

Аллергология и иммунология

Том 20 № 4
2019

Редакционная коллегия

Главный редактор

Р.И. СЕПИАШВИЛИ

И.П. Балмасова, Н.М. Бережная, А.Г. Габибов, И.С. Гуцин,
С.М. Деев, Н.И. Ильина, З.Г. Кадагидзе, В.А. Козлов,
Р.В. Петров, В.И. Покровский, Е.С. Северин,
Т.А. Славянская (ответственный секретарь),
Г.Т. Сухих, А.В. Тутельян, Т.Г. Федоскова, Р.М. Хаитов,
Р.А. Ханферьян, В.А. Черешнев

Москва

Издательство «Медицина – Здоровье»

Аллергология и иммунология

Официальный орган Союза аллергологов и иммунологов СНГ

Том 20 № 4
2019

Volume 20 Number 4
2019

Allergology and Immunology

Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology

Журнал *Аллергология и иммунология*
цитируется в реферативных и справочных изданиях:
Current Contents
Index Medicus
Excerpta Medica
Immunology Abstracts
ASCA
Science Citation Index

Журнал *Аллергология и иммунология* зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати 12.08.1999 г. Регистрационный номер 019204.

Охраняется законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 г. Воспроизведение всего издания или его части любым способом запрещается без письменного разрешения издателя. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Решением Высших аттестационных комиссий (ВАК) России и других стран СНГ журнал *Аллергология и иммунология* включен в перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (медицинские и биологические науки).

Адрес редакции

117513 Москва, ул. Островитянова, 4, Институт иммунофизиологии
Тел.: (495) 735-1414; Факс: (495) 735-1441; E-mail: info@wipocis.org
Web site: www.isir.ru

© 2019 Российская академия наук
© 2019 Всемирная организация по иммунопатологии
© 2019 Союз аллергологов и иммунологов СНГ
© 2019 Издательство «Медицина–Здоровье»

Академику Рэму Викторовичу Петрову 90 лет

22 марта 2020 года исполняется 90 лет выдающемуся ученому-иммунологу, признанному лидеру международного иммунологического сообщества, основоположнику советской и российской иммунологии академику РАН, РАМН, РАСХН Рэму Викторовичу Петрову.

С именем Р.В. Петрова связано развитие фундаментальных и прикладных проблем современной иммунологии. Многие работы Р.В. Петрова являются приоритетными не только в нашей стране, но и на международном уровне.

Творческие достижения Р.В. Петрова отражены более чем в 500 научных работах, в том числе в 16 монографиях, открытиях, изобретениях. Более 60 научных трудов Р.В. Петрова, включая 8 монографий, переведены и опубликованы за рубежом (США, Англия, Франция, Япония и др.). Следует подчеркнуть, что практически все монографии Р.В. Петрова, написанные им в соавторстве с другими учеными, подытоживали определенный этап, пройденный отечественной иммунологией. Монографии «Иммунология острого лучевого поражения» (1962), «Трансплантационный иммунитет и радиационные химеры» (1965), «Введение в неинфекционную иммунологию» (1968), «Радиационная иммунология и трансплантация» (1970), «Иммунодепрессоры» (1970), «Иммунология и иммуногенетика» (1976), «Контроль и регуляция иммунного ответа» (1981), «Иммуногенетика и искусственные антигены» (1983), «Искусственные антигены и вакцины» (1988), «В-супрессоры» (1990) были учебными пособиями для иммунологов разных поколений, они остаются таковыми и в настоящее время.

Обобщающе точные и яркие предисловия Р.В. Петрова к целому ряду заметных монографий, таких как «Тело и антитело» Д. Уилсона (1974), «Гнотобиология» О.В. Чахава (1972), «Генетический контроль иммунного ответа. Связь с предрасположенностью к болезням» под редакцией Х. Мак-девитта и М. Лэнди (1977), «Моноклональные антитела. Гибридомы: Новый уровень биологического анализа» под редакцией Р.Г. Кеннета, Т.Дж. Мак-Керна и К.Б. Бехтол (1983), «Математические модели в иммунологии» Г.И. Марчука (1980, 1985), «Клиническая иммунология и аллергология» под редакцией Л. Йегера (1990) и другие, не только помогали увидеть самое главное в этих книгах, но и украшали их, служили своеобразным эталоном качества этих монографий.

Приоритетные направления исследований Р.В. Петрова 1963–1973 гг. были посвящены проблемам иммуногенетики, клеточных взаимодействий, регуляции иммунного ответа. Им совместно с сотрудниками впервые были обнаружены гены иммунного ответа, контролирующие продукцию антител к микробным антигенам, показана реализация генетического контроля иммунного ответа на уровне клеточных популяций, изучены уровни (этапы) иммуногенеза, на которых реализуется генетический контроль. Изучая механизмы открытого им явления взаимодействия лимфоцитов с кроветворными стволовыми клетками, Р.В. Петров впервые установил, что лимфоциты инактивируют функции генетически чужеродных и изменяют направление дифференцировки генетически тождественных стволовых клеток. Обнаружение регуляторной роли клеток костного мозга в

продукции антител лимфоидными клетками в продуктивный период антителогенеза привело Р.В. Петрова к открытию регуляторных пептидов, названных миелопептидами. На основе костномозговых миелопептидов разработан лекарственный препарат – миелопид, вошедший в клиническую и ветеринарную практику. В настоящее время изолирован, структурно расшифрован и синтезирован ряд миелопептидов (МП1–МП6), исследуются их иммунорегуляторные и другие биологические свойства.

В 1974 году Р.В. Петровым и соавторами были опубликованы первые работы о влиянии синтетических полиэлектролитов на функции иммунокомпетентных клеток. Разработка этой проблемы привела к созданию искусственных иммуногенов, синтетических иммуномодуляторов и вакцин нового поколения против различных инфекций, обладающих повышенной иммуногенностью.

Одной из первых синтетических вакцин, созданных Р.В. Петровым и соавторами для массовой вакцинации населения, была тривалентная полимер-субъединичная вакцина «Гриппол». На основе разработанных принципов созданы и другие вакцины – брюшно-тифозная вакцина «Вианвак» и антиген-полимерная бруцеллезная вакцина, вакцины против СПИДа, дизентерии, гепатита, туберкулеза. В 1997 году по инициативе Р.В. Петрова и под его руководством была создана программа «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего». В рамках этой программы под руководством Рэма Викторовича были разработаны новые иммуномодулирующие препараты (полиоксидоний) и аллерготропины.

В середине 70-х годов под руководством Р.В. Петрова разворачиваются работы по оценке иммунного статуса человека, динамическому слежению за его состоянием у больших контингентов взрослого и детского населения различных регионов, изучению влияния на него экологически неблагоприятных факторов, созданию иммунологической карты страны. Была сформирована сеть региональных центров и лабораторий клинической иммунологии, создана иммунологическая карта страны.

Внеся значительный вклад в преподавание иммунологии, Р.В. Петров впервые в СССР начал читать курс иммунологии как самостоятельной научной дисциплины в 1965 году в Новосибирском государственном университете. Его лекции легли в основу книги «Введение в неинфекционную иммунологию» (1968), которая явилась первым учебным пособием по современным (для того времени) проблемам общей неинфекционной иммунологии. В 1970 году Р.В. Петров организовал курс иммунологии в рамках кафедры экспериментальной и клинической хирургии (заведующий – академик Ю.М. Лопухин) 2-го Московского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (ныне Российский государственный медицинский университет). В 1972 году Курс был трансформирован в первую в стране самостоятельную кафедру иммунологии. Созданной кафедрой иммунологии Р.В. Петров заведовал 22 года. Им разработаны программа преподавания иммунологии, практикум, создан первый в СССР учебник «Иммунология» (1982 год – первое издание, 1987 – второе).

