

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **28** **ТОМ 19**
2023



*Ambrosia
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ №2

Оценка
иммуномодулирующих
эффектов гексапептида
у пациентов
с постковидным
синдромом

16

Влияние
герпетической инфекции
на течение
аллергических
заболеваний

24

Механизмы
возможной связи
нарушений
иммунного ответа
и ожирения

30



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



Реклама. RU-NIX-13-2022-У-Print. Одобрено: июль 2022

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки).

Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита; для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата, возраст до 12 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и P-гликопротеина таких как, например, хитозаназол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дицитазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерами предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



Уважаемые коллеги и друзья!

Приглашаем вас принять участие в работе

**IV съезда Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ),
III съезда Национального общества нейромодуляции в России (НОНР)
25–26 ноября 2023 года в Москве.**

- **Важные даты:** Прием заявок на доклады — до **04 сентября 2023 года**
Предварительная регистрация на сайте — до **20 ноября 2023 года**
Регистрация на месте — **25–26 ноября 2023 года**
Научная программа — **25–26 ноября 2023 года**
- **Место проведения съезда:** ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России
Конгресс-центр (вход с ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16).
- **Формат мероприятия** — аудиторный.
- **Целевая аудитория съезда** — врачи из всех регионов Российской Федерации:
анестезиологи-реаниматологи, неврологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, ревматологи,
стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, врачи общей практики, терапевты, интервенционные радиологи.
Ожидаемое количество участников — до 300 врачей.
Ожидается участие в съезде спикеров из Казахстана, Армении, Индии, Израиля, Ирландии, США.
- **Ключевые темы:**
 - Организационные аспекты медицины боли
 - Новое в патофизиологии и фармакотерапии боли
 - Диагностика и дифференциальная диагностика у пациентов с хронической болью
 - Физическая терапия пациентов с хронической болью, немедикаментозные и альтернативные методы лечения
 - Головная, лицевая боль, боль в шее
 - Боль в спине и крупных суставах
 - Хроническая тазовая боль
 - «Трудные» болевые синдромы (постинсультная, параплегическая, ишемическая, постгерпетическая боль, хроническая боль у детей)
 - Лечение онкологической боли и боли в конце жизни
 - Хроническая послеоперационная боль
 - Технологии навигации при проведении интервенционных противоболевых процедур
 - Минимально-инвазивная хирургия боли
 - Нейромодуляция боли

Участие в работе съезда — бесплатное.

**Подробную информацию о вариантах и условиях участия в работе съезда
вы можете найти на нашем сайте: www.scaf-spb.ru**

- **Технический комитет съезда:**
ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
телефоны: +7-812-943-36-62, +7-812-339-89-70
e-mail: conference@scaf-spb.ru
сайт: www.scaf-spb.ru

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 28.
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Аллергология и иммунология»
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Аллергология и иммунология»
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 28.
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Allergology and Immunology'
N.S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Allergology and Immunology'
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ,

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, Е.А. ЛЕВКОВА
Реакции гиперчувствительности и COVID-19 8

И.В. НЕСТЕРОВА, Г.А. ЧУДИЛОВА, М.Г. АТАЖАХОВА,
В.А. МАТУШКИНА, С.В. КОВАЛЕВА, В.Н. ЧАПУРИНА
Модулирующие эффекты гексапептида на субпопуляции
CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻
и CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺ нейтрофильных гранулоцитов
у пациентов с постковидным синдромом 16

Лекции для врачей

Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
А.В. МАКСИМОВА, Е.А. ЛЕВКОВА
Герпетическая инфекция и аллергия
как глобальная проблема современной медицины 24

Н.Б. МИГАЧЕВА, О.В. СКВОРЦОВА, Т.И. КАГАНОВА,
А.С. ГИНЗБУРГ
Парадоксы иммунного ответа при ожирении 30

Contents

Clinical Studies

N.S. TATAURSHCHIKOVA, E.A. LEVKOVA
Hypersensitivity Reactions and COVID-19

I.V. NESTEROVA, G.A. CHUDILOVA, M.G. ATAZAKHOVA,
V.A. MATUSHKINA, S.V. KOVALEVA, V.N. CHAPURINA
Modulating Effects of the Hexapeptide on the
CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻
and CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺ Subsets of Neutrophilic
Granulocytes in Patients with Postcovid Syndrome

Clinical Lectures

N.S. TATAURSHCHIKOVA, O.I. LETYAYEVA,
A.V. MAKSIMOVA, E.A. LEVKOVA
Herpes Infection and Allergy as a Global Problem
of Modern Medicine

N.B. MIGACHEVA, O.V. SKVORTSOVA, T.I. KAGANOVA,
A.S. GINZBURG
Paradoxes of the Immune Response in Obesity

Слово научного редактора

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Стремительные процессы обновления общества, массовая диджитализация и цифровизация внешней среды, нарастание влияния стрессорных факторов негативно влияют на состояние здоровья и приводят к возникновению процессов дезадаптации, в том числе касающихся иммунной системы. На этом фоне стремительно нарастает количество иммунокомпрометированных лиц, страдает иммунная прослойка населения, возрастает количество нетипично протекающих заболеваний, резистентных к проводимому лечению в рамках традиционной терапии, появляются новые инфекционные заболевания с необычным течением, возникают пандемии. Такая непростая, достаточно напряженная ситуация, существующая в настоящее время, диктует необходимость создания новых иммунодиагностических и перспективных иммунотерапевтических технологий и требует от научного и врачебного сообщества обладания принципиально новыми универсальными компетенциями и навыками.

Неумолимая тенденция к переселению населения в города утяжеляет течение патологии у городских жителей, поднимает голову оппортунистическая инфекция. Сочетание герпеса и аллергии становится новой проблемой, требующей дальнейшего изучения в рамках появления новых фенотипов аллергии и реализации фенотип-ориентированного подхода к пациенту.

В этом номере продолжается обсуждение возможностей системы иммунитета как в борьбе с инфекцией, так и в решении внутренних проблем иммунной системы. Особое внимание в публикациях второго номера 2023 г. уделено загадкам постковидного синдрома и возможностям иммуномодулирующей терапии в коррекции иммунологической дисфункции у таких пациентов.

Искренне надеюсь, что публикации этого номера смогут открыть новые горизонты медицинской практики и чувствовать себя увереннее в коллизиях дня сегодняшнего.



*Наталья Станиславовна
ТАТАУРЩИКОВА, д.м.н., заведующая
кафедрой клинической иммунологии,
аллергологии и адаптологии
Российского университета
дружбы народов, руководитель
Центра аллергологии и иммунологии
Института пластической хирургии
и косметологии*



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-

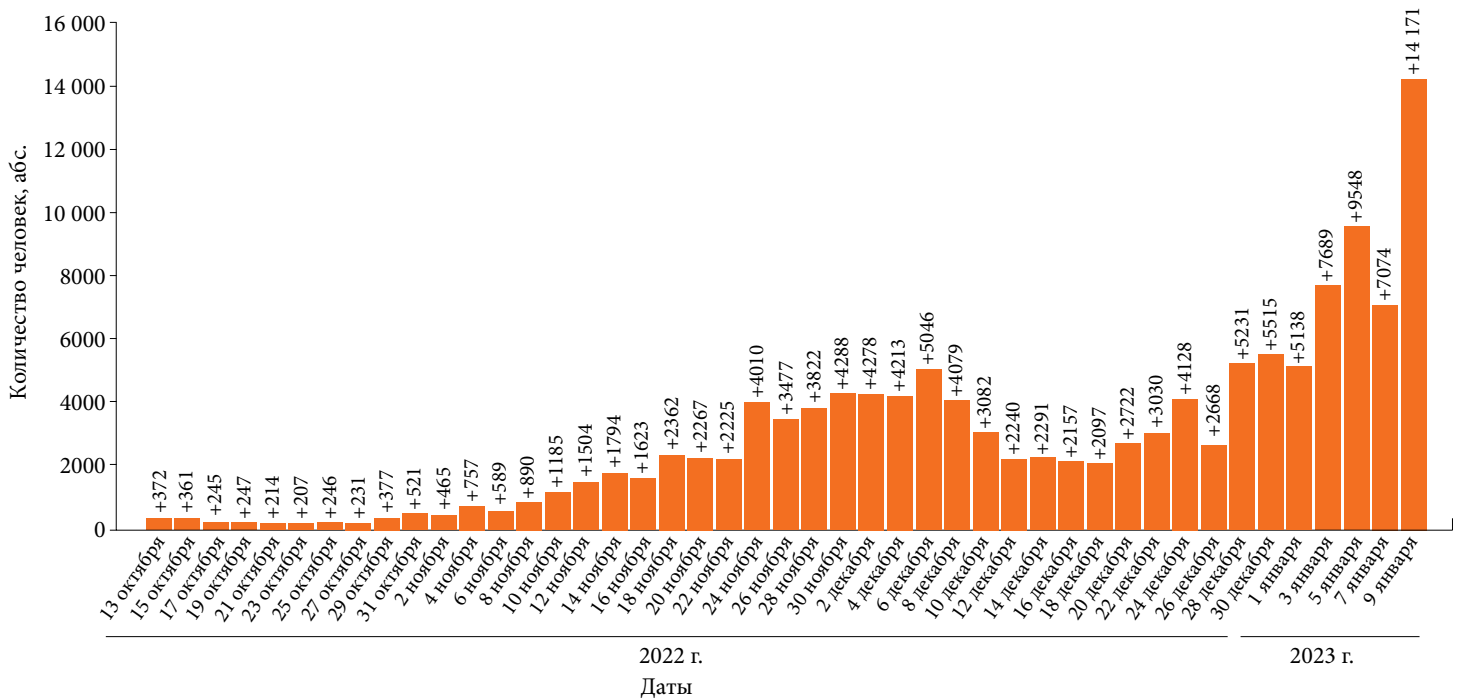


Рис. 1. Прирост количества инфицированных SARS-CoV-2 в КНП с 13 октября 2022 г. по 9 января 2023 г.

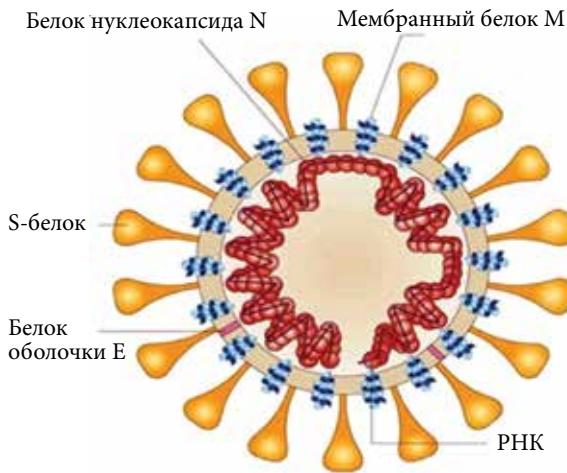


Рис. 2. Структура коронавируса

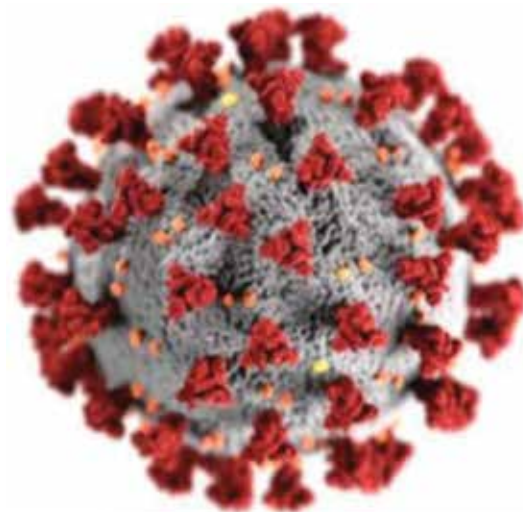


Рис. 3. Ультраструктурная морфология SARS-CoV-2

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].

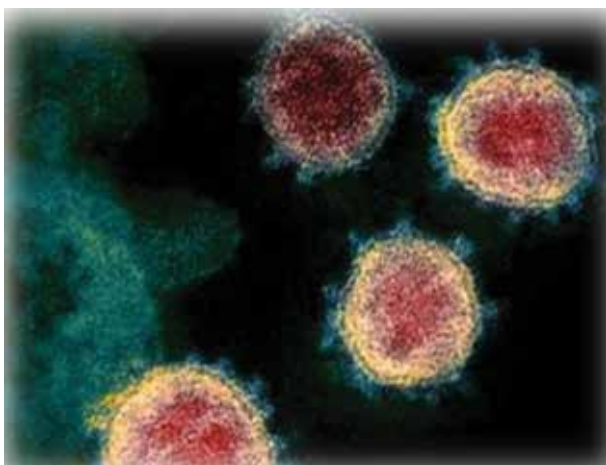


Рис. 4. Изображение выделенного от пациента SARS-CoV-2, полученное с помощью трансмиссионного электронного микроскопа

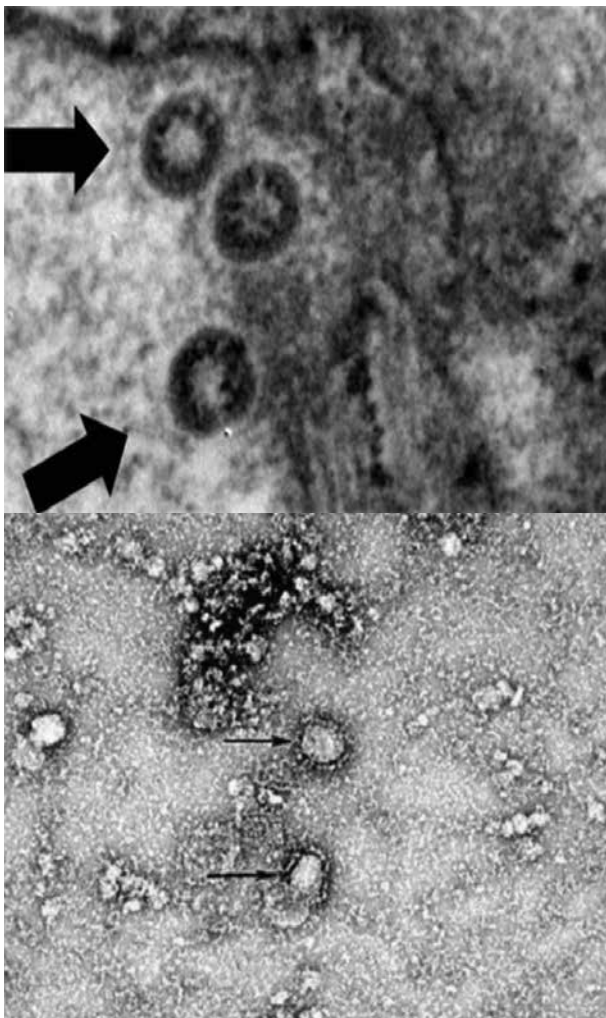


Рис. 5. Электронно-микроскопическая фотография SARS-CoV-2 (изолят из ротоглоточного смыва пациента с первым лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 на территории Республики Корея)



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.

