохраняется на уровне 1,21%, при этом большая часть случаев, как и ранее, зафиксирована среди лиц 60 лет и старше, а также у имеющих отягощенный соматический фон.

Новый штамм старой респираторной коронавирусной инфекции был открыт еще в 1965 г. и подробно описан в руководствах по вирусологии и научных публикациях [1, 2]. Группа респираторных РНК-содержащих вирусов впервые была выделена D. Tjittrell и M. Вупно от больного острым респираторным заболеванием.

Коронавирусы – большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как

человека, так и некоторых животных [3, 4]. У людей они могут вызывать целый ряд заболеваний – от легких форм респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома.

Коронавирусы имеют строение в виде короны из S-белков (рис. 2), что обуславливает сравнительно низкую их выживаемость в открытом пространстве. Оптимальный диапазон pH – от 7,0 до 7,5. Вирусы инактивируются при нагревании (+56 °C) в течение десяти минут. При ультрафиолетовом излучении – за 15 минут. При действии органических жирорастворителей и детергентов – в течение нескольких минут. Мгновенно погибают под воздействием дезинфектантов. Остаются жизнеспособными на предметах из пластика до двух суток, в канализационных водах до четырех суток, во внешней среде при +33 °C до 16 часов, сохраняются в составе аэрозоля восемь – десять часов, в воде до девяти суток [4–6]. Ультраструктурная морфология SARS-CoV-2 и электронные микрофотографии представлены на рис. 3–5.

Жизненный цикл коронавирусов практически не отличается от такового других РНК-вирусов, исключение составляет выраженный мутагенез, уступающий только ретровирусам – ВИЧ (рис. 6).

Источники коронавирусной инфекции – зоонозы. 2019-nCoV является рекомбинантным вирусом – ко-