Уделяя большое внимание формированию высококвалифицированных кадров, Р.В. Петров создал большую школу иммунологов и аллергологов, подготовил более 80 докторов и кандидатов наук.

Несомненное лидерство Р.В. Петрова в области иммунологии и аллергологии, стремление объединить иммунологов различных городов и регионов страны для совместного решения наиболее актуальных проблем иммунологии и аллергологии привело к созданию Р.В. Петровым в 1983 году Всесоюзного научного общества иммунологов, которое с 1992 года трансформировалось в Научное общество иммунологов СНГ. Являясь в разные годы президентом Всесоюзного научного общества иммунологов, президентом Научного общества иммунологов СНГ, со-председателем Международного научного общества по иммунореабилитации, почетным президентом Союза аллергологов и иммунологов СНГ, РААКИ и РНОИ, Р.В. Петров провел большую организационную работу по объединению иммунологов, пропаганде иммунологических знаний, организации иммунологической службы страны, введению специальности врача-аллерголога-иммунолога в номенклатуру врачебных и провизорских специальностей в учреждениях Минздрава России и в разработку положения о враче-аллергологе-иммунологе.

С 1992 года Р.В. Петров заведует отделом иммунологии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

С 1988 по 2001 год академик Р.В. Петров был вице-президентом АН СССР.

Огромное значение для популяризации иммунологии имели научно-популярные книги, написанные Р.В. Петровым и рассказывающие о становлении иммунологической науки, о проблемах, ею решаемых и еще не решенных, о научных прозрениях и открытиях, о тех, чьи научные подвиги спасли тысячи и тысячи жизней и позволили увидеть мир более прекрасным и привлекательным по сравнению с тем, каким он виделся ранее. Это «Иммунология и сфинксы XX века» (1963), «Сфинксы XX века» (1967, 1971), «Иммунология от Пастера до наших дней» (1968), «Беседы о новой иммунологии» (1976), «Я или не Я» (1983, 1987). Практически все они стали настольными и уже раритетными, многие из них переведены и изданы на разных языках мира (отдельные – изданы на 15 языках). В 1974 году Центрнаучфильмом были сняты кинофильмы, посвященные разработке проблем иммунологии – «Химеры XX века» и «Ты в мире». Консультантом фильмов был Р.В. Петров.

Большую и плодотворную научную деятельность Р.В. Петров успешно сочетает с огромной международной научно-организационной и общественной работой. В 1989 году он был избран членом Правления Международного союза иммунологических обществ (IUIS), в 1990 – вице-председателем Постоянного комитета ЮНЕСКО по молекулярной и клеточной биологии, в 1995 – председателем Комитета по биотехнологии и сопредседателем Комитета по

биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, в 1997 – членом Международного комитета советников по науке ЮНЕСКО и членом жюри Международной премии Елены Рубинштейн «Женщина в науке».

Р.В. Петров, способствуя развитию иммунологической науки, принимает активное участие в работе редколлегий ряда зарубежных и отечественных специализированных журналов: главный редактор международных журналов «Biomedical Science» (1990–1991), «Journal of Journals» (с 1997 года) и журнала «Наука в России» (с 1989), редактор серии книг «Soviet Medical Reviews. Section D: Immunology Reviews» (1991–1992), член редколлегий журналов «Иммунология» (с 1980 года), «Bioscience Report» (с 1991), «Доклады Академии наук» (с 1991), «Вестник Академии наук» (с 1994), «International Journal on Immunorehabilitation» (с 1998), «Аллергология и иммунология» (с 2000), главный редактор информационных изданий ВИНТИ по наукам о жизни (с 1988) и реферативных журналов «Иммунология», «Аллергология» и «Молекулярная и клеточная иммунология» (с 1981).

Вклад Р.В. Петрова в развитие иммунологии и заслуги перед наукой были отмечены избранием его действительным членом Всемирной академии искусств и науки, Вашингтонской академии наук, доктором Honoris causa Бар-Иланского университета (Израиль), Мадридского политического университета и Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина.

Р.В. Петров был награжден премией имени И.И. Мечникова АМН СССР (1978), премией АМН СССР имени А.А. Богомольца (1979), золотой медалью РАН имени И.И. Мечникова (1987). В 1997 году академику Петрову была присуждена Премия Правительства РФ, в 2000 – Демидовская премия, а в 2001 и 2012 годах – Государственная Премия Российской Федерации.

Академик Петров – Герой Социалистического Труда, он награжден орденом Октябрьской Революции, орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени, медалями «За трудовую доблесть», «За доблестный труд», Почетной грамотой Президиума Верховного Совета РСФСР, Серебряной и Бронзовой медалями ВДНХ.

Редакционная коллегия журнала «Аллергология и иммунология», Всемирная организация по иммунопатологии, Союз аллергологов и иммунологов СНГ, сотрудники Института иммунофизиологии, кафедр иммунологии и аллергологии МИ РУДН и аллергологии и иммунологии ФНМО МИ РУДН, Национального института аллергологии, астмы и клинической иммунологии Академии наук Грузии вместе со всеми его учениками сердечно поздравляют Рэма Викторовича с юбилейной датой, желают крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов на благо отечественной науки.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ: ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

М.Ф. Иванов¹, И.П. Балмасова^{2,3}, Е.С. Малова³, Р.И. Сепиашвили³

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара

²Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва

³Российский университет дружбы народов, Москва

Обзор посвящен геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС), которая, будучи природно-очаговой зоонозной инфекцией, на территории Европейской части России вызывается хантавирусами нескольких типов, в том числе типом Puumala. Возбудитель поражает в организме преимущественно эндотелиальные и другие клетки, в том числе клетки почек, в связи с чем большое значение в патогенезе заболевания имеет геморрагический синдром и поражение почек при высокой выраженности гуморальных иммунных реакций. В индукции выработки антител разных классов наибольшая роль принадлежит поверхностно расположенным антигенам вируса – белку капсида (N) гликопротеину G2, при этом N-антиген широко используется в диагностических реакциях для раннего обнаружения антител к вирусу, а гликопротеины G1 и G2 рассматриваются как индукторы протективного иммунитета. В последние десятилетия во многих странах с эндемичными районами распространения ГЛПС, в том числе вызванного вирусом Puumala, предпринимаются многочисленные попытки получить препараты анти-G2 моноклональных антител к вирусным антигенам для иммунотерапии ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), хантавирус Puumala, вирусные антигены, моноклональные антитела, иммунотерапия.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.П. Балмасова
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
119285 Москва, ул. Мосфильмовская, 24—49
E-mail: iri.balm@mail.ru

УДК 616.91-022:616.61-002.151

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, проявляющееся геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием острой почечной недостаточности [7, 4, 14]. По данным на 2019 год, возбудитель ГЛПС принадлежит к семейству Hantaviridae, род Orthohantavirus [63]. В настоящее время известно более 80 серологически и генетически отличающихся друг от друга хантавирусов, из них около 25 обладают патогенностью для человека [4, 22, 29].