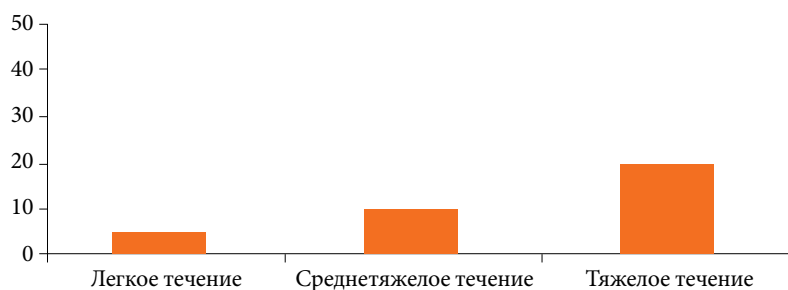


Рис. 7. Частота положительных результатов ПЦР-проб в зависимости от тяжести течения коронавирусной инфекции, %

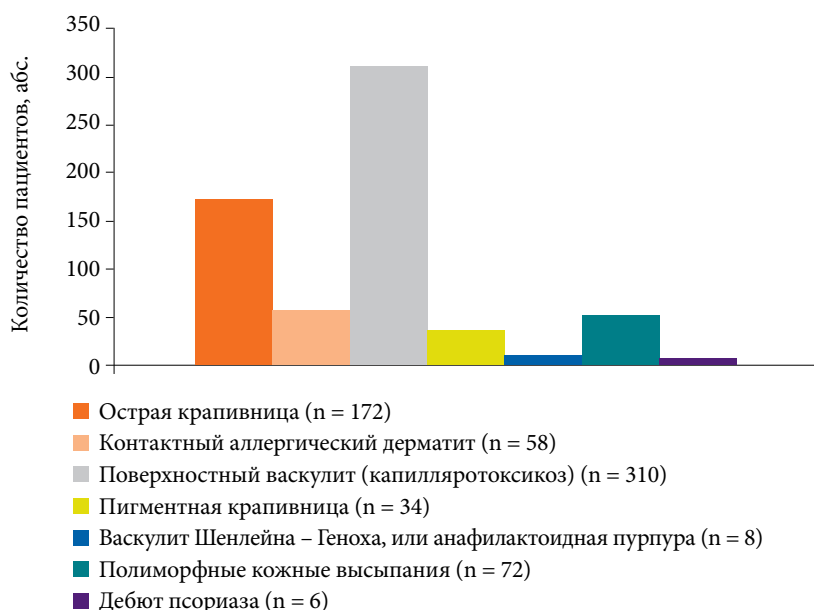


Рис. 8. Частота встречаемости полиморфных кожных проявлений у пациентов с COVID-19

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*

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет
дружбы народов
им. Патриса Лумумбы

Модулирующие эффекты гексапептида на субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁺, CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻ и CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁺ нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, Г.А. Чудилова, д.б.н.¹, М.Г. Атажахова¹, В.А. Матушкина¹, С.В. Ковалева, д.м.н.¹, В.Н. Чапурина¹

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Атажахова М.Г. и др. Модулирующие эффекты гексапептида на субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁺, CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻ и CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁺ нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с постковидным синдромом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-28-16-23

Постковидный синдром (ПКС) – это полисистемная патология, включающая различные синдромокомплексы: синдром хронической усталости (СХУ), когнитивные расстройства (КР), протекающие на фоне реактивации хронических герпесвирусных инфекций (ГВИ). Разнообразные и подчас непредсказуемые клинические проявления ПКС требуют уточнения иммунопатогенеза, выявления дисфункций иммунной системы, в частности нейтрофильных гранулоцитов (НГ), и поиска иммунотерапевтических стратегий.

Цель: изучение эффектов гексапептида (ГП) Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine *in vitro* на фенотип субпопуляций CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁺, CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻ и функциональную активность НГ у пациентов с ПКС.

Материал и методы. Исследованы 45 пациентов (24–60 лет) с ПКС и ГВИ (ВПГ1, ВЭБ, ВЧГ6, ЦМВ) – группа исследования 1 (ГИ1). Проведено анкетирование для оценки тяжести симптомов ПКС в баллах, определение содержания и фенотипа субпопуляций НГ CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁺, CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻, фагоцитарной и NADPH-оксидазной функции НГ до инкубации (ГИ1) и после инкубации с ГП (10⁻⁶ г/л, 60 минут при температуре 37 °С) *in vitro* – группа исследования 1а (ГИ1а).

Результаты. У пациентов ГИ1 с микст-ГВИ установлены более выраженные клинические проявления СХУ и КР, чем при моно-ГВИ. Выявлено повышение плотности экспрессии всех изучаемых рецепторов на CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻ НГ и CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁺ НГ, свидетельствующих об активности НГ с инициацией цитотоксичности или NETosis, снижение фагоцитарной функции. Получены данные об иммуномодулирующем влиянии ГП *in vitro* (ГИ1а): снижение плотности экспрессии CD16-рецептора в обеих субпопуляциях, CD119-рецептора в субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁺ НГ, восстановление дефектной фагоцитарной функции НГ и снижение чрезмерной активности NADPH-оксидаз.

Заключение. Позитивные иммуномодулирующие эффекты влияния ГП у пациентов с ПКС на дефектно функционирующие НГ обосновывают возможность использования иммунотерапии лекарственным препаратом на основе ГП в лечении различных проявлений ПКС, в том числе при СХУ, КР, ГВИ, что обеспечит адекватное функционирование противовирусных и регуляторных механизмов иммунной системы.

Ключевые слова: постковидный синдром, герпесвирусные инфекции, синдром хронической усталости, нейтрофильные гранулоциты, субпопуляции, Иммунофан®



Введение

Постковидный синдром (ПКС), или затяжной COVID, представляет собой полисистемное состояние, включающее часто тяжелые симптомы, которые следуют в 10–30% случаев за перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 [1] и отмечаются не только у пациентов с коморбидной патологией, но и среди молодых и ранее не предъявлявших жалобы здоровых людей [2]. Пост-COVID-синдром теперь включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра [3].

ПКС объединяет множество неблагоприятных исходов с часто возникающими впервые состояниями, включая сердечно-сосудистые, тромботические и цереброваскулярные заболевания, диабет 2 типа [4], мигрирующий энцефаломиелит/синдром хронической усталости (СХУ) [5] и дизавтономию, особенно синдром постуральной ортостатической тахикардии [6]. Проявления ПКС разнообразны и непредсказуемы, и крайне важно оценить у таких пациентов развитие возможных осложнений, часто сопровождающих течение тяжелых вирусных инфекций с развитием СХУ и выраженными когнитивными расстройствами (КР) [7]. Массовое международное исследование показало, что усталость, недомогание и когнитивные нарушения являются наиболее распространенными симптомами среди лиц с ПКС [8].

Стойкое ощущение СХУ характеризуется астенией различной степени тяжести, затяжным или волнообразным течением и является одной из самых частых жалоб пациентов [1, 8]. Выраженные КР проявляются снижением процессов запоминания, усвоения новой информации, понимания, воспроизведения увиденного, услышанного, прочитанного, выполнения повседневной деятельности, отмечаются трудности в общении с окружающими, концентрации внимания, снижение умственной работоспособности, забывчивость, ощущение тумана в голове, нарушение сна и засыпания, а также наблюдаются многочисленные и разнообразные вегетативные нарушения (головная боль, головокружение, перепады артериального давления и пульса, аритмии, тахикардии), мигрирующие боли в суставах и мышцах. При нейропсихологическом тестировании и оценке двигательной активности выявляются дефекты коммуникативности, внимания, узнавания, понимания, мышления, моторики, запоминания, воспроизведения ряда слов, цифр, фигур, страдают приспособительное поведение, работоспособность, познавательная деятельность, осмысливание, оперативная, фиксационная, кратковременная и долговременная память [9].

Больных также беспокоят повышенная потливость, длительный субфебрилитет, непостоянные боли в спине, поясничной области, горле, грудной клетке, одышка, кашель, регионарная лимфаденопатия, потеря или изменение вкуса, запаха или слуха, плохая переносимость света и шума, боли в животе, диарея, кожные проявления васкулитов и/или ал-

лергических реакций, выпадение волос и др. [7, 9]. Сохраняющиеся негативные сдвиги в физическом и эмоциональном состоянии приводят к социальной дезадаптации пациентов и отрицательно отражаются на качестве их жизни. Наблюдаются панические атаки, расстройства настроения: эмоциональная лабильность и психогенная депрессия, повышенная тревожность и различные фобии, асоциальное поведение, конфликтность [10]. Перечисленные осложнения встречаются у 30–50% реконвалесцентов, чаще у женщин, чем у мужчин, а их выраженность и стойкость более высоки у больных с полиорганными и коморбидными формами патологии, находившихся на лечении в палатах интенсивной терапии и реанимационных отделениях [11].

Симптомы ПКС возникают примерно через три месяца после перенесенного COVID-19 и могут длиться годами, и, в частности, в случаях впервые выявленного СХУ и дизавтономии ожидается, что при отсутствии лечения могут сохраняться всю жизнь [12]. Однако в настоящее время не существует проверенных эффективных методов лечения ПКС.

Было предложено несколько гипотез патогенеза ПКС, в том числе персистирующие резервуары SARS-CoV-2 в тканях [13], микрососудистое свертывание крови с эндотелиальной дисфункцией, нарушенная передача сигналов в стволе мозга и/или блуждающем нерве, негативное воздействие SARS-CoV-2 на микробиоту [14–17], иммунная дисрегуляция с реактивацией основных патогенов или без нее, включая герпесвирусы, такие как вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 6 (ВГЧ6) [14, 17–19].

Нарушения в работе иммунной системы (ИС) могут сопровождаться при ПКС развитием аутоиммунных механизмов, различных фенотипов аллергических заболеваний, истощением и функциональной неполноценностью клеток врожденного и адаптивного иммунитета [7, 20].

Исследования, изучающие иммунную дисрегуляцию у людей с ПКС, обнаружили снижение числа Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ и повышенную экспрессию PD1 в центральных клетках памяти, сохраняющиеся не менее 13 месяцев [17, 18], высокую активность клеток врожденного иммунитета, отсутствие наивных Т- и В-клеток и повышенную экспрессию интерферонов (IFN β и IFN λ 1), сохраняющиеся в течение как минимум восьми месяцев [10], увеличение количества неклассических моноцитов, активированных В-клеток. Также было показано, что экспансия цитотоксических Т-клеток связана с желудочно-кишечным проявлением ПКС [21], а повышенные уровни цитокинов, особенно IL-1 β , IL-6, TNF, IP10 и CCL11, связаны с КР [22, 23].

Также с утомляемостью и нейрокогнитивной дисфункцией, в частности, у пациентов с ПКС/СХУ, связывают реактивацию вирусов ВЭБ и ВГЧ6, которые приводят к фрагментации митохондрий и серьезно влияют на энергетический обмен [21, 24]. Кроме того, у большей части пациентов с ПКС отмечаются ре-



куррентные респираторные инфекции в виде частых повторных эпизодов ОРВИ, обострение хронических бактериальных и грибковых инфекций (хронические гаймориты, синуситы, фарингиты, отиты, циститы, уретриты, вульвовагиниты и др.), развитие ко-инфекций различной локализации [25].

Прогрессирование нарушений молекулярных механизмов, связанных с различными дефектами функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), является ключевым признаком постковидного периода [26, 27]. НГ, являясь эффекторными и регуляторными клетками иммунной системы, экспрессируют поверхностные мембранные рецепторы, формируя субпопуляции с различным фенотипом и функциональной активностью, имеют особое значение в противовирусной иммунной защите при восстановлении в постковидном периоде [26, 27]. С учетом вышеизложенных фактов выявленных нарушений функционирования иммунной системы, возникает необходимость разработки новых диагностических методов мониторинга, контролирующего особенности прогрессирования и тяжесть болезни, и создания новых таргетных иммунотерапевтических стратегий в лечении пациентов в постковидном периоде.

Имеется положительный опыт использования во время пандемии COVID-19 в Китае иммуномодулирующего пентапептида тимопентина (Arg-Lys-Asp-Val-Tyr, RKDVY, TP5), являющегося активным центром гормона тимуса тимопоэтина [28]. В России зарегистрирован лекарственный иммуномодулирующий препарат, активной субстанцией которого является гексапептид (ГП) Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine – синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина, который обладает всеми биологическими активностями нативного гормона тимуса [29]. ГП оказывает позитивное иммунорегуляторное действие на дефектно функционирующую ИС, осуществляя восстановление Т-клеточного звена, численность и активность НГ, моноцитов, нормализацию синтеза цитокинов; также описаны его гепатопротекторные, антиоксидантные свойства, способность усиливать эффективность антибактериальной терапии, ингибировать множественную лекарственную устойчивость организма [25, 29].

Изучение молекулярных механизмов нарушений в системе НГ у пациентов с проявлениями ПКС, в частности регуляторных субпопуляций, экспрессирующих $IFN\alpha/\beta R$ -, $IFN\gamma R$ (CD119)- и CD16-рецепторы на мембране НГ, обеспечивающих взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом, является актуальным и представляет несомненный интерес, а изучение эффектов влияния ГП на фенотип и функции НГ может помочь в поиске терапевтических стратегий для восстановления иммунного ответа после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции.