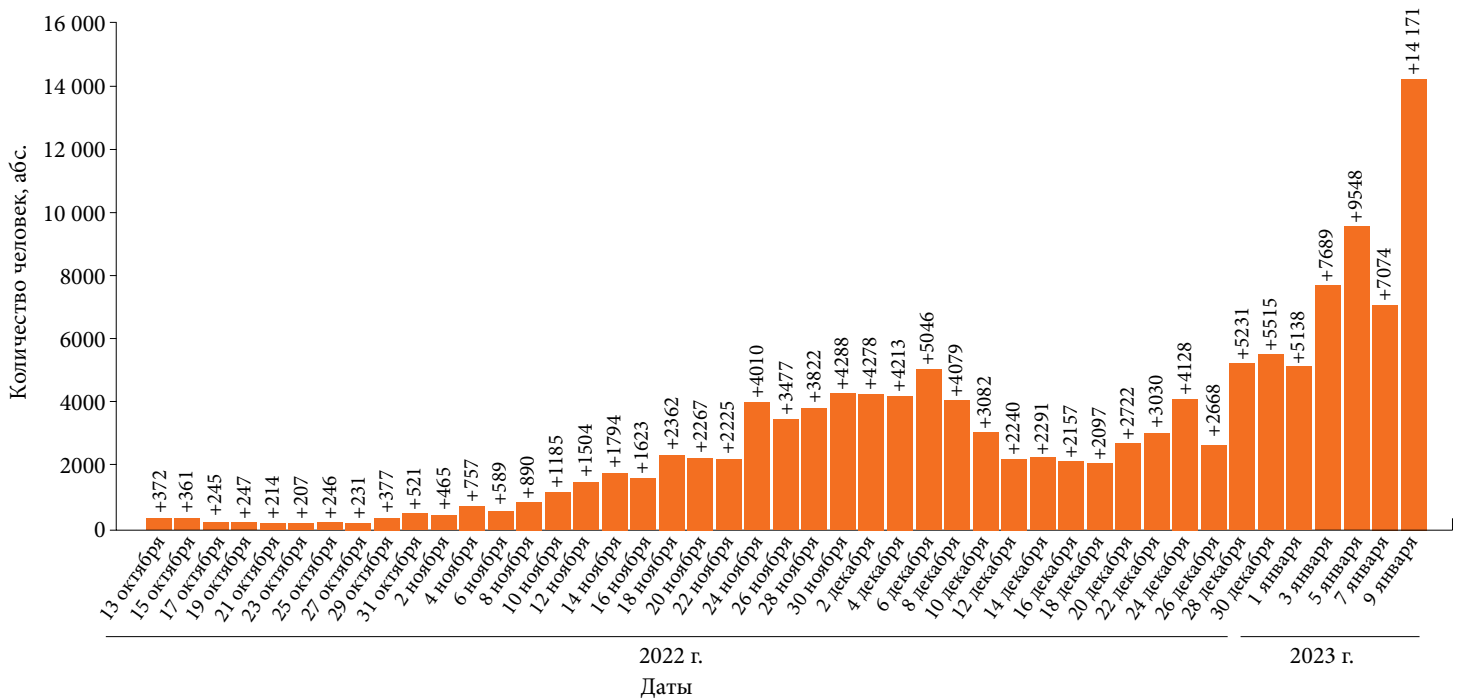


Рис. 1. Прирост количества инфицированных SARS-CoV-2 в КНП с 13 октября 2022 г. по 9 января 2023 г.

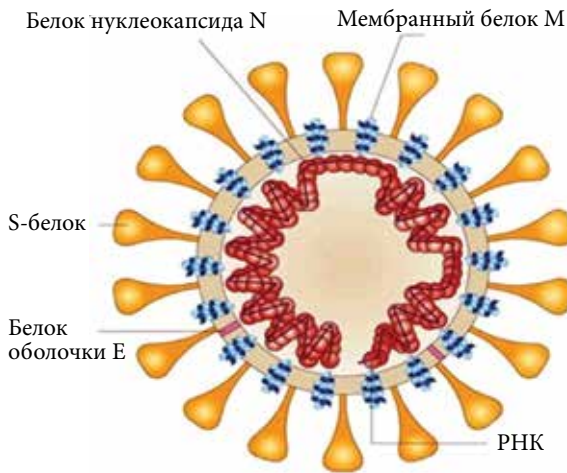


Рис. 2. Структура коронавируса

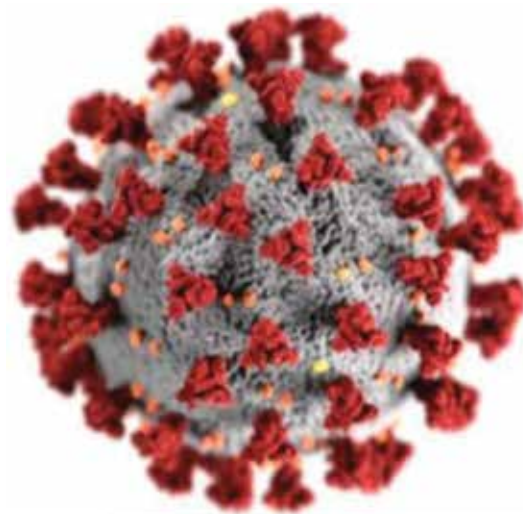


Рис. 3. Ультраструктурная морфология SARS-CoV-2

ронавирус летучей мыши плюс коронавирус неизвестного происхождения [6, 7].

Ранее коронавирусы рассматривались как агенты, вызывающие нетяжелые формы заболеваний верхних дыхательных путей, летальные исходы были крайне редки.

В конце 2002 г. был обнаружен SARS-CoV. Этот вирус был отнесен к роду *Betacoronavirus*. Его природным резервуаром служит отряд *Microchiroptera* (летучие мыши), а промежуточными хозяевами – гималайские циветты и верблюды. Данный вирус является

возбудителем атипичной пневмонии и может вызывать у людей тяжелый острый респираторный синдром. Как тяжелый острый респираторный синдром (SARS) инфекция впервые была описана К. Урбани на основании наблюдений в китайской провинции Гуандун в 2002 г.

За период эпидемии COVID-19 в 37 странах было зафиксировано свыше 8000 случаев заболевания, из них 774 с летальным исходом [8, 9]. С 2004 г. случаи атипичной пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2, не были зафиксированы [10, 11].