В год во всем мире регистрируется от 150 000 до 200 000 случаев хантавирусных инфекций, от 70% до 90% которых приходится на ГЛПС в Китае. Эндемичные очаги этих заболеваний регистрируются в Азии, Скандинавии, Америке, одна из последних крупных вспышек была отмечена в 2012 году в Германии [45]. На территории России этиология ГЛПС связана с пятью типами хантавирусов, патогенных для человека. Наиболее активная очаговая территория расположена в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах Приуралья и Среднего Поволжья, включая Самарскую область [13, 15], где возбудителем заболевания в подавляющем боль-

шинстве случаев является тип Puumala [7, 8, 14], а основным природным резервуаром – европейская рыжая полевка [1, 6].

Структура, условия инфицирования, механизм взаимодействия с клетками организма человека, антигенные характеристики возбудителя ГЛПС

Возбудитель ГЛПС является сферическим односпиральным РНК-содержащим вирусом диаметром 80–210 нм, окруженным липопротеиновой оболочкой. РНК вируса состоит из трех сегментов негативно поляризованной цепи [38]. Сегменты вирусного минус-генома – большой (L), средний (M) и малый (S) – кодируют соответственно вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу, поверхностные гликопротеины G1 и G2 и нуклеокапсидный белок N. Снаружи вирус окружен оболочкой, состоящей из компонентов мембран клеток организма-хозяина [53, 60].

Основным путем заражения человека является воздушно-пылевой, при котором вирус, содержащийся в биологических выделениях зверьков, в виде аэрозоля по-

падает через верхние дыхательные пути в легкие человека, где условия для его размножения наиболее благоприятны, и затем с кровью переносится в другие органы и ткани. Заражение возможно также через поврежденную кожу при контакте с экскрементами инфицированных грызунов или со слюной в случае укуса зверьком человека. Случаев заражения и передачи возбудителя ГЛПС от человека к человеку за всю историю изучения этой инфекции не зафиксировано [10, 60].

Заражение больных вирусом Puumala наиболее часто происходит во время посещений леса, чаще всего во время прогулок (22,9%), при выездах на рыбную ловлю (4,3%), охоту (3,0%). При работе в садах и на огородах, проживании на дачах заражаются около трети всех заболевших. Пик развития ГЛПС, вызванных этим типом хантавируса, приходится на октябрь–ноябрь [1].

Хантавирус Puumala вызывает относительно легкое течение ГЛПС при летальности, не превышающей 0,1%, как правило, у лиц пожилого возраста [30, 55].

Хантавирусы инфицируют, главным образом, эндотелиальные клетки и реплицируются в них, не оказывая при этом цитопатического эффекта [41, 61]. Преимущественно поражаются эндотелий капилляров и мелких сосудов [35]. Была установлена также способность хантавирусов активировать калликреин-кининовую систему с высвобождением брадикинина как потенциального индуктора сосудистой проницаемости [62]. Более того, зарегистрирован разрыв межклеточных контактов в почечных клубочках у эндотелиальных клеток, инфицированных хантавирусами [43]. В то же время хантавирусы политропны и, помимо клеток эндотелия, они способны инфицировать моноциты, клетки легких, почек, печени, слюнных желез, при этом вирус размножается в цитоплазме пораженных клеток [4].

Клеточный тропизм хантавирусов связан с тем, что наружные белки G1 и G2 хантавируса имеют конформационное сходство с определенными специфическими рецепторами на поверхности эндотелиоцитов и моноцитов/макрофагов и являются белками слияния с ними [63]. В качестве рецептора для проникновения внутрь чувствительных клеток патогенные хантавирусы используют $\beta 3$ -интегрины (CD61) – поверхностные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные межклеточные сигналы [24].

Неслучайно на примере одонуклеотидного полиморфизма гена, кодирующего $\alpha V\beta 3$ интегрины человека, была показана принципиальная возможность существования высокой чувствительности человека к хантавирусной инфекции [52]. Кроме $\beta 3$ -интегринов, в качестве рецепторов для хантавирусов исследователи называют фактор, ускоряющий инактивацию комплемента – DAF/CD55, рецептор к одному из белков первого компонента комплемента – gClqR, $\rho 1$ -интегрины [18, 49, 54].

Возбудитель проникает в клетку путем клатринзависимого эндоцитоза комплекса вирус – $\beta 3$ -интегрин [36], а затем $\beta 3$ -интегрины возвращаются на клеточную поверхность и потенциально могут способствовать проникновению внутрь клетки новых вирионов. Находясь в составе эндосомы, липопротеиновая оболочка хантавируса

сливается с мембраной эндосомы, происходит «раздевание» вируса и высвобождение вирусного нуклеокапсида внутрь клетки [2].

Нуклеокапсидный белок N, как недавно было показано, осуществляет на своей поверхности «кэппинг» мРНК клетки-хозяина и использует ее для регуляции вирусной репродукции [32, 21]. Далее идет присоединение фактора эукариотических клеток, инициирующего трансляцию мРНК, что обеспечивает трансляцию вирусных белков. Более того, оказалось, что по своей структуре нуклеопротеины хантавируса очень напоминают опухолевый супрессорный фактор PDCD4 эукариотических клеток. Мимикрируя под этот фактор, вирус блокирует трансляцию мРНК клетки-хозяина, создавая преимущество для синтеза собственных белков. Параллельно осуществляется репликация вирусной РНК при участии РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса [58].

Вирусные белки и молекулы РНК образуются в разных локусах клеточной цитоплазмы, после чего они независимо друг от друга достигают клеточной мембраны, где происходит самосборка вирионов. Вначале на поверхность клеточной мембраны транспортируются гликопротеины G1 и G2. Белки капсида и РНК «узнают» модифицированные участки мембраны, подходят к ним со стороны цитоплазмы и присоединяются к гликопротеинам. Затем происходит выпячивание конгломерата и последующее отторжение вириона от клетки [2].

Репликация и накопление хантавирусов в организме происходит довольно быстро: уже на вторые–шестые сутки после инфицирования количество вирусной РНК в клетках возрастает тысячекратно [20]. Воспроизведение нескольких циклов репродукции вируса в клетках эндотелия и моноцитах/макрофагах с последующим выходом их в кровь вызывает виремию. Распространение вирусов по организму хозяина происходит гематогенным путем не только в свободном виде, но и в составе зараженных вирусом моноцитов с последующим инфицированием новых моноцитов и эндотелиальных клеток и вовлечением к концу инкубационного периода в патологический процесс многих органов и тканей [2].

Наибольшую чувствительность к хантавирусам проявляет эндотелий венул при отсутствии прямого цитопатического воздействия на них самого вируса [28]. В связи с этим обнаружена прямая корреляционная зависимость между вирусной нагрузкой и тяжестью течения ГЛПС [68]. Более того, анализ результатов биопсии почек больных ГЛПС показал, что у таких пациентов в значительной степени нарушена экспрессия белка ZO-1, определяющего плотные межклеточные контакты, благодаря которому клетки почечных клубочков максимально приближены и «сшиты» друг с другом. В настоящее время нарушение межклеточных контактов признается исследователями как основной механизм повреждения почек при ГЛПС [43].

Нуклеокапсидный белок N является главным антигеном хантавирусов, в том числе типа Puumala, антитела к этому антигену в сыворотке больного регистрируются уже на ранних стадиях ГЛПС. Обнаруживаются в сыворотке крови пациентов и антитела к гликопротеинам вируса (G1 и G2), но, в отличие от N-антигена, IgG-анти-

тела к гликопротеинам накапливаются значительно медленнее [64]. В связи с этим N-белок вируса Puumala выступает в качестве валидного антигена, специфичного и чувствительного для серологических исследований [19].