Цель – изучение эффектов гексапептида Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine

в системе *in vitro* на фенотип субпопуляций $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$ и функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пациентов с постковидным синдромом.

Материал и методы

С письменного информированного согласия пациентов на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г. и на обработку персональных данных проведено исследование 45 человек (24 женщины, 21 мужчина) в возрасте 24–60 лет, находившихся на диспансерном наблюдении после перенесенного заболевания COVID-19, – группа исследования 1 (ГИ1). У пациентов ГИ1 через три месяца после перенесенного заболевания отмечались различные симптомы и проявления ПКС. Анамнестически по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки в остром периоде COVID-19 характеризовался картиной вирусного поражения КТ 2–3. Группа сравнения (ГС) сформирована из 30 добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, обследованных в доковидный период.

Комплексное исследование включало сбор анамнеза, методы физикального обследования, общий и биохимический анализы крови, для выявления реактивации хронических герпесвирусных инфекций (ГВИ) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с детекцией ДНК вируса простого герпеса 1 (ВПГ1), ВЭБ, ВЧГ6, цитомегаловируса (ЦМВ) в соскобе с миндалин и задней стенки глотки.

Для оценки выраженности клинических симптомов у пациентов с СХУ и КР использована анкета, ранее разработанная нами для пациентов с ПКС, в которой оценивалось наличие или отсутствие симптомов в зависимости от тяжести их проявления в баллах от нуля до пяти [25].

На следующем этапе проведено исследование количества НГ субпопуляций $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^-CD119^+$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^-$, $CD16^+IFN\alpha/\beta R1^+CD119^+$ и их фенотипа по плотности экспрессии мембранных рецепторов – MFI (FC 500, Beckman Coulter, США) с использованием конъюгатов МКАТ: $IFN\alpha/\beta R1-FITC$, CD119-PE, CD16-ECD (Beckman Coulter International S.A., Франция), до инкубации (ГИ1) и после инкубации с ГП (в концентрации 10^{-6} г/л) в системе *in vitro* течение 60 минут при температуре 37 °С – группа исследования 1а (ГИ1а).

В ГИ1 и ГИ1а также оценивали фагоцитарную функцию НГ по доле активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), объему захваченного бактериального материала (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) по показателю фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ) и завершения фагоцитарного акта по проценту переваривания (%П), индексу переваривания (ИП). Параллельно производился подсчет на 100 НГ доли клеток в апоптозе и клеток, обра-

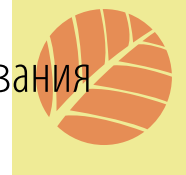


Таблица 1. Выраженность клинических проявлений постковидного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19 (в баллах), Me (Q1; Q3)

Симптомы	Контроль (ГС), n = 30	Пост-COVID-19 (ГИ1), n = 45
Синдром хронической усталости, непереносимость физической нагрузки, снижение работоспособности, повышенная утомляемость	0,5 (0,1; 1,0)	3,0 (2,0; 3,0)*
Снижение процессов запоминания, трудности с концентрацией внимания, ощущение тумана в голове	0,0 (0,0; 0,0)	3,0 (3,0; 3,0)*
Головная боль, головокружение, мигрень	0,5 (0,1; 1,0)	2,0 (2,0; 3,0)*
Боли в суставах, миалгии	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (1,0; 3,0)*
Панические атаки, расстройства настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (2,0; 2,0)*
Нарушения засыпания и сна	0,0 (0,0; 0,0)	2,0 (1,5; 2,0)*
Повышенная потливость, субфебрилитет	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (1,0; 1,5)*
Кашель и одышка	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,5)
Клинические проявления герпесвирусных инфекций	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 1,5)
Общее количество баллов	1,0 (0,5; 2, 0)	16,0 (14,75; 20,25)*

* Значимость отличий от показателей группы сравнения, $p < 0,05$.

зующих нейтрофильные экстрацеллюлярные сети (NET). Активность NADPH-оксидазы НГ определяли в NBT-спонтанном тесте (NBTсп) и в NBT-стимулированном *in vitro* *S. aureus* тесте (NBTст) по показателям: средний цитохимический индекс (СЦИсп, СЦИст), процент формазан-позитивных клеток (%ФПКсп, %ФПКст) и коэффициент мобилизации (КМ) – %ФПКст/%ФПКсп. Группа сравнения (ГС) была сформирована ретроспективно по изучаемым показателям 30 добровольцев, обследованных в доковидный период.

Для статистической обработки полученных данных использованы компьютерные программы Microsoft Excel. Результаты представляли в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3), применяли критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты

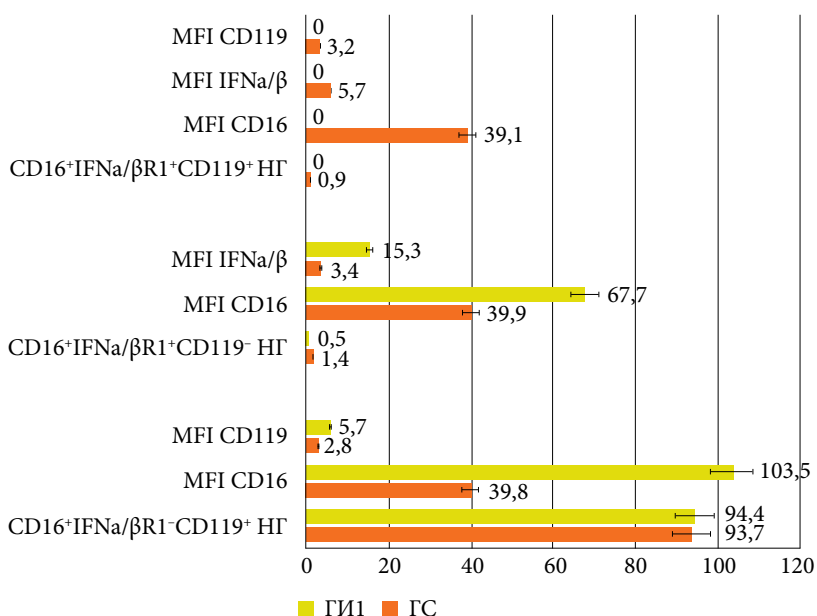
В результате проведенного анкетирования установлено, что частота встречаемости клинических проявлений СХУ и КР была выявлена у всех пациентов ГИ1 с оценкой их выраженности согласно разработанной нами пятибалльной шкале (0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – минимальные симптомы, 2 балла – средняя выраженность симптомов, 3 балла – тяжелая степень, 4 балла – очень тяжелая степень, 5 баллов – крайне тяжелая степень). Общее количество баллов составило 16,0 (14,75; 20,25), что в 16 раз больше, чем в ГС – 1,0 балл (0,5; 2,0) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Наиболее выраженными признаками, которые отмечались в 100% случаев в ГИ1, являлись ощущение хронической усталости, непереносимость физической нагрузки, снижение работоспособности, повышенная утомляемость. Также у всех пациентов выявлялись разной степени выраженности когнитивные нарушения в виде снижения процессов запоминания, трудности с концентрацией внимания, ощущение тумана в голове, панические атаки и психоген-

ная депрессия, нарушения сна и засыпания, а также присутствовали головная боль, головокружение, артралгии, миалгии. У большинства пациентов (75%) возникали периодически повышенная потливость и субфебрилитет, а в 18% случаев длительно сохранялись кашель и одышка.

У пациентов ГИ1 были выявлены клинические признаки ГВИ с последующей их детекцией. Согласно полученным данным, в ГИ1 частота встречаемости моно- и микст-ГВИ была следующей: у 20 пациентов отмечались клинические проявления ВПГ1-инфекции орофациальной локализации, из них у 37,2% детектировалась моно-ГВИ – ВПГ1-инфекция; у 62,8% – микст-ГВИ: ВПГ1-инфекция и ВЭБ-инфекция (36,8%), ВПГ1-инфекция и ВЧГ6-инфекция (21%), ВПГ1-инфекция, ВЭБ-инфекция и ВЧГ6-инфекция (5%). У пациентов с микст-ГВИ отмечено доминирование ВЭБ-инфекции в 41,8% случаев. Среди пациентов, страдающих микст-ГВИ, отмечались наиболее яркие клинические проявления ПКС, среди которых лидирующее место занимали длительные ощущения СХУ и КР, а выраженность симптомов составляла 19,0 (17,0; 21,0) балла, тогда как при моно-ГВИ – 15,0 (14,0; 16,0) балла.

При исследовании уровня субпопуляций НГ, экспрессирующих рецепторы к IFN I (IFN α / β R1) и II типов (IFN γ R (CD119)) и активационный маркерный рецептор CD16, было установлено, что в периферической крови добровольцев ГС циркулируют три субпопуляции НГ: CD16⁺IFN α / β R1-CD119⁺, CD16⁺IFN α / β R1⁺CD119⁻, CD16⁺IFN α / β R1⁺CD119⁺. Доля основной субпопуляции НГ – CD16⁺IFN α / β R1-CD119⁺ составляет 93,7 (89,8; 96,5)%, с плотностью экспрессии по MFI CD16 – 39,8 (20,4; 51,3) и CD119⁺(IFN γ) – 2,8 (2,5; 3,1); субпопуляция CD16⁺IFN α / β R1⁺CD119⁻, не экспрессирующая рецептор к IFN γ , представлена 1,4 (0,5; 2,4)% НГ с плотностью экспрессии по MFI IFN α / β R1 – 3,4 (2,6; 4,1) и MFI CD16 – 39,9 (22,9; 54,5). Также определялась субпопуляция НГ CD16⁺IFN α / β R1⁺CD119⁺, одновременно экспрессирующая IFN α / β R1- и IFN γ -рецепторы, представленная всего у 0,9 (0,4; 1,8)%



* Значимость отличий от показателей группы сравнения (p < 0,05).

Количественные и фенотипические особенности субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих рецепторы к IFN I и II типов и активационный маркерный рецептор CD16, у пациентов с постковидным синдромом (ГИ1)

Таблица 2. Эффекты влияния гексапептида на фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих рецепторы к IFN I и II типов и активационный маркерный рецептор CD16, у пациентов с постковидным синдромом (Ме (Q1; Q3))

Показатель	ГС (n = 30)	ГИ1 (пост-COVID до инкубации с ГП) (n = 45)	ГИ1а (пост-COVID после инкубации с ГП) (n = 45)
CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁺ HG			
HG, %	93,7 (89,8; 96,5)	94,4 (92,6; 96,1)	95,2 (91,9; 97,0)
MFI CD16	39,8 (20,4; 51,3)	103,5* (83,9; 121,0)	64*^ (54,5; 76,0)
MFI CD119	2,8 (2,5; 3,1)	5,7* (5,4; 6,8)*	3,5*^ (3,5; 5,2)
CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻ HG			
HG, %	1,4 (0,5; 2,4)	0,5 (0,4; 2,0)	1,0 (0,6; 1,9)
MFI CD16	39,9 (22,9; 54,5)	67,7* (58,5; 100,3)*	47^ (35,8; 52,8)
MFI IFNα/β	3,4 (2,6; 4,1)	15,3* (6,8; 22,2)*	16,0* (10,6; 21,3)
CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁺ HG			
HG, %	0,9 (0,4; 1,8)	0	0
MFI CD16	39,1 (26,6; 50,3)	0	0
MFI IFNα/β	5,7 (4,6; 6,5)	0	0
MFI CD119	3,2 (2,9; 5,8)	0	0

* Значимость отличий от показателей группы сравнения, p < 0,05.

^ Значимость отличий показателей ГИ1 от показателей ГИ1а.

HG, но при этом имеющая более высокие значения плотности экспрессии IFNα/βR1 (p > 0,05) и CD119-молекул (p > 0,05) (рисунок).

Отличительной особенностью ГИ1 явилось отсутствие в 93% случаев субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁺

(n = 42) (см. рисунок). При этом в 7% случаев, только у трех пациентов с микст-ГВИ (ВПГ1-инфекция, ВЭБ-инфекция и ВЧГ6-инфекция) регистрировались 0,3 (0,3; 0,7)% HG субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁺ с повышенными в 1,8 раза MFI IFNα/βR1-10,3 (9,82; 10,5), в 6 раз CD119 – 18,4 (10,4, 34,8) и в 1,4 раза CD16 – 54,7 (38,4; 91,8) по отношению к значениям ГС (p₁₋₃ < 0,05).

Содержание HG субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁻ в ГИ1 не отличалось от ГС (p > 0,05), но при этом отмечалось увеличение плотности экспрессии по MFI рецепторов CD16 в 2,6 раза (p < 0,05) и CD119 – в 1,9 раза (p < 0,05). Также наблюдалась тенденция к снижению в 2,8 раза содержания субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻ HG (p > 0,05). Для этой субпопуляции были характерны повышенные в 4,5 раза уровни экспрессии рецептора IFNα/βR1 (p < 0,05) и в 1,7 раза – CD16 (p < 0,05) по отношению к показателям ГС (см. рисунок).

Инкубация с ГП *in vitro* HG пациентов с ПКС выявила модулирующие эффекты на фенотип двух субпопуляций – CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁻, CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻, не влияя на их содержание. Так, на HG субпопуляции CD16⁺IFNα/βR1⁻CD119⁻ наблюдалось снижение в 1,6 раза плотности экспрессии по MFI как CD16 до 64,0 (54,5; 76,0) против 103,5 (83,9; 121,0) в ГИ1 (p < 0,05), так и CD119 до 3,5 (3,5; 5,2) против 5,7 (5,4; 6,8) в ГИ1 (p < 0,05). При этом регистрируемые показатели MFI CD16 и MFI CD119 оставались повышенными по отношению к уровню экспрессии молекул на HG данной субпопуляции в ГС (p_{1,2} < 0,05). Эффекты влияния ГП на фенотип субпопуляций CD16⁺IFNα/βR1⁺CD119⁻ HG также заключались в снижении в 1,4 раза MFI CD16 по отношению к показателям ГИ1 (p < 0,05) до уровня, определяемого в ГС (p > 0,05), при этом плотность экспрессии IFNα/βR1 не менялась и не отличалась от значений, регистрируемых в ГИ1 пациентов с ПКС, оставаясь в 4,7 раза выше значений в ГС (p > 0,05) (табл. 2).