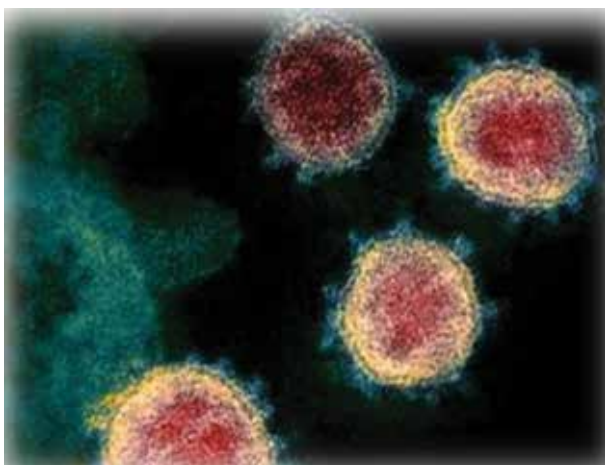


Рис. 4. Изображение выделенного от пациента SARS-CoV-2, полученное с помощью трансмиссионного электронного микроскопа

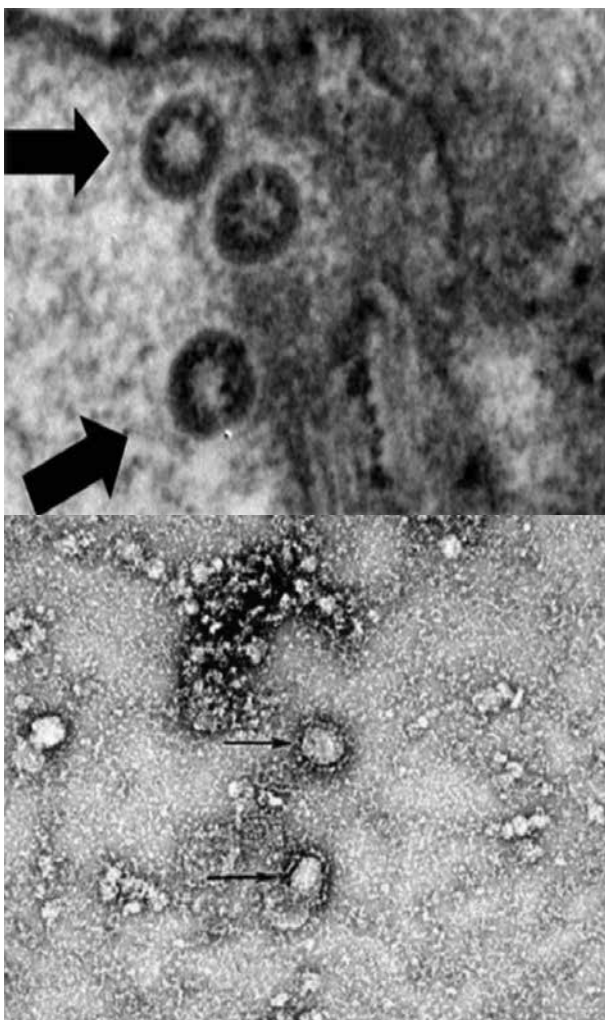


Рис. 5. Электронно-микроскопическая фотография SARS-CoV-2 (изолят из ротоглоточного смыва пациента с первым лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 на территории Республики Корея)



Рис. 6. Жизненный цикл коронавируса

Спорным остается вопрос течения COVID-19 у подростков. Первые исследования в данной популяции датируются 2003 г. [6]. Согласно наблюдениям А.Я. Мурадян и соавт., случаи коронавирусной инфекции с пневмониями (моно- или микст-), как правило, характеризуются острым течением. Наряду с высокой температурой в первые дни заболевания отмечаются адинамия, бледность и появление симптомов дыхательной недостаточности. Инфильтрация носит преимущественно сегментарный характер (один-два сегмента), чаще в верхней доле правого легкого. М.А. Behzadi и соавт. сделан вывод об определенной значимости в этиологическом спектре инфекционной респираторной патологии, не столь уж редкой, обусловленной коронавирусной инфекцией, особенно актуальной у детей младших возрастов [12]. Коронавирусные инфекции имеют выраженный сезонный характер. Их распространенность повышается в осенне-зимний период. Болезнь обычно носит характер внутрисемейной либо внутрибольничной вспышки. Инфекция распространяется контактным, воздушно-капельным или фекально-оральным путями. Она может протекать как в форме пневмонии, назофарингита, бронхита, так и в форме шейного лимфаденита. За исключением тяжелых форм пневмонии интоксикация не выражена. Источники распространения SARS-инфекции – человек и представители животного мира (верблюд, барсук, хорек, енот, летучая мышь и др.) [13, 14]. Под воздействием коронавируса воспаление распространяется в нижние отделы дыхательных путей, что вызывает очаговую пневмонию либо тотальное общее поражение доли или всего легкого. Вирус способен поражать альвеолы, вызывая некроз и фиброз ткани легкого. Рентгенография легких выявляет мультифокальный инфильтрат, склонный к слиянию.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стал анализ некоторых клинико-лабораторных особенностей течения коронавирусной инфекции в условиях пандемии



COVID-19 и частоты встречаемости различных типов гиперчувствительности.