Особенности патогенеза и клинического течения ГЛПС, вызванного хантавирусом типа Puumala

ГЛПС характеризуется циклическим течением и многообразием клинических вариантов – от abortивных лихорадочных до тяжелых форм с выраженным геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью [4]. Результатом диссеминации хантавируса являются развитие лихорадки, появление сильной головной боли, инъектированности склер, гиперемии лица, шеи, верхней части туловища (симптом «капюшона»), геморрагий, гипотонии в начальный период болезни, рвоты. Позднее присоединяются боли в поясничной области различной степени выраженности, олигурия вплоть до анурии, одутловатость лица, боли в области живота, геморрагические симптомы. В особо тяжелых случаях могут развиваться инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, синдром диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром), дыхательная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, подкапсульные разрывы почек, кровоизлияния в гиподерму, надпочечники, брюшную полость, что может привести к летальному исходу (1,3–15,5% от общего числа заболевших) [10, 12].

Клиническая картина ГЛПС, описанная многочисленными авторами из разных регионов мира и ассоциированная с разными хантавирусами, демонстрирует сходство основных проявлений болезни, в то же время ряд авторов указывает, что от 5% до 60% случаев ГЛПС по своим клиническим проявлениям выявляют зависимость от типа хантавируса [25, 37, 57]. Генерализованный характер инфекции с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем обуславливает полиморфизм симптоматики независимо от этиологического агента [7, 59].

Клинически различают следующие периоды болезни: инкубационный (от 1 до 5 недель, в среднем 2–3 недели), лихорадочный (начальный, общетоксический), продолжающийся в среднем от 3 до 7 дней, при этом некоторые авторы выделяют в нем две фазы – лихорадочную и гипотензивную (как результат падения тонуса сосудов, сосудистой проницаемости и застойного отека); олигурический (в среднем 6–12 дней), полиурический (в среднем 6–14 дней), период реконвалесценции (ранний – до 2 мес. и поздний – до 2–3 лет) [26, 37].

В клинической картине заболевания выделяют 6–7 основных клинико-патогенетических синдромов: 1) общетоксический; 2) гемодинамический (центральные и микроциркуляторные нарушения); 3) почечный; 4) геморрагический; 5) абдоминальный; 6) нейроэндокринный; 7) респираторный. Именно различное сочетание указанных синдромов характеризует каждый из четырех периодов заболевания. Симптомы нарушения функций различных органов, вовлеченных в инфекционный процесс, наблюдаются в течение всех периодов болезни [4].

Для ГЛПС, вызванной вирусом Puumala, характерно наиболее мягкое течение заболевания, которое изучено довольно хорошо [46]. В симптоматике преобладают острая почечная недостаточность, лихорадка, боли в спине и пояснице, реже – тошнота и рвота. Летальность не превышает 0,1% и регистрируется, как правило, у лиц пожилого возраста [30]. Геморрагический синдром отмечается у 14–20% пациентов [10], довольно выражены тромбоцитопения, лейкоцитоз с левым сдвигом, высокий уровень С-реактивного белка [46].

Особенности развития гуморального иммунного ответа при ГЛПС

Гуморальный иммунный ответ организма на хантавирусы, опосредованный В-лимфоцитами, при ГЛПС проявляется выработкой антител разных классов, специфичных к возбудителю [3, 11]. Было показано, что В-клеточные эпитопы, локализующиеся на N, G1 и G2 белках не выявляют различий между хантавирусами, принадлежащих разным типам [44]. Интересен тот факт, что ГЛПС, несмотря на нарастание антител разных классов, не сопровождается значительным ростом содержания В-лимфоцитов в крови, кроме олигурического периода [33, 34].

ГЛПС – острое заболевание и на всем его протяжении сопровождается высоким уровнем IgM-антител ко всем трем белкам хантавирусов (N, G1, G2). Содержание этого класса антител в сыворотке крови достигает максимума на 7–11 день от появления первых симптомов заболевания и продолжает сохраняться вплоть до периода реконвалесценции, служа биомаркером ГЛПС примерно до 25-го дня болезни [39, 40].

Содержание IgG-антител к возбудителю ГЛПС зависит от их субкласса. Так, уровень IgG1- и IgG3-антител неуклонно возрастает по мере прогрессирования заболевания, а уровень IgG2-антител остается примерно на одном и том же уровне [48]. IgG3-антитела к белку нуклеокапсида (N) и к G1-гликопротеину хантавирусов достигают пика к периоду реконвалесценции, а в последующую декаду начинают снижаться, хотя детали этого процесса не совсем ясны [35].

Наличие IgA-антител, характерное и для острой фазы ГЛПС, и для периода реконвалесценции, играет очень важную роль как для выздоровления, так и продолжительности постинфекционной защиты от повторного заражения. Уровень этих антител максимален в начальные периоды заболевания, а затем снижается. В связи с этим высокий уровень IgA-антител при наличии клинических проявлений ГЛПС расценивают как маркер ранних этапов этого заболевания [56].

IgE-антитела к хантавирусам также являются маркером ранних стадий ГЛПС, при этом их уровень не связан с тяжестью течения ГЛПС [16].

В целом, оценивая функциональное значение антител при ГЛПС, необходимо подчеркнуть следующее. Как уже сообщалось, накопление антител к N-белку происходит значительно быстрее, чем к гликопротеинам G1 и G2, в связи с чем с диагностической точки зрения обнаружение анти-N антител имеет большее значение для диагностики ГЛПС в целом [19]. В то же время нейтрализующую и, следовательно, протективную роль выполняют

только антитела к G1 и G2 гликопротеидам вируса, но не к N-белку. Это создало основу для разработки препаратов моноклональных антител к указанным белкам в качестве лекарственных средств при ГЛПС уже на ранних стадиях этого заболевания [66].

Образующиеся с участием антител циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) подвергаются деградации клетками моноцитарно-макрофагальной системы в лимфоузлах, селезенке, печени, а также при участии системы комплемента. Факторы этой системы способствуют разрыву связей между антигеном и антителом, поддерживая ЦИК в растворимом состоянии [11]. При ГЛПС, как уже сообщалось, фагоцитарная активность лейкоцитарных клеток, инфицированных хантавирусом, снижена. В сочетании с низкой комплементарной активностью это снижает клиренс ЦИК, что ведет к накоплению слабо-растворимых комплексов сначала в пределах кровеносных сосудов, а затем и в строме органов и тканей, особенно почек [51]. По мнению ряда исследователей, одной из причин повреждения сосудистой интимы с развитием полиорганной недостаточности при ГЛПС является депонирование ЦИК на поверхности эндотелиоцитов [5, 42].

Перспектива использования моноклональных антител в лечении ГЛПС

Методов специфической терапии ГЛПС к настоящему времени не разработано. Для противовирусной терапии этого заболевания широко используют рибавирин [13, 31, 54], хотя его эффективность при заболеваниях вызванных хантавирусами типа Puumala вызывает сомнения [50]. Одним из перспективных препаратов для лечения хантавирусных инфекций является фавипиравир (Т-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид), который является новым производным пиазинкарбоксамидов, обладающим ингибирующей противовирусной активностью в отношении ряда РНК-содержащих вирусов, в том числе членов семейства Bunyaviridae [23, 27]. Помимо названных препаратов противовирусного действия в качестве этиотропных средств для лечения ГЛПС применяют интерфероны [9], индукторы интерферонов (тилорон, йодантипирин, анандин) [9, 31], гипериммунную плазму [14].