Анализ функционального потенциала HG при ПКС выявил значительное снижение в 1,3 раза доли активно фагоцитирующих HG (%ФАН) (p < 0,05), %П в 1,4 раза и 2,9 раза ИП (p_{1,2} < 0,05) по отношению к показателям ГС, на фоне увеличения содержания HG-образующих NETs и клеток в апоптозе. При этом в этой группе пациентов отмечалось: в спонтанном NBT-тесте напряженность NADPH-оксидаза по показателям СЦИсп – 0,46 (0,41; 0,49) и %ФПКсп – 8,0 (6,8; 9,0)% в сравнении с ГС (p_{1,2} < 0,05); в стимулированном NBT-тесте при дополнительной нагрузке *S. aureus* снижение показателей СЦИст – 0,36 (0,33; 0,39) и %ФПК 6,0 (5,8; 7,0), что демонстрирует истощение оксидантного микробицидного потенциала, КМ – 0,86 (0,75; 1,26) (p_{1,2} < 0,05) (табл. 3).

После инкубации HG пациентов с ПКС в системе *in vitro* с ГП отмечалось статистически значимое увеличение доли ФАН (p < 0,05) и восстановление процессов киллинга и переваривания (%П, ИП) до уровня показателей ГС (p_{1,2} > 0,05), снижение спонтанной



и усиление стимулированной активности NADPH-оксидаз как по показателям %ФПК, так и по СЦИ с сохранением резервного микробцидного потенциала, КМ – 1,2 (1,1; 1,9). ГП в системе *in vitro* не влиял на процессы образования NETs и апоптоз (см. табл. 3).

Обсуждение

Таким образом, у пациентов исследуемой группы с СХУ и КР на фоне моно- и микст-ГВИ отмечается трансформация фенотипа субпопуляций НГ, несущих рецепторы к IFN α и IFN γ , регулирующих и запускающих противовирусную активность НГ и активационный рецептор CD16, отвечающий за цитотоксичность НГ по отношению к инфицированным вирусом клеткам. Выявлено статистически значимое повышение плотности экспрессии всех изучаемых рецепторов на НГ субпопуляций CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻ и CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺, свидетельствующих об активности и готовности к восприятию цитокиновых сигналов с инициацией вероятнее всего антителозависимой клеточной цитотоксической реакции или NETosis. Также выявлено снижение функциональной активности НГ, проявляющееся в снижении процессов захвата и переваривания бактериальных антигенов и напряженности NADPH-оксидазной активности с истощением резервных возможностей НГ.

Учитывая, что IFN I и II типов усиливают NETosis [26, 30], возможно предположить, что значительное повышение экспрессии рецепторов, отмечаемое в ГИ1, может усугубить нейтрофильную инфильтрацию и нетоз, а также связанные с этими процессами проявления ПКС. Кроме того, при инфекционных процессах НГ синтезируют и секретируют IFN γ , который через свои же рецепторы активирует синтез NADPH-оксидазы, миелопероксидазы и аргиназы. Высокие уровни активации NADPH-оксидазы также запускают формирование NET, происходит локальное снижение концентрации аргинина, что влечет за собой торможение функциональной активности Т-лимфоцитов [26, 30].

В настоящем исследовании продемонстрированы экспериментальные данные, свидетельствующие о позитивном иммуномодулирующем влиянии ГП на количественные и фенотипические характеристики субпопуляций НГ: CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻, фагоцитарную и NADPH-оксидазные функции НГ пациентов с ПКС. В эксперименте *in vitro* под влиянием ГП было показано умеренное снижение MFI CD16-рецептора в обеих субпопуляциях, MFI CD119-молекул в субпопуляции CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺ НГ ($p_{1,2} < 0,05$), показатели MFI IFN α / β RI в субпопуляции CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺ НГ сохранялись на уровне значений ГИ1. Такая трансформация фенотипа в изучаемых субпопуляциях НГ, вероятно, является оптимальной для баланса между гиперактивацией клеток и необходимостью контроля за ГВИ. Кроме того, под влиянием ГП отмечалось восстановление

Таблица 3. Эффекты влияния гексапептида на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов пациентов с постковидным синдромом в системе *in vitro* (Ме (Q1; Q3))

Показатель	ГС (n = 30)	ГИ I (пост-COVID до инкубации с ГП) (n = 45)	ГИ1a (пост-COVID после инкубации с ГП) (n = 45)
%ФАН	65,8 (60,9; 79,6)	49,0* (48,0; 52,0)	61,0^ (53,5; 66,0)
ФЧ	3,4 (2,1; 4,2)	3,3 (3,1; 3,4)	2,6 (2,3; 2,8)
ФИ	1,8 (1,6; 2,0)	1,6 (1,5; 1,8)	1,6 (1,4; 1,7)
%П	58,9 (51,3; 78,3)	40,9* (40,5; 41,7)	50,0^ (42,9; 53,6)
ИП	1,90 (1,10; 2,40)	0,65* (0,61; 0,72)	0,83* (0,79; 1,1)
СЦИсп	0,09 (0,06; 0,10)	0,46 (0,41; 0,49)	0,28 (0,16; 0,29)
СЦИст	0,20 (0,08; 0,30)	0,36 (0,33; 0,39)	0,34 (0,30; 0,36)
%ФПКсп	2,4 (2,3; 3,5)	8,0 (6,8; 9,0)	7,0 (6,0; 7,0)
%ФПКст	5,5 (2,8; 6,3)	6,0 (5,8; 7,0)	8,5 (7,0; 9,5)
КМ	1,8 (1,6; 2,2)	0,8 (0,5; 1,3)	1,2 (1,1; 1,9)
NET	1,0 (0; 1,0)	2,0 (1,75; 2,50)	1,0 (1,0; 2,0)
Клетки в апоптозе	1,0 (0; 1,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)

* Значимость отличий от показателей группы сравнения, $p < 0,05$.

^ Значимость отличий показателей ГИ1 от показателей ГИ1a.

дефектной фагоцитарной функции НГ и снижение чрезмерной активности NADPH-оксидаз.

Ранее нами были получены данные о позитивных клинико-иммунологических эффектах, достигнутых при использовании комплексного подхода к лечению ГВИ, включающего в числе других лечебных мероприятий таргетную интерферонотерапию и иммуномодулирующую терапию с использованием лекарственного препарата на основе ГП. Отмечена коррекция дисрегуляторных нарушений в системе ИФН, иммунной системе – восстановление количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксической киллерной активностью (CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов и NKT), что способствовало значительному улучшению состояния пациентов, регрессу СХУ, КР и восстановлению работоспособности [25].

Заключение

Полученные позитивные эффекты влияния ГП в системе *in vitro* у пациентов с ПКС на дефектно функционирующие нейтрофильные гранулоциты в виде реставрации измененного фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻, устранения дисбаланса восприятия интерферонов, восстановления эффекторных функций НГ с уменьшением их агрессивного потенциала, спровоцированного перенесенной SARS-CoV-2-инфекцией и активацией ГВИ, обосновывают возможность использования иммуномодулирующей терапии лекарственным препаратом на основе ГП в лечении ПКС с полисимптомными проявлениями, в том числе при СХУ и КР, возникших на фоне дисрегуляторных процессов в иммунной системе



и увеличенного агрессивного потенциала исследованных субпопуляций НГ. Снижение инфекционной нагрузки в постковидном периоде, уменьшение агрессивного потенциала субпопуляций НГ CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻, восстановление их эффекторных функций, а также адекватного функционирования противовирусных механизмов иммунной системы, по-видимому, способствуют полноценной реализации механизмов нейроиммуноэндокринной регуля-

ции. Продемонстрированные экспериментальные данные дополняют известные сведения об иммунопатогенезе ПКС и более полно освещают и объясняют дополнительные причины позитивного влияния ГП, являющегося действующей субстанцией препарата Имунофан[®], на позитивную клиническую эффективность, полученную нами в более ранних исследованиях при проведении интерфероно- и иммуномодулирующей терапии у пациентов с ПКС [25]. 🌟

Литература

1. Ballering A.V., van Zon S.K.R., Hartman T.C., Rosmalen J.G.M. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022; 400 (10350): 452–461.
2. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органичных поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28 (6): 90–116.
3. Summary of ICD coding for COVID-19 21.01.2021, South African WHO-FIC Collaborating Centre // <https://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/>.
4. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022; 10 (5): 311–321.
5. Kedor C., Freitag H., Meyer-Arndt L., et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat. Commun*. 2022; 13 (1): 5104.
6. Larsen N.W., Stiles L.E., Shaik R., et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: a global survey of 2,314 adults. *Front. Neurol*. 2022; 13: 1012668.
7. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (3): 93–98.
8. Davis H.E., Assaf G.S., Mc Corkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019.
9. Whiteside D.M., Oleynick V., Holker E., et al. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: case series and proposed model. *Clin. Neuropsychol*. 2021; 35 (4): 799–818.
10. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы. *Клиническая практика*. 2021; 12 (2): 69–82.
11. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 94: 91–95.
12. Demko Z.O., Yu T., Mullapudi S.K., et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) impact quality of life at 6, 12 and 18 months post-infection. *medRxiv*. 2022; 2022.08.08.22278543.
13. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin. Infect. Dis*. 2023; 76 (3): e487–e490.
14. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol*. 2021; 12: 698169.
15. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J. Transl. Med*. 2022; 20 (1): 138.
16. Pretorius E., Venter C., Laubscher G.J., et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc. Diabetol*. 2022; 21 (1): 148.
17. Klein J., Wood J., Jaycox J., et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv*. 2022; 2022.08.09.22278592.
18. Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *J. Investig. Med*. 2022; 70 (1): 61–67.
19. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol*. 2022; 23 (2): 210–216.
20. Татаурщикова Н.С. Особенности аллергического воспаления в оценке фенотипов аллергического ринита. *Фарматека*. 2018; 51: 12–15.
21. Su Y., Yuan D., Chenet D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022; 185 (5): 881–895.e20.
22. Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., et al. From online data collection to identification of disease mechanisms: the IL-1 β , IL-6 and TNF- α cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in a digital research cohort. *SSRN*. 2021; 11 (16): 21266391 // <https://doi.org/10.2139/ssrn.3963839>.
23. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. *bioRxiv*. 2022; 185 (14): 2452–2468.e16 // <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.475453>.



24. Shikova E., Reshkova V., Kumanova A., et al. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (12): 3682–3688.
25. Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Клинико-иммунологическая эффективность интеракционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 30–41.
26. Reusch N., De Dominicis E., Bonaguro L., et al. Neutrophils in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12: 652470.
27. Нестерова И.В., Городин В.Н., Чудилова Г.А. и др. Эффекты влияния рекомбинантного интерферона α -2b на фенотип субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2022; 20 (1): 43–51.
28. Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A., et al. Peptides: prospects for use in the treatment of COVID-19. *Molecules.* 2020; 25 (19): 4389.
29. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунфан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.
30. Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М., Порядин Г.В. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки – регуляторы формирования врожденного и адаптивного иммунитета. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020; 4 (1): 38–41.

Modulating Effects of the Hexapeptide on the CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻ and CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺ Subsets of Neutrophilic Granulocytes in Patients with Postcovid Syndrome

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1,2}, G.A. Chudilova, MD, PhD¹, M.G. Atazakhova¹, V.A. Matushkina¹, S.V. Kovaleva, MD, PhD¹, V.N. Chapurina¹

¹ Kuban State Medical University

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

Postcovid syndrome (PCS) is a polysystemic pathology that includes various syndrome complexes: chronic fatigue syndrome (CFS), cognitive disorders (CD) occurring against the background of reactivation of chronic herpesvirus infections (HVI). The diverse and sometimes unpredictable clinical manifestations of PCS require clarification of immunopathogenesis, identification of immune system dysfunctions, in particular, neutrophil granulocytes (NG), and the search for immunotherapeutic strategies.

Objective: to study the effects of Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine hexapeptide (GP) *in vitro* on the phenotype of CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁺ subsets and functional activity of NG in patients with PCS.

Material and methods. 45 patients (24–60 years old) with PCS and HVI (HSV1, EBV, HHV6, CMV) – study group 1 (SG1) were studied. A questionnaire was conducted to assess the severity of PCS symptoms in points, to determine the content and phenotype of subsets of NG – CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺, CD16⁺IFN α / β RI⁺CD119⁻, phagocytic and NADPH oxidase functions of NG before incubation (SG1) and after incubation with GP (10⁻⁶ g/l, 60 min at T 37°C) *in vitro* – study group 1a (SG1a).

Results. In patients of SG1 with mixed-GVI, more pronounced clinical manifestations of CFS and CD were established than in mono-GVI. An increase in the expression density of all studied receptors on CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁻NG and CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺NG was revealed, indicating the activity of NG with the initiation of cytotoxicity or NETosis, a decrease in phagocytic function. Data on the immunomodulatory effect of GP *in vitro* (SG1a) were obtained: reduction of CD16 receptor expression density in both subsets, CD119 receptor in CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺NG subset, restoration of defective phagocytic function of NG and reduction of excessive NADPH oxidase activity. Data on the immunomodulatory effect of GP *in vitro* (SG1a) were obtained: reduction of CD16 receptor expression density in both subpopulations, CD119 receptor in CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺NG subset, restoration of defective phagocytic function of NG and reduction of excessive NADPH oxidase activity. Data on the immunomodulatory effect of GP *in vitro* (SG1a) were obtained: reduction of CD16 receptor expression density in both subsets, CD119 receptor in CD16⁺IFN α / β RI⁻CD119⁺NG subset, restoration of defective phagocytic function of NG and reduction of excessive NADPH oxidase activity.

Conclusion. The positive immunomodulatory effects of GP in patients with PCS on defectively functioning NG justify the possibility of using GP-based immunotherapy in the treatment of various manifestations of PCS, including in CFS, CD, GVI, which will ensure the adequate functioning of antiviral and regulatory mechanisms of the immune system.