Материал и методы

Дизайн исследования. Ретроспективный анализ 660 амбулаторных и стационарных карт пациентов в возрасте от 16 до 82 лет. Для лабораторной диагностики инфекции, вызванной коронавирусом, применялись методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА).

Анализировались степень тяжести, нетипичные проявления болезни, выраженность лейкопении и лимфоцитоза, изменение значений С-реактивного белка (СРБ) и D-димера, а также результаты специфической лабораторной диагностики. Дополнительно уточняли наличие у пациентов отягощенной наследственности по аллергическим реакциям и заболеваниям и патологий, ассоциированных с типами гиперчувствительности, – атопических, аутоиммунных и аллергических.

Условия проведения. Исследование проводили на клинических базах кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов.

Подбор участников в группы. Основная когорта ретроспективно была разделена по принципам подтвержденного инфекционного заболевания, степени тяжести и наследственной отягощенности.

Статистические методы. При статистическом анализе результатов использовались стандартные методы расчета средних величин, отклонений, а также оценки достоверности различий по критерию Фишера – Стьюдента, описанные в специальных руководствах. Различия средних величин принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Информированное согласие. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Результаты

Ретроспективный анализ данных продемонстрировал типичные особенности распределения по степени тяжести инфекции в зависимости от возраста. Необходимо отметить, что в анализируемых группах не были зафиксированы летальные исходы. В тяжелой форме коронавирусная инфекция протекала у пациентов от 61 до 82 лет (табл. 1).

Анализ лабораторных показателей выявил некоторые изменения, которые отчасти согласуются с дан-

Таблица 1. Распределение пациентов разных возрастных групп в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции

Возраст, лет	Легкое течение, %	Среднетяжелое течение, %	Тяжелое течение, %
18–30 (n=382)	86	12	2
31–55 (n=178)	87	10	3
56–60 (n=74)	61	23	16
61–82 (n=26)	32	48	20

ными литературы, особенно в отношении результатов ИФА и ПЦР.

Как видно из таблицы 2, четкая зависимость от степени тяжести течения инфекции прослеживается в отношении всех перечисленных лабораторных показателей, кроме результатов ПЦР. Обращает на себя внимание не критичное снижение уровня лейкоцитов и лимфоцитов в группах сравнения по отношению к уровню СРБ, который значительно повышается при тяжелом течении инфекции. В данной группе указанный показатель составил $56,45 \pm 4,33$ мг/л, что в 5,6 раза превышает норму.

Известно, что концентрация СРБ напрямую связана с активностью провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, а также фактор некроза опухоли. ИЛ-6 может индуцировать различные белки острой фазы, такие как фибриноген, α_1 -антихимоотрипсин, α_1 -кислый гликопротеин и гаптоглобин, а также сывороточный амилоид А и особенно СРБ. Именно ИЛ-6 играет центральную роль в защитных механизмах, иммунном ответе, кроветворении и острых фазах реакций. В то же время дисрегуляция экспрессии гена ИЛ-6 является основной реализацией большинства иммунозависимых заболеваний, в том числе аутоиммунных и аллергических. Более того, ИЛ-6 рассматривается как один из основных цитокинов в развитии эндотелиальной дисфункции и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [15].

В проведенном исследовании именно СРБ, как один из острофазных белков, максимально достоверно соотносился со степенью тяжести заболевания.

Возрастание уровня специфических антител было незначительным и зависело от степени тяжести процесса, достигнув максимальных значений в группе со среднетяжелым течением инфекции.