Учитывая тот факт, что основу патогенеза ГЛПС составляют вирусное поражение эндотелия сосудов и циркуляция вирусного возбудителя в кровотоке, а также нейтрализующие свойства антител к хантавирусу, перспективным кажется использование для лечения ГЛПС моноклональных антител к этому вирусу. Необходимо подчеркнуть, что на экспериментальном уровне научные исследования по получению препаратов для лечения геморрагических лихорадок другой этиологии (вызванные вирусом Эбола, родственными ему суданским вирусом и др.) ведутся уже давно и совсем недавно обозначились первые успехи в этом направлении [65].

Что касается хантавирусов, то еще в начале 90-х годов прошедшего столетия экспериментальные исследо-

вания, осуществленные в Японии, подтвердили нейтрализующую эффективность моноклональных антител к хантавирусу (тип Hantaan), однако их введение негативно сказывалось на общей продолжительности жизни подопытных мышей [17]. Несколько позднее была осуществлена попытка получения моноклональных антител к G2 гликопротеину хантавируса типа Puumala с использованием гибридной технологии, но полученные антитела обладали довольно слабым вируснейтрализующим эффектом [47].

В 2002 году появилось сообщение о разработке препарата мышинных моноклональных антител к хантавирусу (АНМ) в Китае. Для получения таких антител использовали нуклеокапсидный белок (N). Полученные антитела реагировали не только с N-антигеном возбудителя, но и, что очень важно, с вирусным гликопротеином G2. В экспериментальных условиях (на мышах) было подтверждено, что полученные моноклональные антитела обладают вируснейтрализующими свойствами при введении как за сутки до поступления возбудителя, так и через несколько суток после инфицирования, то есть в принципе могут использоваться как для экстренной профилактики в эндемичных районах, так и для иммунотерапии [66]. В 2009 г. другой авторский коллектив подтвердил, что внутривенное введение препарата моноклональных антител к хантавирусу здоровым добровольцам доказало его безвредность и профилактическое значение [67]. Работа над препаратом продолжается до настоящего времени.

2014 год был отмечен первыми успехами в осуществлении международного проекта в Европе, благодаря которому был разработан способ получения рекомбинантного препарата Gc-антигена хантавируса Puumala на основе дрожжевой культуры. В эксперименте на мышах была показана довольно высокая способность этого препарата индуцировать продукцию моноклональных IgG-антител, которые в принципе могут использоваться как для иммунодиагностики, так и иммунотерапии ГЛПС [69].

Обзор показывает актуальность проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом как в России, так и в масштабе всей планеты. Исследование клинико-патогенетических характеристик этого заболевания и особенностей гуморального иммунного ответа при ГЛПС позволили выявить потенциальную мишень для получения моноклональных антител, которые можно использовать для экстренной профилактики и иммунотерапии этой формы геморрагических лихорадок хантавирусной природы, а также наметить критерии для оценки их эффективности. В мире активно ведутся исследования по получению таких препаратов, которые несмотря на сложности, связанные с их разработкой, дают надежду на переход от существующей в настоящее время неспецифической профилактики и лечения ГЛПС к их реализации с применением препаратов специфического воздействия.

Литература

1. Алехин Е.К., Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р., Мурзабаева Р.Т., Галиева А.Т., Бурганова А.Н., Хабелова Т.А., Старостина В.И., Сыртланова Г.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. № 5. С. 24–31.
2. Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Том. 9. № 1. С. 98–109.
3. Балмасова И.П., Нестерова И.В., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Структурно-функциональная организация иммунной системы // М.: Практическая медицина. 2019. 72 с.
4. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых. Клинические рекомендации / Под ред. И.В. Шестаковой, Н.А. Малышева, В.В. Лебедева и др. // М.: Национальное научное общество инфекционистов. 2014. 74 с.
5. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008. № 2. С. 15–19.
6. Калмыков А.А., Аминев Р.Н., Корнеев А.Г., Поляков В.С. Эпидемиологический анализ причин роста заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом военнослужащих в центральном военном округе в 2011 году // *Медицинский альманах*. 2012. № 3. С. 97.
7. Магазов Р.Ш. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики // Уфа: АН РБ. 2006. 240 с.
8. Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л., Золина Н.Ф., Скороходова Е.Д. Анализ клинко-эпидемиологических и эпизоотических особенностей заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на территории Пензенской области // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2009. № 3 (11). С. 109–116.
9. Морозов В.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика, специфическая диагностика и лечение различных вариантов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук*. Самара. 2002. 42 с.
10. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России // *Инфекционные болезни*. 2017. № 5. С. 156–161.
11. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы // М.: Медицина-Здоровье. 2019. 360 с.
12. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Хабаровск: «РИОТИП». 2005. 194 с.
13. Суздальцев А.А., Морозов В.Г., Лукаев Р.Р., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (Пуумала) в природных очагах на территории Среднего Поволжья: динамика клинко-лабораторных проявлений в 1997–2012 гг. // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. Том 4. № 9. С. 44–50.
14. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камиллов Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан // Уфа: АН РБ. 1995. 245 с.
15. Хунафина Д.Х., Галиева А.Т., Шайхуллина Л.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современная эпидемиология // *Медицинский альманах*. 2009. № 2. С. 154–156.
16. Alexeyev O.A., Ahlm C., Billheden J., Settergren B., Wadell G., Juto P. Elevated levels of total and Puumala virus-specific immunoglobulin E in the Scandinavian type of hemorrhagic fever with renal syndrome // *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994. Vol. 1. № 3. P. 269–272.
17. Arikawa J., Yao J.S., Yoshimatsu K., Takashima I., Hashimoto N. Protective role of antigenic sites on the envelope protein of hantaan virus defined by monoclonal antibodies // *Arch Virol*. 1992. Vol. 126. # 1–4. P. 271–281.
18. Battisti A.J., Chu Y.K., Chipman P.R., Kaufmann B., Jonsson C.B., Rossmann M.G. Structural studies of hantaan virus // *J Virol*. 2010. Vol. 85. # 2. P. 835–841.
19. Billecocq A., Coudrier D., Boue F., Combes B., Zeller H., Artois M., Bouloy M. Expression of the nucleoprotein of the Puumala virus from the recombinant semliki forest virus replicon: Characterization and use as a potential diagnostic tool // *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003. Vol. 10. # 4. P. 658–663.
20. Bystrom J.W., Naslund J., Trulsson F., Evander M., Lwande O.W., Ahlm C., Bucht G. Quantification and kinetics of viral RNA transcripts produced in Orthohantavirus infected cells // *Virol J*. 2018. Vol. 15. # 1. P. 18.
21. Connolly-Andersen A.-M., Thunberg T., Ahlm C. Endothelial activation and repair during hantavirus infection: association with disease outcome // *Open Forum Infect Dis*. 2014. Vol. 1. # 1. ofu027.
22. de Oliveira R.C., Guterres A., Fernandes J., D'Andrea P.S., Bonvicino C.R., de Lemos E.R.S. Hantavirus reservoirs: current status with an emphasis on data from Brazil // *Viruses*. 2014. Vol. 6. # 5. P. 1929–1973.
23. Furuta Y., Takahashi K., Shiraki K., Sakamoto K., Smee D.F., Barnard D.L., Gowen B.B., Julander J.G., Morrey J.D. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections // *Antiviral Res*. 2009. Vol. 82. # 3. P. 95–102.
24. Gavrilovskaya I.N., Brown E.J., Ginsberg M.H., Mackow E.R. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins // *J Virol*. 1999. Vol. 73. # 5. P. 3951–3959.
25. Goeijenbier M., Verner-Carlsson J., van Gorp E.C., Rockx B., Koopmans M.P.G., Lundkvist A., van der Geissen J.W.B., Reusken C.B.E.M. Seoul hantavirus in brown rats in the Netherlands: implications for physicians – epidemiology, clinical aspects, treatment and diagnostics // *Neth J Med*. 2015. Vol. 73. # 4. P. 155–160.
26. Goeijenbier M., Wagenaar J., Goris M., Martina B., Henttonen H., Vaheri A., Reusken C., Hartskeerl R., Osterhaus A., Gorp E.V. Rodent-borne hemorrhagic fevers: under-recognized, widely spread and preventable – epidemiology, diagnostics and treatment // *Crit Rev Microbiol*. 2013. Vol. 39. # 1. P. 26–42.
27. Gowen B.B., Wong M.H., Jung K.H., Sanders A.B., Mendenhall M., Bailey K.W., Furuta Y., Sidwell R.W. *In vitro* and *in vivo* activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections // *Antimicrobial Agents and Chemotherap*. 2008. Vol. 51. # 9. P. 3168–3176.
28. Guhl S., Franke R., Schielke A., Johne R., Kruger D.H., Babina M., Rang A. Infection of *in vivo* differentiated human mast cells with hantaviruses // *J Gen Virol*. 2010. Vol. 91. Pt 5. P. 1256–1261.
29. Guterres A., de Oliveira R.C., Fernandes J., de Lemos E.R.S. The mystery of the phylogeographic structural pattern in rodent-borne hantaviruses // *Mol Phylogenet Evol*. 2019. Vol. 136. P. 35–43.