Key words: postcovid syndrome, herpesvirus infections, chronic fatigue syndrome, neutrophil granulocytes, subsets, Imunofan®



Герпетическая инфекция и аллергия как глобальная проблема современной медицины

Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф., О.И. Летяева, д.м.н., проф.,
А.В. Максимова, к.м.н., Е.А. Левкова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Ивановна Летяева, Letyaeva_o.i@rudn.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Максимова А.В., Левкова Е.А. Герпетическая инфекция и аллергия как глобальная проблема современной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-28-24-29

Рассматриваются особенности патогенеза герпетической инфекции у пациентов с аллергопатологией. Показаны роль герпетической инфекции при более тяжелом течении атопического дерматита, в развитии хронического воспалительного процесса, синдрома Стивенса – Джонсона, а также иммунологических дисфункций, ее влияние на течение аллергопатологии.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, аллергия, иммунные дисфункции

Герпесвирусы являются одними из наиболее распространенных причин развития инфекционной патологии человека. Согласно оценкам, 3,7 млрд населения мира в возрасте до 50 лет (67%) инфицированы вирусом простого герпеса 1 (ВПГ1), который является основной причиной развития орального герпеса. Численность носителей вируса простого герпеса 2 (ВПГ2), который является основной причиной возникновения генитального герпеса, среди лиц от 15 до 49 лет оценивается на уровне 491 млн (13%) [1]. Особо следует отметить, что в организме одновременно может циркулировать несколько серотипов вируса и вызывать поражение кожи, слизистых оболочек, центральной нервной системы, периферической нервной системы, эндотелия сосудов, Т-лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, а также интегрироваться в геном клеток хозяина, вызывая серьезную патологию [1, 2].

Не менее актуальной медико-социальной проблемой является неуклонный рост аллергопатологии. Дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов у страдающих атопическими заболеваниями определяет сдвиг в сторону преобладания Th2-иммунного ответа, что сопровождается продукцией соответствующих провоспалительных цитокинов.

При развитии герпетической инфекции у пациента с атопическим заболеванием, инфицированного герпесвирусом, например вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), вырабатывается зна-

чительное количество фактора, ингибирующего продукцию провоспалительных цитокинов. Соответственно, в данном случае развитие герпетической инфекции сопряжено с более высоким риском тяжелого течения основного заболевания как за счет усиления воспалительной реакции, так и за счет возможного развития связанных с вирусной инфекцией осложнений [3–7].

Очевидно, что в патогенезе аллергического заболевания важное место занимает вторичная иммуносупрессия, связанная, в частности, с эффектом негативной активации апоптоза, что ассоциировано с повышенным уровнем растворимой формы мембранной молекулы CD95, в результате чего формируются дефекты механизмов апоптоза. Дисбаланс в системе апоптоза – одна из основных причин слабого иммунного ответа на вирусную инфекцию у пациентов с аллергическими состояниями и, как следствие, ее длительной персистенции в организме [8]. Это обстоятельство может затруднять постановку диагноза и требует более детального лабораторного обследования, значительных трат на медикаментозную терапию. Кроме того, сложный процесс взаимовлияний и взаимодействий инфекционного и аллергического воспаления обуславливает развитие хронического процесса, осложненного и в конечном счете снижение качества жизни пациента [9].

Установлено, что процент инфицированных герпетической инфекцией среди лиц, страдающих



аллергическими заболеваниями, значительно выше, чем в общей популяции [5, 10].

Принято выделять несколько вариантов сочетания инфекционных и аллергических заболеваний. Первый вариант – когда сам инфекционный агент может выступать в качестве причинно-значимого аллергена или неспецифического триггера аллергического заболевания. Классическим примером может служить развитие синдрома Стивенса – Джонсона, формирование определенных видов бронхоспастических реакций на фоне или после перенесенной инфекции, хроническая крапивница [8].

Второй вариант – когда у пациента с гиперергической реакцией возникает неадекватный ответ на внедрение или реактивацию вируса. Согласно данным S. Weidinger и соавт., обострения инфекции, вызванной ВПГ1, достоверно чаще возникали у пациентов с аллергическими заболеваниями и коррелировали с высоким уровнем общего иммуноглобулина E (IgE) и интерлейкина 4 (ИЛ-4) [11].

Герпесвирусная инфекция и атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) – одно из самых распространенных заболеваний. Особенностью течения АтД является частое присоединение вторичной инфекции разной природы: бактериальной, грибковой или вирусной [12–14]. С патогенетической точки зрения кожа пациента с атопическим дерматитом весьма уязвима. Дисфункция кожного барьера обусловлена наличием ксероза, особенностями врожденного и адаптивного иммунитета, постоянной травматизацией вследствие расчесывания [12, 14]. При АтД снижается уровень белков плотных соединений (ТJ), которые отвечают за избирательную проницаемость эпидермиса, контролируя межклеточный поток биологически важных агентов, необходимых для клеточной дифференцировки и синтеза кератина [15–17]. Снижение концентрации ТJ признано важным фактором, способствующим присоединению именно вирусной герпетической инфекции [17].

Следует отметить, что преобладание Th2-иммунного ответа, характерное для АтД, индуцирует продукцию IgE и сопровождается снижением уровня интерферона γ (IFN γ), что способствует снижению противовирусной защиты и длительной персистенции вируса [13, 15]. Предрасположенность к вирусным инфекциям у пациентов с АтД обусловлена нарушением функции плазмоцитоподобных дендритных клеток в коже за счет снижения продукции противовирусных IFN α и IFN β , что приводит к более частому присоединению вирусной инфекции [18].

Для атопичной кожи весьма характерным является снижение продукции клетками дефензинов [19]. Низкий уровень дефензинов не обеспечива-

ет должного ингибирования синтеза вирусных рецепторов. Как следствие, нарушаются синтез нуклеиновых кислот и активация захвата вируса клетками иммунной системы [19, 20].

Герпетиформная экзема Капоши относится к частным случаям инфицирования ВПГ1. Обычно она возникает у больных атопическим дерматитом, экземой, другими дерматозами, при которых имеются повреждения кожи. Герпетическая экзема является крайне тяжелой формой сочетанного течения инфекции простого герпеса и АтД и представляет собой диссеминированную инфекцию вируса простого герпеса, которая осложняет течение хронического дерматита с эрозивно-язвенными поражениями кожи. Встречается преимущественно у детей и подростков. Источником являются больные герпетической инфекцией в стадии обострения. У взрослых заболевание может быть связано с рецидивом герпеса губ или другой клинической формы. Для заболевания характерно внезапное начало (озноб, недомогание, температура тела до 39–40 °С в течение одной – полутора недель), обильная везикулезная сыпь на обширных участках кожного покрова, чаще лице и верхней половине туловища, болезненный регионарный лимфаденит. Высыпания появляются приступообразно в течение двух-трех недель с интервалами в несколько дней. Возможно вовлечение в инфекционный процесс слизистых оболочек полости рта, глотки, трахеи, глаз. При тяжелых формах в патологический процесс могут вовлекаться нервная система, глаза и внутренние органы. Рецидивы герпетиформной экземы Капоши редки, отличаются меньшей продолжительностью и ослабленными клиническими проявлениями [12, 13]. Факторами, определяющими тяжесть ее течения, являются ранний детский возраст (до трех лет), мужской пол, раннее начало АтД и его тяжелое течение, повышение уровня IgE в сыворотке крови и эозинофилия, сенсибилизация к широкой гамме респираторных и пищевых аллергенов, присоединение вторичной бактериальной или грибковой инфекции, длительное лечение топическими ингибиторами кальциневрина и снижение сывороточного уровня витамина D [21–27].

Чаще всего рецидивирующий характер течения герпетической экземы отмечается у пациентов с тяжелым АтД, для которого характерны выраженная воспалительная реакция и ксероз кожи. Рецидивирующая форма инфекции чаще наблюдается в старших возрастных группах и у детей старшего возраста, подростков и взрослых [25].

Вирус Varicella Zoster и атопический дерматит

Вирусные инфекции кожи протекают гораздо тяжелее у детей с атопическим дерматитом. У них отмечаются большая продолжительность заболе-



вания, более длительная лихорадка, более выраженные экзантема и зуд, чем у детей без АтД [28]. Значительно чаще возникают рубцы. В 2014 г. проведенный в США ретроспективный анализ историй болезни детей с диагнозом «ветряная оспа» за период с 2003 по 2010 г. показал, что при АтД значительно выше вероятность не только инфицирования ветряной оспой, но и развития осложнений, таких как целлюлит (21 против 6% в группе детей без atopического анамнеза соответственно), геморрагическая ветряная оспа (14 против 2%), бактериальные осложнения и инфекции мягких тканей (61 против 31%) [28]. Затяжной характер течения и повышенный риск развития осложнений непосредственно связаны с особенностями патофизиологии atopического дерматита. У пациентов с АтД колонизация *Staphylococcus aureus* составляет 95% по сравнению со здоровыми людьми (15–20%) [14, 29–31]. Дисфункция эпидермального барьера способствует облегчению бактериальной колонизации пораженной кожи и появлению клинических признаков патологического процесса [32]. Возможной причиной более тяжелого течения ветряной оспы при АтД считается снижение секреции IgA на поверхности кожи, что усугубляет нарушение барьерных свойств кожи [31–33]. Одним из самых тяжелых проявлений герпесвирусной инфекции, вызванной Varicella Zoster, является синдром Вискотта – Олдрича, при котором наблюдается сочетание тяжелого течения инфекционных заболеваний, экземы и тромбоцитопении.

Вирус Эпштейна – Барр и atopический дерматит

В доступной нам литературе отсутствуют данные, подтверждающие или опровергающие связь инфекционного процесса, ассоциированного с ВЭБ, с непосредственным утяжелением воспалительной реакции кожи. Однако в сравнительных исследованиях показано, что количество серопозитивных по ВЭБ среди детей с atopическим анамнезом достоверно больше, чем среди детей без atopии [34]. Данный феномен объясняется тем, что ВЭБ является своего рода митогеном для В-лимфоцитов, что в свою очередь инициирует гиперпродукцию IgE [35]. Однако исследований, подтверждающих прямую связь ВЭБ-инфекции с усугублением течения АтД, нет.

Цитомегаловирус и atopический дерматит

В клинических статистических исследованиях неоднократно подтверждалось, что внутриутробное влияние цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) на плод повышает риск формирования atopического статуса у новорожденного, что проявляется в ранней манифестации АтД с преобладанием в клинике более агрессивного, тропидного течения [36].

В более ранних исследованиях продемонстрировано, что для детей до шестимесячного возраста с активной репликацией ЦМВ характерна ранняя манифестация АтД [37].

Отмечено, что сочетание острой или реактивация хронической ЦМВ-инфекции сопровождается острой воспалительной реакцией кожи с мокнутием, образованием корок у 50% детей. Выраженные проявления АтД при сочетании с острой ЦМВ-инфекцией на фоне сопутствующей гепатомегалии и симптомов поражения нервной системы выявляются примерно в 80,5% случаев. Однако следует отметить, что в 65,9% случаев сочетание АтД с ЦМВ-инфекцией сопровождается нормальным уровнем в крови общего и специфических IgE [36]. В одном исследовании было показано, что частота инфицированности ЦМВ у пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой статистически выше (87,5 против 52,0% соответственно), при этом значимой связи между активной ЦМВ-инфекцией и тяжестью АтД не выявлено [37].

Крапивница и герпесвирусные инфекции

В доступной нам литературе крайне редко сообщается о доказанной ассоциации между острой или хронической крапивницей и реактивацией герпесвирусной инфекции, что, вероятно, обусловлено трудностями установления причинно-следственной связи между данными патологиями. Тем не менее общие обзорные данные, доказывающие причинно-следственную связь между этими состояниями, уже давно опубликованы [38].

A. Margeri и соавт. в 2013 г. было проведено исследование по выявлению частоты ассоциации острой или хронической крапивницы у детей с герпетической инфекцией [38]. Установлено, что среди детей с диагнозом «острая крапивница» у 24 (65%) имели место сопутствующие герпесвирусные инфекции. В контрольной группе у четырех (11%) детей лабораторно подтверждена герпесвирусная инфекция. Из 24 подтвержденных ассоциаций в десяти случаях была выявлена инфекция, вызванная вирусом человеческого герпеса 6, в восьми – ЦМВ, в пяти – ВЭБ, в одном случае – ВПГ1.

Авторы пришли к выводу, что острая герпесвирусная инфекция, а также реактивация латентной инфекции могут быть причиной развития острых крапивниц у детей.

В 2010 г. индийскими учеными описан случай изолированной рецидивирующей крапивницы в правой половине лица, обострения которой наблюдались практически синхронно с обострением правостороннего лабиального герпеса [39]. В доступной литературе также описаны два случая сочетания острой крапивницы с инфекцией, вызванной ВПГ2 и протекавшей с высыпаниями



в области гениталий. Регресс уртикарий происходил на фоне специфической противовирусной терапии и совпадал по времени с купированием симптомов генитального герпеса [40].

Приведенные факты свидетельствуют о том, что герпесвирусы могут быть потенциальными триггерами, инициирующими острую и хроническую крапивницу.

Бронхиальная астма и инфекции, вызванные герпесвирусами

Проблема вирус-индуцированной бронхиальной астмы (БА) является весьма актуальной. Установлено, что практически 78% всех обострений бронхиальной астмы у детей обусловлено острыми респираторными вирусными инфекциями. Это связано с генетическими особенностями, детерминирующими восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям, а также дисфункцией врожденного и адаптивного иммунитета в ответе на вирусную инфекцию. В частности, наблюдается дефицит продукции эпителиальными клетками антивирусных интерферонов – IFN α и IFN β . У пациентов с бронхиальной астмой синтез эпителиальными клетками IFN β в 2,5 раза меньше, чем у здоровых лиц. Нарушена также выработка IFN λ [41].

Среди вирусных инфекций, наиболее часто ассоциированных с бронхообструктивным синдромом у детей и дальнейшим развитием БА, первое место занимают инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом [42]. Роль герпесвирусной инфекции в детекции и поддержании гиперреактивности бронхиального дерева у детей изучена недостаточно, однако, учитывая высокую распространенность герпетической инфекции, нельзя исключить потенцированное влияние вирусов герпеса на формирование гиперреактивности бронхиального дерева и индукцию обострения уже имеющегося заболевания.