Особенностью описываемого контингента была частота положительных результатов ПЦР при трехкратном определении. Полученные данные хоть

Таблица 2. Изменение лабораторных показателей у пациентов в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции

Степень тяжести течения заболевания	Лейкоциты, 10^9	Лимфоциты, %	СРБ, мг/л	D-димер, мг/л	ИФА, г/л		ПЦР, %*		
					IgM	IgG	первая проба	вторая проба	третья проба
Легкое течение	$5,72 \pm 0,61$	$40,43 \pm 1,25$	$8,34 \pm 0,23$	$0,55 \pm 0,011$	$0,96 \pm 0,23$	$12,03 \pm 1,18$	5,4	3,1	5,5
Среднетяжелое течение	$4,21 \pm 0,32$	$29,41 \pm 2,04$	$14,51 \pm 0,98$	$0,85 \pm 0,04$	$2,41 \pm 0,19$	$14,43 \pm 1,26$	12,1	11,4	13,1
Тяжелое течение	$3,17 \pm 0,24$	$17,68 \pm 0,96$	$56,45 \pm 4,33$	$3,62 \pm 0,37$	$3,12 \pm 0,24$	$22,74 \pm 2,19$	19,3	28,2	27,5

* Частота встречаемости положительных результатов.

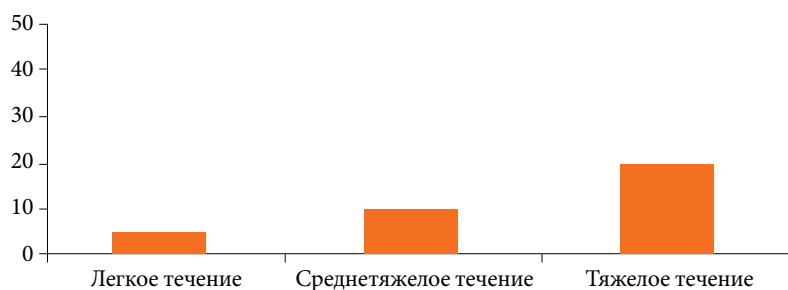


Рис. 7. Частота положительных результатов ПЦР-проб в зависимости от тяжести течения коронавирусной инфекции, %

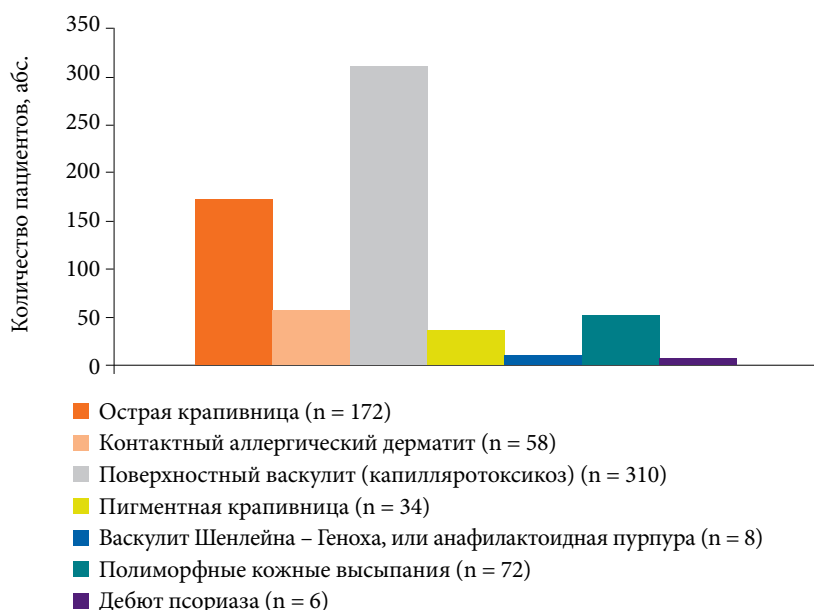


Рис. 8. Частота встречаемости полиморфных кожных проявлений у пациентов с COVID-19

крайне низкие, но соотносятся с данными зарубежных коллег [16]. Причиной тому может быть низкая информативная значимость ПЦР в условиях скрининга на коронавирусную инфекцию (рис. 7).

Отдельно необходимо остановиться на различных типах гиперчувствительности у пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию.

Распределение типов реакций гиперчувствительности у пациентов на основании анализа данных анамнеза и клинических проявлений на фоне инфекции представлено на рис. 8.

Как видно на рисунке 8, доминирующее количество пациентов (310, или 46,9%) на разных стадиях течения инфекционного заболевания реализовали геморрагические высыпания по типу поверхностного васкулита, или капилляротоксикоза, что является закономерным с учетом патогенеза коронавирусной инфекции, значительной цитокиновой дисрегуляции, выраженного повышения уровня ИЛ-6 и, как следствие, уровня СРБ в сыворотке крови. Данный вариант высыпаний можно рассматривать как проявление гиперчувствительности второго типа по классификации П. Джелла и Р. Кумбса 1968 г.