30. Hjertqvist M., Klein S.L., Ahlm C., Klingstrom J. Mortality rate patterns for hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus // *Emerg Infect Dis*. 2010. Vol. 16. N 10. P. 1584-1586.
31. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M., Guang M.Y., Smith J.I., Wu Z.O., LeDuc J.W., Zheng Z.M., Meegan J.M., Wang Q.N. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome // *J Infect Dis*. 1991. Vol. 164. N 6. P. 1119-1127.
32. Hussein, I.T., Mir M.A. How hantaviruses modulate cellular pathways for efficient replication? // *Front Biosci (Elite)*. 2013. Vol. 5. P. 154-166.
33. Ivanov M.F., Balmasova I.P., Sepiashvili R.I. Immunological features of hemorrhagic fever with renal syndrome // In: Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitation: Innovative Technologies / Ed. Professor Revas Sepiashvili / Filodiritto International Proceedings. 2018. Vol. 10. P. 361-366.
34. Ivanov M.F., Balmasova I.P., Zhestkov A.V., Rogozina L.A. The role of innate and adaptive immune response lymphocytes in pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome // *Acta Scientific Medical Sciences*. 2019. Vol. 3. N 8. P. 120-125.
35. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture // *Front Cell Infect Microbiol*. 2016. Vol. 6. P. 1-14.
36. Jin M., Park J., Lee S., Park B., Shin J., Song K.-J., Ahn T.-I., Hwang S.-Y., Ahn B.-Y., Ahn K. Hantaan virus enters cells by clathrin-dependent receptor-mediated endocytosis // *Virol*. 2002. Vol. 294. N 1. P. 60-69.
37. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease // *Clin Microbiol Rev*. 2010. Vol. 23. P. 412-441.
38. Jonsson C.B., Schmaljohn C.S. Replication of hantaviruses // *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001. Vol. 256. P. 15-32.
39. Kalaiselvan S., Sankar S., Ramamurthy M., Ghosh A.R., Nandagopal B., Sridharan G. Prediction of B cell epitopes among hantavirus strains causing hemorrhagic fever with renal syndrome // *J Cell Biochem*. 2017. Vol. 118. N 5. P. 1182-1188.
40. Khaiboullina S.F., Morzunov S.P., St Jeor S.C. Hantavirus: molecular biology, evolution and pathogenesis // *Curr Mol Med*. 2005. Vol. 5. N 8. P. 773-790.
41. Khaiboullina S.F., Netski D.M., Krumpe P., St Jeor S.C. Effects of tumor necrosis factor alpha on sin nombre virus infection in vitro // *J Virol*. 2000. Vol. 74. N 24. P. 11966-11971.
42. Khaiboullina S.F., St Jeor S.C. Hantavirus immunology // *Viral Immunol*. 2002. Vol. 15. P. 609-625.
43. Krautkramer E., Grouls S., Stein N., Reiser J., Zeler M. Pathogenic old world hantaviruses infect renal glomerular and tubular cells and induce disassembling of cell-to-cell contacts // *J Virol*. 2011. Vol. 85. N 19. P. 9811-9823.
44. Kruger D.H., Schonrich G., Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection // *Hum Vaccin*. 2011. Vol. 7. N 6. P. 685-693.
45. Kruger D.H., Ulrich R.G., Hofmann J. Kruger, D.H. Hantaviruses as zoonotic pathogens in Germany // *Dtsch Arztebl Int*. 2013. Vol. 110. N 27-28. P. 461-467.
46. Latus J., Schwab M., Tacconelli E., Pieper F.-M., Wegener D., Dippon J., Muller S., Zakim D., Segerer S., Kitterer D., Priwitz M., Mezger B., Walter-Frank B., Corea A., Wiedenmann A., Brockmann S., Pohlmann C., Alscher M.D., Braun N. Clinical course and long-term outcome of hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany // *Emerg Infect Dis*. 2015. Vol. 21. N 1. P. 76-83.
47. Liang M., Guttieri M., Lundkvist A., Schmaljohn C. Baculovirus expression of a human G2-specific, neutralizing IgG monoclonal antibody to Puumala virus // *Virology*. 1997. Vol. 235. N 2. P. 252-260.
48. Lundkvist A., Bjorsten S., Niklasson B. Immunoglobulin G subclass against the structural components of Puumala virus // *J Clin Microbiol*. 1993. Vol. 31. N 2. P. 368-372.
49. Maes P., Clement J., Groeneveld P.H., Colson P., Huizinga T.W.J., Ranst M.V. Tumor necrosis factor- α genetic predisposing factors can influence clinical severity in nephropathia epidemica // *Viral Immunol*. 2006. Vol. 19. N 3. P. 558-564.
50. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus // *Infect Dis (Lond)*. 2017. Vol. 49. N 7. P. 514-520.
51. Markotic A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome // *Acta Med Croatica*. 2003. Vol. 57. № 5. P. 407-414.
52. Martinez-Valdebenito C., Angulo J., Le Corre N., Marco C., Vial C., Miquel J.F., Cerda J., Mertz G., Vial P., Lopez-Lastra M., Ferres M. A single-nucleotide polymorphism of $\alpha V\beta_3$ integrin is associated with the Andes virus infection susceptibility // *Viruses*. 2019. Vol. 11. N 2. e169.
53. McCaughey C., Hart C.A. Hantaviruses // *J Med Microbiol*. 2000. Vol. 49. № 7. P. 587-599.
54. Medina R.A., Mirowsky-Garcia K., Hutt J., Hjelle B. Ribavirin, human convalescent plasma and anti-beta3 integrin antibody inhibit infection by sin nombre virus in the deer mouse model // *J Gen Virol*. 2007. Vol. 88. P. 493-505.
55. Mustonen J., Makela S., Outinen T., Laine O., Jylhava J., Arstila P.T., Hurme M., Vaheri A. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions // *Antiviral Res*. 2013. Vol. 100. N 3. P. 589-604.
56. Nicacio C.C., Bjorling E., Lundkvist A. Immunoglobulin A response to Puumala Hantavirus // *J Gen Virol*. 2000. Vol. 81. Pt 6. P. 1453-1461.
57. Noh J.Y., Cheong H.J., Song J.Y., Kim W.J., Song K.-J., Klein T.A., Lee S.H., Yanagihara R., Song J.-W. Clinical and molecular epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea over a 10-year period // *J Clin Virol*. 2013. Vol. 58. N 1. P. 11-17.
58. Olal D., Daumke O. Structure of the hantavirus nucleoprotein provides insights into the mechanism of RNA encapsidation // *Cell Rep*. 2016. Vol. 14. N 9. P. 2092-2099.
59. Schmaljohn C., Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem // *Emerg Infect Dis*. 1997. Vol. 3. P. 95-104.
60. Schmaljohn C.S., Nichol S.T. "Bunyaviridae," in Fields Virology, eds Knipe D. M., Howley P. M. // Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 1741-1789.
61. Sundstrom J.B., McMullan L.K., Spiropoulou C.F., Hooper W.C., Ansari A.A., Peters C.J., Rollin P.E. Hantavirus infection induces the expression of RANTES and IP-10 without causing increased permeability in human lung microvascular endothelial cells // *J Virol*. 2001. Vol. 75. N 13. P. 6070-6085.
62. Taylor S.L., Wahl-Jensen V., Copeland A.M., Jahrling P.B., Schmaljohn C.S. Endothelial cell permeability during hantavirus infection involves factor XII-dependent increased activation of the kallikrein-kinin system // *PLoS Pathog*. 2013. Vol. 9. N 7. e1003470.
63. Tian H., Stenseth N.C. The ecological dynamics of hantavirus diseases: From environmental variability to disease prevention largely based on data from China // *PLoS Negl Trop Dis*. 2019. Vol. 13. N 2. e0006901.