Достаточно высокий уровень серопозитивности к вирусам герпеса свидетельствует не только об их латентном персистировании, длительном воздействии на иммунную систему, что неизбежно приводит к утяжелению хронического воспалительного процесса в бронхах, формированию иммуносупрессии у пациентов с атопической БА и склонности их к частым респираторным инфекциям [3, 9, 10].

Установлено, что у 88% больных БА выявляются IgG-антитела к ЦМВ, ВПГ и ВЭБ в высоких титрах (1:800–1:2000) по сравнению со здоровыми лицами (1:200–1:400), при этом их уровень выше при тяжелых формах патологии. Отмечается прямая корреляция между уровнями IgG-антител к герпесвирусам и IgE-аутоантител к коллагенам III и VI типов, миозину, эластину и уровнями ИЛ-4 и общего IgE, что непосредственно подтвержда-

ет вклад хронических форм герпесвирусной инфекции в поддержание как IgE-опосредованного иммунного воспаления, так и аутореактивности у больных БА [43].

В последнее время появились сообщения о диссеминированном опоясывающем лишае (опоясывающий герпес) у пациентов, страдающих тяжелой БА и получающих биологическую терапию, в частности моноклональные антитела к ИЛ-5 (бенрализумаб). Ранее в клинических исследованиях сообщалось о повышенной частоте встречаемости опоясывающего герпеса у пациентов с тяжелой БА, получающих меполизумаб. Таким образом, использование антител к ИЛ-5 в лечении БА может быть сопряжено с повышенным риском прорывной инфекции, вызванной вирусом Varicella Zoster [44].

Аллергический ринит и герпесвирусные инфекции

В ряде публикаций подтверждается высокая степень корреляции между аллергическим ринитом и герпетической инфекцией [45]. Так, установлено, что у пациентов с аллергическим ринитом герпесвирусы, обладающие тропностью к слизистым оболочкам верхних дыхательных путей, в значительной степени ассоциируются с измененным атопическим статусом и угрозой местному (мукозальному) иммунитету слизистых оболочек верхних дыхательных путей [2, 46].

Пациенты, страдающие аллергическим ринитом, более подвержены инфекционным заболеваниям за счет активации Th2-зависимого иммунного ответа, снижения активности Т-регуляторных клеток, изменения цитокинового профиля, снижения продукции IFN I и II типов и нарушения выработки секреторного IgA. Данные нарушения в работе мукозального иммунитета слизистых оболочек респираторного тракта формируют дефекты барьерных свойств слизистой оболочки носа, а сопутствующая герпетическая инфекция приводит к усилению аллергического воспаления слизистой оболочки носа [47]. В ряде работ описаны фенотип вирус-ассоциированного аллергического ринита (аллергический ринит + герпесвирусная инфекция), его цитокиновый профиль, особенности клиники и лечебно-диагностические стратегии [3, 46].

Заключение

Несмотря на постоянное пополнение данных о механизмах иммунного ответа на герпесвирусную инфекцию, остается много противоречивых мнений о регуляции врожденного и приобретенного иммунитета в условиях хронической вирусной нагрузки. Однако очевидно, что герпесвирусы могут не только инициировать развитие аллергических заболеваний, но и вносить свой вклад в патогенез уже сложившегося забо-



левания, что требует коррекции лечебных мероприятий.

Дальнейшее исследование ассоциации аллергической патологии и герпетической инфекции

позволит разработать объективные критерии оценки рисков развития тяжелого течения аллергического заболевания и современных подходов к патогенетической терапии. 🍌

Литература

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>. Дата обращения: 20.07.2023.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит, 2013.
3. Татаурщикова Н.С. Особенности аллергического воспаления в оценке фенотипов аллергического ринита. Фарматека. 2018; 51: 12–15.
4. Дольникова О.А., Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2020; 1: 71–77.
5. Von Hertzen L.C. Puzzling associations between childhood infections and the later occurrence of asthma and atopy. *Ann. Acad. Med.* 2000; 32 (6): 397–400.
6. 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.
7. Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшин О.Р. Генитальный герпес: долгосрочные подходы к терапии «пожизненной инфекции». Клиническая дерматология и венерология. 2013; 11 (6): 61–66.
8. Мокроносова М.А., Мац А.Н. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали. Астма и аллергия. 2015; 4: 9–12.
9. Булгакова В.А. Персистенция вирусной инфекции при atopической бронхиальной астме у детей. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 11–16.
10. Симонян Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний. Пульмонология. 2014; 2: 105–108.
11. Cabanillas B., Weighardt H., Izquierdo E., et al. IgE reactivity against herpes simplex virus 1 in patients with atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. *Allergy*. 2020; 75 (1): 226–229.
12. Вахитов Х.М., Махмутова А.Г., Зиятдинова Л.М., Пospelов М.С. Герпетиформная экзема Капоши у ребенка первого года жизни. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (3): 426–430.
13. Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63 (6): 15–22.
14. Летяева О.И. Роль инфекционных агентов в патогенезе дерматозов у детей и подростков. Детские инфекции. 2020; 19 (3): 58–64.
15. Zaniboni M.C., Samorano L.P., Orfali R.L., Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An. Bras. Dermatol.* 2016; 91 (4): 472–478.
16. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet (Lond. Engl.)*. 2016; 387 (10023): 1109–1122.
17. O'Neill C.A., Garrod D. Tight junction proteins and the epidermis. *Exp. Dermatol.* 2011; 20 (2): 88–91.
18. Leung D.Y., Gao P.S., Grigoryev D.N., et al. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN-gamma response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (4): 965–973.e5.
19. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (2): 261–266.
20. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (15): 1151–1160.
21. Kim K., Kang J., Won Kim S., Sung M. Relationship between the presence of eczema herpeticum and the significance of clinical and laboratory tests in Korean children with atopic dermatitis. *Iran J. Pediatr.* 2016; 26 (4): e4683.
22. Hsu D.Y., Shinkai K., Silverberg J.I. Analysis of a Nationwide Cohort. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138 (2): 265–272.
23. Frisch S., Siegfried E.C. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr. Dermatol.* 2011; 28 (1): 46–52.
24. Beck L.A., Boguniewicz M., Hata T., et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (2): 260–269.
25. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения экземы Капоши у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2016; 1: 64–65.
26. Bin L., Kim B.E., Brauweiler A., et al. Staphylococcus aureus alpha-toxin modulates skin host response to viral infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (3): 683–691.
27. Lubbe J., Pournaras C.C., Saurat J.H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology*. 2000; 201 (3): 249–251.



28. Ludman S., Du Toit G. Increased complications with atopic dermatitis and varicella-zoster virus. *Curr. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 27 (2): 108–111.
29. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Русанова А.С. Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6 (2): 72–78.
30. Ellis S.R., Nguyen M., Vaughn A.R., et al. The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions. *Microorganisms.* 2019; 7 (11): 550.
31. Калюжин О.В. Персистирующее субклиническое воспаление в коже как фактор риска обострений атопического дерматита. *Российский аллергологический журнал.* 2017; 14 (4–5): 108–119.
32. Gonzalez T., Biagini Myers J.M., Herr A.B., et al. Staphylococcal biofilms in atopic dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (12): 81.
33. Заславский Д.В., Барина А.Н. Микробиом кожи при атопическом дерматите и особенности различных средств базисного ухода за кожей. *Медицинский совет.* 2018; 2: 170–176.
34. Коломиец Н.Д., Романова О.Н., Кастюкевич Л.И. и др. Особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, у детей. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2022; 10 (3): 358–368.
35. Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н. и др. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65 (1): 37–44.
36. Турти Т., Яцык Г., Намазова-Баранова Л. Роль внутриутробных вирусных инфекций в формировании атопического статуса у новорожденных детей. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (6): 52–55.
37. Козлова С.Н., Иванова Л.В. Клинико-иммунологические особенности течения атопического дерматита, ассоциированного с ЦМВ-инфекцией, и микроэлементный состав крови детей раннего возраста // Пути повышения эффективности медицинской помощи детям. Вопросы современной педиатрии. *Материалы X Съезда педиатров России.* М., 2005.
38. Mareri A., Adler S.P., Nigro G. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e85378.
39. Arias-Santiago S.A., Almazan-Fernandez F.M., Burkhardt-Perez P., Naranjo-Sintes R. Cold urticaria associated with Epstein-Barr virus mononucleosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100 (5): 435–436.
40. Zawar V., Godse K., Sankalecha S. Chronic urticaria associated with recurrent genital herpes simplex infection and success of antiviral therapy: a report of two cases. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14: e514–e517.
41. Царев С.В. Вирус-индуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 20: 26–30.
42. Бережанский П.В., Татаурщикова Н.С., Федоскова Т.Г. и др. Роль молекул адгезии L-SELECTIN и ICAM-1 у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология.* 2022; 24 (3): 519–526.
43. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б. Вирусы семейства Herpesviridae и аутореактивность у больных бронхиальной астмой. *Российский иммунологический журнал.* 2019; 22 (2-1): 320–322.
44. Mishra A.K., Sahu K.K., James A. Disseminated herpes zoster following treatment with benralizumab. *Clin. Respir. J.* 2019; 13 (3): 189–191.
45. Igde M., Igde F.A., Yazici Z. Herpes simplex type I infection and atopy association in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 8 (3): 149–154.
46. Татаурщикова Н.С., Сидорович И.Г. Новое в локальной иммунотерапии аллергического риносинусита – интраназальная аэрозольная терапия раствором циклоферона. *Вестник отоларингологии.* 2012; 2: 49–52.
47. Царев С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние. *РМЖ.* 2016; 12: 800–803.

Herpes Infection and Allergy as a Global Problem of Modern Medicine

N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof., O.I. Letyayeva, MD, PhD, Prof., A.V. Maksimova, PhD, E.A. Levkova, MD, PhD, Prof.

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Olga I. Letyayeva, Letyayeva_o.i@rudn.ru

Discusses the features of the pathogenesis of herpes infection in patients with allergic pathology. The role of herpes infection in a more severe course of atopic dermatitis, in the development of a chronic inflammatory process, the development of Stevens – Johnson syndrome, immunological dysfunctions and the impact on the course of allergic pathology is shown.

Key words: *herpes virus infection, allergy, immune dysfunctions*



¹ Самарский
государственный
медицинский
университет

² Самарская
областная детская
клиническая больница
им. Н.Н. Ивановой

Парадоксы иммунного ответа при ожирении

Н.Б. Мигачева, д.м.н.¹, О.В. Скворцова^{1,2}, Т.И. Каганова, д.м.н., проф.¹,
А.С. Гинзбург¹

Адрес для переписки: Наталья Бегиевна Мигачева, nbmigacheva@gmail.com

Для цитирования: Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Каганова Т.И., Гинзбург А.С. Парадоксы иммунного ответа при ожирении. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 30–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-28-30-36

Ожирение ассоциировано с метаболическими нарушениями, вызывающими дисфункцию различных тканей и развитие метаболического синдрома, патологической инсулинорезистентности и хронических неинфекционных заболеваний (сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, неалкогольной жировой болезни печени). В последние десятилетия накопилось достаточное количество данных о том, что на фоне формирования аномальной метаболической среды ожирение приводит к парадоксальному изменению иммунного реагирования. При этом, с одной стороны, у пациентов с ожирением происходит активация иммунного ответа с формированием хронического системного воспаления, с другой – снижение защиты от инфекционных заболеваний, неопластических процессов, развитие аллергии, нейродегенеративных процессов и аутоиммунитета. Целью настоящего обзора стал анализ современной научной литературы и обобщение сведений о механизмах возможной связи нарушений иммунного ответа и ожирения, а также о роли этих изменений в развитии различных заболеваний и патологических состояний.

Ключевые слова: ожирение, иммунитет, иммунный ответ, воспаление

Введение

Ожирение, обычно связанное с дисбалансом потребления и расходом энергии, было определено Всемирной организацией здравоохранения как эпидемия в 1997 г. и в настоящее время получило широчайшее распространение среди всех возрастных групп как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. На сегодняшний день более трети взрослых в мире страдают ожирением [2]. Количество детей и подростков с избыточной массой тела в 2016 г. по сравнению с 1975 г. увеличилось на 213 млн [3]. Однако глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой ожирение является не только из-за высокой распространенности, но и из-за повышенного риска развития осложнений и хронических заболеваний [4].

Известно, что у лиц с ожирением часто имеют место проявления метаболического синдрома, в частности патологической инсулинорезистентности, и они подвержены большему риску развития связанных с ним хронических неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени [5]. Кроме того, на фоне формирования ано-

мальной метаболической среды ожирение приводит к парадоксальному изменению иммунного ответа, первоначально в форме хронического вялотекущего системного воспаления, так называемого метавоспаления, с последующим риском развития иммунной дисфункции [6].

В свою очередь клетки иммунной системы играют важную роль в патогенезе хронических заболеваний, связанных с ожирением и метаболическим синдромом, о чем свидетельствует активация и дисфункция лейкоцитов в метаболических тканях и органах, таких как жировая ткань, печень, поджелудочная железа, сердце и сосуды. Т2-иммунитет, участие макрофагов в обмене железа, адаптивная иммунологическая память и эпигенетическая регуляция иммунитета играют важную роль в системном метаболизме и метаболической функции [2]. Кроме того, результаты множества современных исследований демонстрируют существенное влияние параметров ожирения и метаболического синдрома на противоопухолевый иммунитет и, следовательно, защиту от патогенов, включая нарушение целостности лимфоидной ткани, изменение в развитии, фенотипе и активности лейкоцитов, координацию врожденных



и адаптивных иммунных реакций. Так, в последние годы многие исследователи рассматривают ожирение в качестве независимого фактора риска развития и тяжелого течения вирусных инфекций, в том числе COVID-19 [7], многих видов рака, в первую очередь рака печени и поджелудочной железы [8], активно ведут дискуссию о связи ожирения и аллергических заболеваний [9], нейродегенеративных процессов [10], а также об участии иммунных нарушений при ожирении в срыве иммунологической толерантности и развитии аутоиммунных болезней [11].

С учетом того что иммуносупрессия на фоне ожирения возникает из-за нарушений липидного обмена и метаболического перепрограммирования, понимание этих механизмов на фоне успехов современной иммунотерапии и иммунофармакологии может стать основой потенциальной терапевтической стратегии различных заболеваний, в основе развития которых лежат метаболические нарушения [12].