Второе место по распространенности занимает острая крапивница с рецидивами в течение пяти недель, выраженным зудом и необходимостью приема антигистаминных препаратов. Они как проявление гиперчувствительности первого типа по классификации П. Джелла и Р. Кумбса зафиксированы у 172 (26,06%) больных. Контактный аллергический дерматит как классическая форма гиперчувствительности четвертого типа наблюдался у 58 (8,78%) пациентов. Полиморфные высыпания диагностировались у 72 (10,9%) человек и занимали четвертое место по частоте встречаемости. У 34 (5,15%) пациентов была выявлена пигментная крапивница, у одного из них впоследствии реализовался мастоцитоз, кожная форма (рис. 9).

Отдельно необходимо описать клинические проявления коронавирусной инфекции у 15-летней девушки.

Эпиданамнез – семейный очаг, первоначально заболела мама 38 лет в легкой форме – однократный подъем температуры до 37,6°. Первая и вторая ПЦР-пробы отрицательные, третья – положительная. У подростка не было никаких респираторных



Рис. 9. Демографическая крапивница с последующей реализацией мастоцитоза у пациентки с коронавирусной инфекцией



Рис. 10. Кожный синдром у 15-летней пациентки с коронавирусной инфекцией

и гастроэнтерологических проявлений. ПЦР отрицательная во всех трех пробах. Уровни специфических антител класса М (IgM) и G (IgG) диагностически значимые к коронавирусной инфекции. На восьмой день заболевания изменились кожные покровы кистей: покраснели и через сутки стали коричневато-бордовыми (пигментация). Зуд был минимальным. Длительность кожного синдрома – три недели. Данный случай расценен как проявления гиперчувствительности третьего типа по классификации П. Джелла и Р. Кумбса, болезнь Шенлейна – Геноха (рис. 10).

В общем анализе крови количество лейкоцитов – $4,8 \times 10^9$, лимфоцитов – 40%, СРБ – 5,2 мг/л, D-димера – 0,63 мг/л (норма – 0,55 мг/л), IgM на пятый день после контакта – 1,7 г/л, IgG – 11,4 г/л, IgA – 4,3 г/л (возрастная норма – 2,0–2,5 г/л), циркулирующие иммунные комплексы – 83 ЕД/мл (норма до 20 ЕД/мл).

Обсуждение

На сегодняшний день коронавирусная инфекция остается одной из актуальных проблем мирового сообщества. Доказана полиморфность проявлений COVID-19, которые могут значительно варьироваться от отсутствия симптомов до выраженной клинической картины [17–19]. Вариабельна и летальность при COVID-19 – от 4,3 до 15,0% [20, 21]. В исследовании международного регистра Американской академии дерматологии и Международной лиги дерматологических обществ сообщается о 716 случаях выявления дерматологических симптомов у пациентов с подозрением или подтвержденным COVID-19 [22].

Среди заболевших с подтвержденным диагнозом COVID-19 (n = 171) наиболее распространенными формами были кореподобная сыпь (22%), изменения кожи по типу ознобления (18%), крапивница (16%), пятнистая эритема (13%), а также везикулярная (11,0%) и папуло-сквамозная (9,9%) сыпь и сетевидная пурпура (6,4%). У пациентов с легким течением инфекции чаще отмечались изменения, напоминающие клиническую картину ознобления. Признаки сетевидной пурпуры наблюдались только у госпитализированных пациентов с более тяжелым течением COVID-19.

В проведенном исследовании авторами также продемонстрированы разнообразные по патогенезу изменения в организме при COVID-19, в частности полиморфизм изменений кожных покровов.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и респираторного тракта при COVID-19 убедительно продемонстрированы в экспериментальных исследованиях, в которых SARS-CoV-1 влиял на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE2), регулирующего функции органов сердечно-сосудистой системы и почек, и реплицировался в первичных эпителиальных клетках бронхов человека. Данные исследования убедительно доказывают изменения в сосудах у пациентов с COVID-19, чем и обусловлены многообразные проявления в рамках известных типов гиперчувствительности.