64. Vapalahti O., Lundkvist A., Kallio-Kokko H., Paukku K., Julkunen I., Lankinen H., Vahe A. Antigenic properties and diagnostic potential of Puumala virus nucleocapsid protein expressed in insect cells // *J Clin Microbiol.* 1996. Vol. 34. N 1. P. 119-125.
65. Wong G., Bi Y., Kobinger G., Gao G.F., Qiu X. Testing experimental therapies in a guinea pig model for hemorrhagic fever // *Methods Mol Biol.* 2018. Vol. 1604. P. 269-278.
66. Xu Z., Wei L., Wang L., Wang H., Jiang S. The in vitro and in vivo protective activity of monoclonal antibodies directed against Hantaan virus: Potential application for immunotherapy and passive immunization // *Biochem Biophys Res Commun.* 2002. Vol. 298. N 4. P. 552-558.
67. Xu R., Yang X.Y., Yang D.F., Zou C.Y., Gong P.L., Zeng F.D. Phase I evaluation of the safety and pharmacokinetics of a single-dose intravenous injection of a murine monoclonal antibody against hantaan virus in healthy volunteers // *Antimicrob Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. N 12. P. 5055-5059.
68. Yi J., Xu Z., Zhuang R., Wang J., Zhang Y., Ma Y., Liu B., Zhang Y., Zhang C., Yan G., Zhang F., Xu Z., Yang A., Jin B. Hantaan virus RNA load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity // *J Infect Dis.* 2013. Vol. 207. N 9. P. 1457-1461.
69. Zvirbliene A., Kucinske-Kodze I., Rasanskiene A., Petraityte-Burbeikiene R., Klempa B., Ulrich R.G., Gedvilaite A. The use of chimeric virus-like particles harbouring a segment of hantaan virus Gc glycoprotein to generate a broadly-reactive hantaan virus-specific monoclonal antibody // *Viruses.* 2014. Vol. 6. N 2. P. 640-660.

Hemorrhagic fever with renal syndrome: humoral immune response

M.F. Ivanov¹, I.P. Balmasova^{2,3}, E.S. Malova¹, R.I. Sepiashvili³

¹Samara State Medical University, Samara

²A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The review is devoted to hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), which, being a natural focal zoonotic infection, is caused by several types of hantaviruses in the European part of Russia, including Puumala hantavirus. The causative agent in the body primarily affects endothelial and other cells, including kidney cells, and therefore hemorrhagic syndrome and kidney damage are very important in the pathogenesis of the disease with a high degree of humoral immune reactions. The key role in inducing the production of antibodies of different classes is played by the surface-located antigens of the virus — the capsid (N) protein G2 glycoprotein, while the N-antigen is widely used in diagnostic reactions for early detection of antibodies to the virus, and G1 and G2 glycoproteins are considered as inducers of protective immunity. In recent decades, in many countries with endemic areas of the spread of HFRS, including those caused by the Puumala virus, numerous attempts have been made to obtain preparations of anti-G2 monoclonal antibodies to viral antigens for immunotherapy of HFRS.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Puumala hantavirus, viral antigens, monoclonal antibodies, immunotherapy.

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

Т.А. Славянская, М.Г. Маглаперидзе

Российский университет дружбы народов, Москва

Обзор посвящен современной концепции лечения такого распространенного мультисистемного, иммуноопосредованного, хронического кожного заболевания, как псориаз. Рассмотрены современные традиционные и инновационные методы лечения псориаза, назначаемые в комплексной терапии в зависимости от тяжести его течения. Уделено внимание как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии, а также рассмотрены особенности лечения псориаза, ассоциированного с различными коморбидными состояниями. В статье приводятся данные мировой литературы по изменению терапевтического вектора, особенно при лечении псориаза умеренного и тяжелого течения, где на одно из первых мест выходит назначение таргетных биологических препаратов, обеспечивающих прерывание процесса кожного иммунного воспаления. Разработка таргетных биопрепаратов тесно связана с изучением иммунопатогенеза псориаза, роли различных ключевых цитокинов в развитии и поддержании воспалительного процесса в коже. На сегодняшний день наиболее перспективными считают биологические препараты, блокирующие активность оси ИЛ-17/ИЛ-22, а также ИЛ-37/ИЛ-38. Их разработка представляет собой инновационную стратегию для контроля патологического воспалительного ответа при псориазе. Существующие и появляющиеся биологические агенты могут достоверно достигать снижения индекса распространенности и тяжести поражения псориазом (PASI) до 75–90%. Выбор метода лечения основывается на тяжести течения заболевания. Несмотря на то, что легкое течение можно лечить местными средствами, пациентам с умеренным или тяжелым течением необходимо рассмотреть возможность одновременной терапии пероральными системными средствами, биологическими препаратами и/или фототерапией. В некоторых случаях для быстрого облегчения симптомов у пациентов может потребоваться сочетанное использование лекарственных средств. В целом стратегия лечения псориаза на современном этапе направлена на комплексный, индивидуальный подход и учет патогенетических особенностей развития заболевания.

Ключевые слова: псориаз, коморбидные состояния, стратегия лечения, медикаментозная терапия, немедикаментозная терапия, таргетные биопрепараты.