Целью настоящего обзора является анализ современной научной литературы и обобщение сведений о механизмах возможной взаимосвязи нарушений иммунного ответа с ожирением, а также о роли этих изменений в развитии различных заболеваний и патологических состояний.

Хроническое воспаление при ожирении

В течение последних десятилетий внимание ученых, занимающихся вопросами ожирения, активно привлекают проблемы иммунометаболизма – динамических взаимоотношений между иммунитетом и метаболическими процессами. Наиболее изученным аспектом в этом отношении является феномен хронического неспецифического воспаления при ожирении, получивший название метавоспаления [13].

С одной стороны, гипертрофия адипоцитов при избыточном накоплении жировой ткани приводит к секреции большого количества различных веществ, ассоциированных с инсулинорезистентностью и принимающих непосредственное участие в развитии хронического воспаления (лептин, резистин, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, ингибитор активатора плазминогена 1, компоненты ренин-ангиотензиновой системы и др.). Показано, что ИЛ-6 усиливает образование С-реактивного белка (СРБ), а лептин, один из главных гормонов жировой ткани, обеспечивающий регуляцию энергетических, метаболических и нейроэндокринных процессов, обладает свойствами провоспалительного цитокина. Избыточная секреция этих медиаторов приводит к активации лимфоцитов, усилению пролиферации и дифференцировки гранулоцитов [14]. При этом уровень адипонектина – гормона с регуляторной и противовоспалительной активностью – с увеличением веса снижается, что является фактором, поддерживающим развитие и течение хронического неспецифического воспаления [15]. С другой стороны, высвобождающиеся при гипертрофии адипоцитов хемоаттрактантные протеины способствуют привлечению в жировую

ткань и накоплению в ней большого количества клеточных элементов, в первую очередь моноцитов и макрофагов, что также является важным патогенетическим звеном хронического воспалительного процесса. Классически активируемые М1-макрофаги экспрессируют CD11c и вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста 10, ФНО- α и др.), что обуславливает изменение иммунного ответа – активацию Т- и В-лимфоцитов, соотношения провоспалительных и противовоспалительных Т-клеток [16].

Важно отметить, что хроническое воспаление на фоне ожирения не рассматривается в качестве самостоятельного диагноза и не имеет четких диагностических критериев. Тем не менее такое воспаление обладает рядом специфических характеристик: оно является метаболическим, так как индуцируется преимущественно нутриентами и поражает метаболические ткани, ассоциировано с умеренной гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов, поэтому часто характеризуется как латентное (подострое, низкоуровневое). Кроме того, длительное вялотекущее воспаление приводит к изменению структуры метаболических тканей, связанному с ее инфильтрацией иммунными клетками. Наконец, воспаление на фоне ожирения является хроническим и не имеет спонтанного разрешения, поскольку воспалительные реакции в жировой ткани и иммунной системе взаимосвязаны и поддерживают друг друга [13]. Результаты недавних исследований демонстрируют, что хроническое воспаление на фоне ожирения может формироваться и в детском возрасте, а также быть ранним предиктором развития метаболического синдрома [17].

Таким образом, патологическая прибавка в весе у пациентов с ожирением способствует формированию хронического воспалительного процесса, триггерами которого являются клеточная гипоксия, механический стресс адипоцитов, а также избыточное содержание свободных жирных кислот и липополисахаридов. Следствием метавоспаления является грубое ремоделирование жировой ткани с формированием участков фиброза, избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса и нарушением работы внутренних органов, что в последующем становится основной причиной развития хронических неинфекционных заболеваний.

Влияние ожирения на функции иммунной системы

Иммунная система человека реализует свои функции двумя основными путями: через механизмы врожденного иммунитета, представляющего первую линию защиты в ответ на повреждение или проникновение патогена, а также через механизмы адаптивного иммунного ответа, обеспечивающего формирование иммуннологической памяти после первичного контакта с антигеном. Эти механизмы функционируют в тесном взаимодействии друг с другом, и лишь сложная координация врожденных и адаптивных иммунных реакций (от надлежащей инициации активации до



своевременного разрешения воспалительного процесса) обеспечивает эффективную работу иммунной системы [18]. В условиях метаболических нарушений на фоне ожирения возникает дисфункция иммунного ответа, связанная с изменением архитектуры и целостности лимфоидной ткани, сдвигами в популяциях лейкоцитов и формировании воспалительного фенотипа, а также сопровождающаяся нарушением защиты от патогенов [2].

Архитектура и функция лимфоидной ткани

Физиологическая дисфункция, связанная с патологической прибавкой веса, приводит к эктопическому накоплению липидов в нежировых тканях, в том числе в тканях иммунной системы – в костном мозге и тимусе [19]. С учетом критической необходимости в целостности архитектуры иммунной ткани для образования и созревания иммунокомпетентных клеток увеличение содержания жира в первичных лимфоидных органах не может не сказаться на функциональной активности иммунной системы. Так, в исследованиях на анималистических моделях продемонстрировано, что ожирение приводит к изменению распределения популяций лейкоцитов в лимфоидной ткани, активности лимфоцитов и общей иммунной защиты, а диета с высоким содержанием жиров увеличивает экспрессию воспалительного гена мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и изменяет соотношение предшественников лейкоцитов в сторону уменьшения лимфоидных [20]. Интересно, что содержание жира в костном мозге может коррелировать с различными параметрами, характерными для ожирения и метаболического синдрома. Например, в одном из исследований у пациентов с ожирением выявлена прямая корреляция спинномозгового жира с сывороточными триглицеридами и обратная – с уровнем плазматического холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [21]. Аналогичные изменения лимфоидной ткани наблюдаются при ожирении и в тимусе.

Стоит отметить, что накопление жировой ткани в лимфоидных органах не новое явление. Как известно, этот процесс происходит при физиологическом старении организма. Однако такие изменения отрицательно сказываются на иммунитете пожилых людей [22]. При этом ограничение калорийности рациона препятствует этому процессу и сопровождается более высокими показателями иммунитета и увеличением продолжительности жизни экспериментальных животных [23]. Следовательно, ожирение способствует преждевременному старению иммунной системы.

Активация лейкоцитов и координация иммунного ответа

Еще одним важным элементом, нарушающим иммунную функцию при ожирении, является взаимодействие лейкоцитов с системными маркерами хронического воспаления, инсулинорезистентности и метаболического синдрома. В исследованиях выявлена возрастающая роль в модуляции иммунитета ЛПВП, поскольку он обладает различными противо-

воспалительными и иммунорегуляторными свойствами [24]. Кроме того, ЛПВП может выступать в роли акцептора лейкоцитарного холестерина через АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 и G1, способный оказывать влияние на активность и пролиферативную способность лейкоцитов. Низкий уровень ЛПВП в плазме также обуславливает избыточное накопление клеточного холестерина, приводя к усилению реакции на пролиферативные сигналы, в то время как повышенные уровни ЛПВП могут подавлять пролиферацию костномозговых гемопоэтических клеток и миелоидных предшественников [25].

Профили лейкоцитов в периферической крови и жировой ткани

Помимо влияния на тканевую архитектуру иммунной системы и развитие лейкоцитов ожирение приводит к изменению распределения субпопуляций лейкоцитов, их воспалительных фенотипов и даже общего числа лейкоцитов [19]. Повышение их количества может использоваться в качестве маркера воспаления и активации лейкоцитов. Так, согласно японским критериям, повышенное количество лейкоцитов у пациентов с ожирением служит положительным предиктором развития метаболического синдрома [2]. При этом долгосрочная умеренная потеря веса приводит к снижению количества лейкоцитов и маркеров воспаления в сыворотке крови, в частности ИЛ-1 и ИЛ-6 [26]. В одном из исследований метаболизма, образа жизни и питания в когорте почти из 25 тыс. здоровых молодых мужчин количество лейкоцитов оказалось независимым фактором риска развития сахарного диабета 2 типа с увеличением заболеваемости на 7,6% на каждые 1000 клеток/мм³ [27].

Ожирение приводит к изменению соотношения субпопуляций лейкоцитов, что имеет последствия как в отношении прогрессирования хронических заболеваний, так и в отношении нарушения иммунных реакций. Так, макрофаги, рекрутированные в жировую ткань в дебюте ожирения, являются крайне провоспалительными, классически активированными M1-клетками. Напротив, резидентные макрофаги в тощей жировой ткани обычно являются альтернативно активированными, противовоспалительными M2-макрофагами [28]. В жировой ткани при ожирении также обнаруживается повышенная T-клеточная инфильтрация, и некоторые работы свидетельствуют о том, что эти лимфоциты могут активироваться в ответ на уникальные антигены, образующиеся при высоком содержании жиров в рационе. Кроме того, в этой ткани определяется более высокий уровень провоспалительных TH1-клеток при сниженном количестве противовоспалительных регуляторных T-клеток, что обуславливает более выраженные нарушения чувствительности к инсулину [29].

У пациентов с ожирением на фоне хронического воспалительного процесса в жировой ткани лейкоциты крови часто находятся в исходно активированном провоспалительном состоянии. Периферические



моноклеары демонстрируют более высокую активацию ядерного фактора κB (NF- κB), а также повышенный уровень мРНК по сравнению со здоровыми лицами [30]. У пациентов с избыточной массой тела также выявляется повышенная экспрессия генов-мишеней NF- κB , таких как фактор ингибирования миграции, ИЛ-6, ФНО- α и матриксная металлопротеиназа 9. Показано, что у лиц с патологическим ожирением в периферической крови уровень CD4^+ Т-клеток вдвое выше, чем у лиц с нормальным весом, при этом повышено количество ТН2- и Трег-клеток, а общее количество CD4^+ Т-лимфоцитов положительно коррелирует с уровнем инсулина натощак, ИЛ-7 и хемокинами [31]. В отличие от предыдущих результатов полученные результаты демонстрируют противовоспалительную направленность иммунного ответа у пациентов с патологическим ожирением, что может свидетельствовать о различных путях активации иммунного ответа в зависимости от степени ожирения и требует дополнительного изучения.

Роль инсулина и инсулинорезистентности в регуляции иммунного ответа

Дополнительными параметрами, ассоциированными с метаболическим синдромом и оказывающими иммуномодулирующее воздействие, являются повышенный уровень глюкозы в крови и инсулинорезистентность.

Инсулин – жизненно важный гормон, контролирующей усвоение глюкозы, необходимой для реализации всех клеточных процессов, в том числе для обеспечения метаболических потребностей и функций клеток иммунной системы.

Рецепторы связывания инсулина, включая рецептор инсулина (InsR) и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R), экспрессируются на поверхности клеток как врожденного (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры (NK) и дендритные клетки), так и адаптивного (Т- и В-лимфоциты) иммунитета на различных стадиях активации [32]. В то время как покоящиеся Т-клетки имеют низкие энергетические потребности, активация Т-лимфоцитов приводит к усилению экспрессии инсулинового рецептора и потреблению глюкозы переносчиком глюкозы 1 типа.

Связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами способствует поглощению глюкозы, ее накоплению в виде гликогена и липидов, а также его биосинтетическому использованию. Важно отметить, что передача сигналов от InsR/IGF-1R клеткам-мишеням представляет собой сложный молекулярный и биохимический процесс, в который вовлечено множество клеток и биологически активных медиаторов, обеспечивающих метаболические реакции. В то же время эти сигнальные каскады контролируют различные эпигенетические и иммунные функции (экспрессию паттерн-распознающего рецептора, аутофагию) и метаболические программы в иммунных клетках (гликолиз, пентозофосфатный путь, окислительное фосфо-

рирование и глутаминолиз) [33]. А поскольку на эти процессы влияет множество факторов, в частности доступность питательных веществ, ростовые факторы и сигналы стресса, их потенцирование инсулиновой сигнализацией служит для соединения энергетических потребностей с функцией иммунных клеток, лежащего в основе всего иммунометаболизма [34].

В настоящее время хорошо описаны механизмы влияния инсулина на клетки врожденного иммунитета. Так, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что воздействие инсулина на мышинные макрофаги и человеческие моноциты потенцирует провоспалительную липополисахаридами продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α), и это подтверждает необходимость сигналов инсулина для провоспалительной поляризации иммунного ответа [35, 36]. Активация инсулинового рецептора приводит к усилению функции нейтрофилов (продукция цитокинов, хемотаксис и дегрануляция) и задержке их апоптоза, играет важную роль в созревании и активации дендритных клеток, а также в созревании, активации и формировании цитотоксичности NK-клеток, что положительно сказывается на распознавании инфекционных патогенов и реализации противоинфекционной защиты [32].

Не менее значимое воздействие оказывает инсулин и активация его рецепторов на клетки адаптивного иммунитета, в первую очередь на Т-лимфоциты. Добавление инсулина к культивируемым *in vitro* Т-клеткам способствовало увеличению продукции ИЛ-2 и хемотаксической активности, что сопровождалось повышенным усвоением питательных веществ и гликолитическим перепрограммированием, необходимым для оптимального функционирования Т-эффекторов. Напротив, Т-клетки, лишенные экспрессии инсулинового рецептора, демонстрировали нарушенный гликолитический и митохондриальный метаболизм, а также снижение продукции интерферона γ [37]. В исследованиях продемонстрирована как противовоспалительная (способность регулировать дифференцировку Th17/Treg), так и провоспалительная (поляризация наивных CD4^+ Т-клеток в сторону Th17) роль инсулина в зависимости от стадии дифференцировки наивных Т-клеток, на которой воспринимаются сигналы IGF-1, его типа и количества лигандов, а также от субпопуляций предварительно активированных/дифференцированных Т-клеток [38].

Таким образом, инсулин играет решающую роль в регуляции как врожденных, так и адаптивных функций иммунных клеток за счет тонкой настройки их внутреннего метаболического программирования. Однако наличие инсулинорезистентности на фоне метаболического синдрома подавляет передачу сигналов инсулина, что приводит к недостаточной активации Т-клеток в ответ на патоген [39]. Более того, поскольку на поверхности иммуокомпетентных клеток представлен рецептор к инсулину, который в исследованиях доказал способность усиливать



противовоспалительную дифференцировку ТН2-лимфоцитов, формирующаяся при ожирении инсулинорезистентность может ингибировать опосредованное Т-клетками разрешение воспаления. И напротив, избыточное потребление глюкозы может приводить к развитию гиперактивного иммунного ответа, характерного для онкологических и аутоиммунных заболеваний [32]. Следовательно, изменение регуляции передачи сигналов инсулина при ожирении в условиях инсулинорезистентности нарушает реализацию адекватного иммунного ответа и может принимать участие в развитии различных иммуно-опосредованных патологических состояний.