Заключение

В рамках результатов данного исследования нами были показаны высокая частота встречаемости полиморфных кожных проявлений у пациентов с COVID-19, сопровождающихся выраженной лейкопенией, изменением параметров гемостаза в зависимости от степени тяжести течения, повышением уровня СРБ, низкая диагностическая значимость ПЦР-проб.

Стоит отметить, что в большинстве случаев изменения кожного покрова происходили на фоне коронавирусной инфекции, в некоторых случаях COVID-19 стал триггером иммунозависимых дерматозов, в том числе псориаза. 🍷

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелыми острыми респираторными инфекциями при подозрении на инфицирование БВРС-КоВ. Временные рекомендации // [who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru](https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru).
2. Global COVID-19: clinical platform. Geneva: World Health Organization, 2020 // [https://www.who.int/publications-detail/global-covid-19-clinical-platformnovel-coronavirus\(-covid-19\)-rapid-version](https://www.who.int/publications-detail/global-covid-19-clinical-platformnovel-coronavirus(-covid-19)-rapid-version), accessed 14 May 2020.



3. Хикматуллаева А.С., Рахимов Р.А., Абдукадырова М.А. и др. Современное представление о коронавирусной инфекции. Вестник науки и образования. 2020; 22 (100): 58–66.
4. Левкова Е.А., Савин С.З., Сепиашвили Р.И. Коронавирусная инфекция: мифы и реальность. Вестник последипломного медицинского образования. 2020; 4: 29–31.
5. Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Волжанин В.М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит, 2015.
6. Мурадян А.Я., Осидак Л.В., Румель Н.Б., Коренко И.Е. Значимость коронавирусной инфекции в острой респираторной патологии у детей. Детские инфекции. 2003; 3: 22–25.
7. Новикова Н.А. Молекулярные аспекты взаимодействия вирусов с клеткой. Нижний Новгород: ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2015.
8. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Руководство по вирусологии / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013.
9. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О новой коронавирусной инфекции // https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php.
10. Ширококов В.П. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Винница: Нова Книга, 2015. С. 504–505.
11. Acheson N.H. Fundamentals of molecular virology. 2011.
12. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and middle east respiratory syndrome coronavirus infections. Front. Microbiol. 2019; 10: 1327.
13. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment the official website of the Government of Canada // <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms.html>.
14. Cann A.J. Principles of molecular virology. 2012.
15. CDC. 2019 Novel Coronavirus // <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.
16. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395 (10223): 507–513.
17. Chong Y.P., Song J.Y., Seo Y.B., et al. Antiviral treatment guidelines for middle east respiratory syndrome. Infect. Chemother. 2015; 47 (3): 212–222.
18. Treatment of MERS-CoV: information for clinicians. Clinical decision-making support for treatment of MERS-CoV patients // <https://www.gov.uk/government/publications/mers-cov-clinical-decision-making-support-for-treatment>].
19. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/426206/RUS-Clinical-Management-of-Novel_CoV_Final_without-watermark.pdf?ua=1.1112.
20. Waetzig G.H., Rose-John S. Hitting a complex target: an update on interleukin6 trans-signalling. Expert Opin. Ther. Targets. 2012; 16 (2): 225–236.
21. Won J., Lee S., Park M., et al. Development of a laboratory-safe and low-cost detection protocol for SARS-CoV-2 of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Exp. Neurobiol. 2020; 29 (2): 107–119.
22. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Федоскова Т.Г. и др. Иммуномодулирующая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 64–67.

Hypersensitivity Reactions and COVID-19

N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof., E.A. Levkova, MD, PhD, Prof.

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Elena A. Levkova, levkova_ea@rudn.ru

The article presents some features of the course of coronavirus infection.

It was noted that even with a mild form of infection, the number of lymphocytes tends to decrease, hemostasis parameters change, depending on the severity, and CRP increases significantly.

With this viral infection, changes in the level of specific antibodies occur, with an extremely low diagnostic significance of PCR reactions in the examined group of patients.

A distinctive feature of the course of coronavirus infection is polymorphic skin manifestations that fit into all types according to the classification of P. Jella and R. Coombs. At the same time skin changes occurred against the background of coronavirus infection, and only in some patients did trigger factors play a certain role in the implementation of severe forms of immunopathology, such as psoriasis.

Key words: *types of hypersensitivity, allergic reactions, coronavirus infection, acute phase proteins*