Влияние ожирения на иммунитет и защиту от патогенов

Одним из главных парадоксов иммунного реагирования при ожирении является то, что, несмотря на повышенное количество и высокую активность лейкоцитов, ожирение сопровождается нарушением функций иммунной защиты, в первую очередь противoinфекционной и противоопухолевой. Ранее мы рассмотрели иммунные механизмы, лежащие в основе нарушения Т-клеточного надзора, снижения тимопоэза, изменения соотношения популяций иммунокомпетентных клеток и ограничение разнообразия рецепторов Т-клеток.

Одним из первых подтверждений клинического значения иммунной дисфункции при ожирении стали опыты на животных, в которых у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, и у мышей с морбидным ожирением отмечалось увеличение смертности в ответ на индуцированный *Staphylococcus aureus* сепсис [40]. Последующие эпидемиологические исследования подтвердили, что люди с ожирением подвержены большему риску внутрибольничных инфекций, особенно после оперативных вмешательств [41]. Доказано, что ожирение является фактором риска тяжелого течения и смерти от гриппа. При этом пациенты с ожирением вырабатывают антитела после перенесенной инфекции или вакцинации, однако уровень их повторного заражения вдвое выше, чем в группе лиц со здоровым весом, что связано с более узким спектром и низким титром вырабатываемых нейтрализующих антител [42].

Похожая картина складывается и в отношении новой коронавирусной инфекции, вызвавшей глобальную пандемию. Установлено, что наличие ожирения у пациентов с COVID-19 является фактором риска тяжелого течения острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, госпитализации и смерти [7]. Более того, эффективность вакцинации против COVID-19 у лиц с ожирением оказалась значительно ниже, чем у лиц с нормальной массой тела. Так, в одном из крупных исследований, проведенном в Шотландии и включавшем 3,6 млн человек, было продемонстрировано, что вакцинированные с тяжелым ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м²) на 76% чаще подвергались риску госпитализации или

смерти от COVID-19 (скорректированное соотношение 1,76 при 95%-ном доверительном интервале 1,60–1,94). Из них 55% имели не поддающиеся определению титры нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 через шесть месяцев после второй дозы вакцины по сравнению с 12% лиц с нормальным ИМТ (p=0,0003). Результаты исследования свидетельствуют не только о нарушении формирования поствакцинального гуморального иммунитета у лиц с ожирением, но и о его ускоренном ослаблении, что может иметь значение при решении вопроса о вакцинации [43].

Кроме того, серьезной медицинской и социальной проблемой становится ассоциация ожирения с повышенным риском развития различных видов рака, более того – с худшим прогнозом заболевания, повышенным риском метастазирования, рецидивов и смерти [44]. В качестве основных причин такой взаимосвязи рассматривают иммунометаболические аспекты ожирения, в частности влияние лептина на противоопухолевый иммунитет [6, 44], обусловленную ожирением инволюцию тимуса, приводящую к снижению иммунологического надзора [45], и формирование индуцированного ожирением иммунного микроокружения опухоли с развитием первичного злокачественного новообразования [12].

Нарушение липидного метаболизма на фоне избыточной массы тела, аномальная экспрессия генов не только влияют на развитие и течение опухолевого процесса, но также способствуют формированию резистентности к противораковой терапии. Иммунотерапия опухолей, направленная на стимулирование противоопухолевого иммунного ответа, значительно улучшила результаты лечения пациентов с различными новообразованиями. Однако перепрограммирование метаболизма липидов в опухолевых или иммунных клетках, проникающих в микроокружение опухоли, может влиять на противоопухолевый иммунитет и индуцировать уклонение опухолевых клеток от иммунной защиты [46]. В то же время описан парадоксальный положительный эффект ожирения при применении checkpoint-ингибиторов в терапии злокачественных новообразований, в частности при раке молочной железы, механизмы которого в настоящее время активно изучаются [47].

Таким образом, описанные механизмы нарушения иммунометаболизма при ожирении имеют реальное выражение в развитии у пациентов различных патологических состояний, обусловленных формированием иммунной дисфункции.

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что иммунологические и метаболические механизмы неразрывно связаны. Ожирение является не только ключевым фактором риска развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности и метавоспаления, но и фактором снижения иммунологической защиты против инфекционных патогенов, опухолевой агрессии, а также против развития раз-



личных патологических состояний, связанных с нарушением иммунных функций.

Несмотря на результаты многочисленных исследований, не все механизмы этих связей до конца изучены. Необходимо проведение фундаментальных научных исследований, которые помогут понять, какие именно аспекты иммунитета нарушены у лиц с ожирением, какие факторы способствуют снижению иммунной защиты, наконец, на какие метаболические пути и средства контроля следует ориентироваться, чтобы улучшить течение воспалительных заболеваний, связанных с ожирением, без ослабления иммунитета хозяина против инфекционных патогенов и опухолевых клеток [48]. Кроме того, требуется особое вни-

мание к способам борьбы с инфекцией в этой группе риска, учитывая, что пациенты с ожирением могут не развивать оптимального ответа на противомикробные препараты, вакцинацию и иммунотерапию. Серьезные надежды возлагаются на исследования, связанные с иммунометаболизмом, с точки зрения возможностей разработки лечебного образа жизни, диетических вмешательств и фармацевтических методов терапии.

Ожирением страдают миллионы людей во всем мире, и более глубокое понимание ассоциированных с ним физиологических нарушений является ключевой задачей общественного здравоохранения, а значит, целью новых научных исследований. 🍌

Литература

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. *Lancet*. 2016; 387 (10026): 1377–1396.
2. Andersen C.J., Murphy K.E., Fernandez M.L. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv. Nutr.* 2016; 7 (1): 66–75.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2627–2642.
4. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 6 (134): 73–79.
5. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (1): 48–55.
6. Cable J., Rathmell J.C., Pearce E.L., et al. Immunometabolism at the crossroads of obesity and cancer—a Keystone Symposia report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2023; 1523 (1): 38–50.
7. Jaisinghani P., Kumar R. Obesity and Viral Infections. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2023; 52 (2): 393–402.
8. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (17): 1625–1638.
9. Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Михайлова Е.Г., Ракчеева Д.А. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 17–26.
10. Alexaki V.I. The impact of obesity on microglial function: immune, metabolic and endocrine perspectives. *Cells*. 2021; 10 (7): 1584.
11. Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science*. 2023; 379 (6639): 1298–1300.
12. Yang J., He J., Feng Y., Xiang M. Obesity contributes to hepatocellular carcinoma development via immunosuppressive microenvironment remodeling. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1166440.
13. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16 (4): 3–17.
14. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 415–445.
15. Gao M., Cui D., Xie J. The role of adiponectin for immune cell function in metabolic diseases. *Diabetes Obes. Metab.* 2023.
16. McLaughlin T., Ackerman S.E., Shen L., Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (1): 5–13.
17. Nicoară D.M., Munteanu A.I., Scutca A.C., et al. Assessing the relationship between systemic immune-inflammation index and metabolic syndrome in children with obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (9): 8414.
18. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010; 327 (5963): 291–295.
19. Kanneganti T.D., Dixit V.D. Immunological complications of obesity. *Nat. Immunol.* 2012; 13 (8): 707–712.
20. Morrison S.J., Scadden D.T. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014; 505 (7483): 327–334.
21. Bredella M.A., Gill C.M., Gerweck A.V., et al. Ectopic and serum lipid levels are positively associated with bone marrow fat in obesity. *Radiology*. 2013; 269 (2): 534–541.
22. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30 (1): 16–22.
23. Colman R.J., Beasley T.M., Kemnitz J.W., et al. Caloric restriction reduces age-related and all-cause mortality in rhesus monkeys. *Nat. Commun.* 2014; 5: 3557.
24. Feingold K.R., Grunfeld C. The role of HDL in innate immunity. *J. Lipid Res.* 2011; 52 (1): 1–3.
25. Yvan-Charvet L., Pagler T., Gautier E.L., et al. ATP-binding cassette transporters and HDL suppress hematopoietic stem cell proliferation. *Science*. 2010; 328 (5986): 1689–1693.
26. Chae J.S., Paik J.K., Kang R., et al. Mild weight loss reduces inflammatory cytokines, leukocyte count, and oxidative stress in overweight and moderately obese participants treated for 3 years with dietary modification. *Nutr. Res.* 2013; 33 (3): 195–203.



27. Twig G., Afek A., Shamiss A., et al. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care*. 2013; 36 (2): 276–282.
28. Chavakis T., Alexaki V.I., Ferrante Jr. A.W. Macrophage function in adipose tissue homeostasis and metabolic inflammation. *Nat. Immunol.* 2023; 24 (5): 757–766.
29. Ghazarian M., Luck H., Revelo X.S., et al. Immunopathology of adipose tissue during metabolic syndrome. *Turk. Patoloji. Derg.* 2015; 31 (Suppl. 1): 172–180.
30. Ghanim H., Aljada A., Hofmeyer D., et al. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004; 110 (12): 1564–1571.
31. Van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B., et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes*. 2012; 61 (2): 401–408.
32. Makhijani P., Basso P.J., Chan Y.T., et al. Regulation of the immune system by the insulin receptor in health and disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1128622.
33. Powell J.D., Pollizzi K.N., Heikamp E.B., Horton M.R. Regulation of immune responses by mTOR. *Annu. Rev. Immunol.* 2012; 30: 39–68.
34. Guerau-de-Arellano M., Piedra-Quintero Z.L., Tschlis P.N. Akt isoforms in the immune system. *Front. Immunol.* 2022; 13: 990874.
35. Tessaro F.H.G., Ayala T.S., Nolasco E.L., et al. Insulin influences LPS-induced TNF- α and IL-6 release through distinct pathways in mouse macrophages from different compartments. *Cell. Physiol. Biochem*. 2017; 42 (5): 2093–2104.
36. Ratter J.M., van Heck J.I.P., Rooijackers H.M.M., et al. Insulin acutely activates metabolism of primary human monocytes and promotes a proinflammatory phenotype. *J. Leukoc Biol.* 2021; 110 (5): 885–891.
37. Tsai S., Clemente-Casares X., Zhou A.C., et al. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection. *Cell. Metab.* 2018. 28 (6): 922–934.e4.
38. Miyagawa I., Nakayama S., Nakano K., et al. Induction of regulatory T cells and its regulation with insulin-like growth factor/insulin-like growth factor binding protein-4 by human mesenchymal stem cells. *J. Immunol.* 2017; 199 (5): 1616–1625.
39. Maciver N.J., Jacobs S.R., Wieman H.L., et al. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *J. Leukoc Biol.* 2008; 84 (4): 949–957.
40. Strandberg L., Verdrengh M., Enge M., et al. Mice chronically fed high-fat diet have increased mortality and disturbed immune response in sepsis. *PLoS One*. 2009; 4 (10): e7605.
41. Milner J.J., Beck M.A. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc. Nutr. Soc.* 2012; 71 (2): 298–306.
42. Abd Alhadi M., Friedman L.M., Karlsson E.A., et al. Obesity is associated with an impaired baseline repertoire of anti-influenza virus antibodies. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11 (3): e0001023.
43. Van der Klaauw A.A., Horner E.C., Pereyra-Gerber P., et al. Accelerated waning of the humoral response to COVID-19 vaccines in obesity. *Nat. Med.* 2023; 29 (5): 1146–1154.
44. Ayed K., Nabi L., Akrouf R., et al. Obesity and cancer: focus on leptin. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50 (7): 6177–6189.
45. Lagou M.K., Karagiannis G.S. Obesity-induced thymic involution and cancer risk. *Semin. Cancer Biol.* 2023; 93: 3–19.
46. Wang Y., Guo Z., Isah A.D., et al. Lipid metabolism and tumor immunotherapy. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023; 11: 1187989.
47. Naik A., Monjzab A.M., Decock J. The obesity paradox in cancer, tumor immunology, and immunotherapy: potential therapeutic implications in triple negative breast cancer. *Front. Immunol.* 2019; 10 (1940): 1–12.
48. Caslin H.L., Hasty A.H. Extrinsic and intrinsic immunometabolism converge: perspectives on future research and therapeutic development for obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2019; 8 (3): 210–219.

Paradoxes of the Immune Response in Obesity

N.B. Migacheva, MD, PhD¹, O.V. Skvortsova^{2,3}, T.I. Kaganova, MD, PhD, Prof.¹, A.S. Ginzburg¹

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova

Contact person: Natalya B. Migacheva, nbmigacheva@gmail.com

Obesity is associated with metabolic disorders that cause dysfunction of various tissues and the development of metabolic syndrome, pathological insulin resistance and chronic non-infectious diseases (type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease). In recent decades, sufficient amount of data has accumulated that, on the background of the formation of the abnormal metabolic environment, obesity leads to the paradoxical change in the immune response. At the same time, on the one hand, in obese patients, the immune response is activated with the formation of chronic systemic inflammation, on the other – the decrease in protection against infectious diseases, neoplastic processes, and the development of allergies, neurodegenerative processes and autoimmunity. The purpose of this review is to analyze the modern scientific literature and summarize information about the mechanisms of possible connection between immune response disorders and obesity, as well as the role of these changes in the development of various diseases and pathological conditions.

Key words: obesity, immunity, immune response, inflammation

23-24 ноября 2023 г.

г. Москва

Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии

Immunology and Molecular Allergology Congress

Трансляция на образовательном
медицинском портале Medtouch



Регистрация на сайте:

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, пневмония, герпесвирусные, урогенитальные инфекции и др.)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам¹



Russian Pharma Awards®

Лауреат премии «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 66–74.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspm.ru; niidi.ru.
³ Премия Russian Pharma Awards 2022. Инструкция по медицинскому применению Р N001142/02, Р N001142/01 и Р N000017/01.
⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020.