Адрес для корреспонденции: М.Г. Маглаперидзе, аспирант
Кафедра дерматовенерологии и косметологии РУДН
107076 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
E-mail: maiamaglapheridze@gmail.com

УДК 616-517; 615-262.1; 615-275

Псориаз во всем мире считается одним из самых непредсказуемых и сложных в плане лечения заболеваний. Это, прежде всего, связано с тем, что пока нельзя точно установить, какие конкретные причины вызывают его развитие, можно лишь только говорить о провоцирующих факторах, вызывающих данное заболевание. Поскольку псориаз – системное аутоиммунное заболевание, для его лечения требуется комплексный подход. Ранее нами уже были разработаны стратегия и тактика лечения иммуноопосредованных заболеваний как с использованием медикаментозных препаратов, так и немедикаментозных факторов [4, 6–9, 10–13]. Как и при других хронических заболеваниях, для поддержания ремиссии псориаза необходимо соблюдать не только ряд немедикаментозных профилактических мер, но и осуществлять постоянный прием соответствующих препаратов, включая базовые препараты (БП). Продолжительность медикаментозного лечения – 1,5–2 месяца. При этом используют, как правило, сильнодействующие медикаментозные средства, имеющие множество побочных эффектов, среди которых: рвота, боли в животе, нарушение работы вестибулярного аппарата, желудочно-кишечного тракта, проблемы со зрением, головные боли и так далее.

Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом схожи с аналогичными руководствами, действующими в других странах. Длительность терапии обуславливает необходимость выбора лекарственного препарата, который обладает не только эффективностью в отношении различных проявлений заболевания, но имеет оптимальные и стабильные показатели профиля безопасности. Следует при этом также учитывать наличие коморбидных заболеваний у больных псориазом.

Современные традиционные методы лечения псориаза

Для лечения пациентов с псориазом в зависимости от тяжести и распространенности заболевания могут быть использованы разнообразные средства и методы. Существует достаточно широкий арсенал эффективных лекарственных препаратов, в том числе биологических, и методов фототерапии, – который необходимо постоянно расширять.

К основным фармацевтическим препаратам против псориаза относятся: иммунодепрессанты (Сандим-

мун, Неорал, Методжект, Лефомид, Ралеф и др.); препараты, содержащие витамины А, Е, D3 (Куратодерм, Псоркутан, Видестим, Силкис, Радевит и др.); глюкокортикостероиды (Пауэркорт, Дермовеит, Редерм, Комфодерм, Супироцин-Б и др); крема и мази (Содермикс, Карталин, Супер Псори-крем), а также инновационные таргетные биопрепараты, о которых будет сказано ниже.

Традиционное комплексное лечение включает наружную и системную медикаментозную/немедикаментозную терапию. Большинство пациентов нуждаются только в местном лечении. При легких формах заболевания применяют топические препараты. Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм дерматоза предлагают системные лекарственные препараты (метотрексат, циклоспорин, системные ретиноиды), фототерапию. Подсчитано, что из 2,6 млн больных псориазом биологическое системное лечение получают только около 20 000 человек. Поэтому эффективное местное лечение является первоочередной задачей.

Лечение псориаза, прежде всего, направлено на применение кортикостероидов слабой и средней силы только в течение 2–4 недель [19, 24, 26, 27]. Эксперты рекомендуют не использовать сильные и очень сильные кортикостероиды на лице, сгибах или гениталиях из-за высокого риска стероидной атрофии кожи. Возможно применение наружных кортикостероидов один раз в день в течение 3 недель, альтернативный прием – через день в течение 1 недели, затем один раз в 3 дня перед дальнейшей их отменой.

Наружная терапия направлена на уменьшение шелушения и восстановление эластичности пораженных участков кожи. В качестве таких смягчающих средств используют мази или крема с невысокой концентрацией (1–2%) салициловой кислоты или более высокой концентрацией (5–6%) молочной кислоты. Топические глюкокортикостероидные препараты оказывают мощное противовоспалительное, эпидермостатическое, антиаллергическое и местно-анестезирующее действие. Их наносят на кожу в виде крема (при прогрессирующем псориазе, особенно с выраженным экссудативным компонентом), мази (при стабильном поражении с выраженной инфильтрацией), лосьона (при локализации высыпаний на волосистой части головы и лице, особенно при склонности к себорее). При необходимости усиления активности этих средств используют окклюзионные повязки. К разрешающим средствам относятся препараты дегтя, оказывающие в низких концентрациях антимитотическое, кератопластическое, противовоспалительное и дезинфицирующее действие. Деготь используется в различных лекарственных формах (в виде мази, крема, лосьона, пасты, геля, шампуня), в различных концентрациях (от 1–2 до 30%, чистый деготь) как монопрепарат либо в комбинациях с салициловой кислотой, дитранолом и антралином, топическими кортикостероидами. Нафталанская нефть и ее препараты при воздействии на кожу оказывают смягчающее, рассасывающее, противовоспалительное, дезинфицирующее и некоторое болеутоляющее действие. Цитостатическое и цитотоксическое действие оказывают гидроксидантроны (дитранол, антралин), которые приводят к снижению активности окислительных и гликолитических процессов в эпидермальных клетках,

вызывая уменьшение количества митозов в эпидермисе, паракератоза и гиперкератоза.

В 2019 году Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) был одобрен новый, более эффективный препарат для местного лечения – Enstilar® от компании Léo Pharma, имеющий в своем составе два активных компонента – кальципотриол и бетаметазона дипропионат. Препарат представлен в виде перенасыщенной пены, распыляемой из аэрозольного баллона, что обеспечивает не только удобство в его нанесении на кожу, но и, в отличие от кремов и мазей, создает ощущение свежести, которое дополнительно успокаивает зуд. Высокая концентрация действующих компонентов обуславливает более высокую эффективность нового препарата (на 15–20%) в сравнении с традиционными средствами, содержащими те же компоненты.

К системной медикаментозной несупрессивной терапии относятся гипосенсибилизирующая и детоксицирующая терапия. В эту группу входят препараты кальция (цитрат, глюконат, пантотенат), тиосульфат натрия, гемодез. Препараты кальция обеспечивают противовоспалительное и гипосенсибилизирующее действие. Натрия тиосульфат оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее действие. Препарат более активен при внутривенном введении. Гемодез – водно-солевой раствор, содержащий низкомолекулярный поливинилпирролидон, ионы натрия, калия, магния, хлора. Механизм действия гемодеза обусловлен способностью связывать циркулирующие в крови токсины и быстро выводить их через почечный барьер. Витамин D3 оказывает на кожу активное антипролиферативное действие. Он также нормализует дифференцировку эпидермоцитов, что в совокупности способствует разрешению псориазического поражения. Примером такого препарата является кальципотриен – препарат выбора при псориазе слабой или умеренной степени, который эффективен сам по себе и оказывает сберегающее действие при использовании в сочетании с УФ-лучами, циклоспорином, метотрексатом и ретиноидами.

При тяжелых формах псориаза применяют **цитостатики** (циклоспорин, метотрексат). Препараты используются в целях коррекции избыточной пролиферации эпителиоцитов. Действие метотрексата основано на блокаде ключевых этапов биосинтеза нуклеиновых кислот, который, главным образом, он блокирует синтез ДНК, а также размножение клеток, и в меньшей степени – синтез РНК и белка. Терапия метотрексатом безопасна при значительном улучшении показателей по площади и степени тяжести дерматоза, а также качества жизни детей и взрослых, однако его следует использовать периодически для предотвращения кумулятивной токсичности.

Циклоспорин считается безопасным у детей на основании данных его использования при atopическом дерматите. Циклоспорин А – это селективный иммуносупрессивный препарат. Эффективность применения циклоспоринона при лечении различных форм псориаза доказана клинически, поэтому препарат включен в рекомендации по лечению как средство системной терапии. Иммуносупрессоры назначаются только при псориазе среднетяжелой и тяжелой степени, а также при обострении псориазического артрита.

При неэффективности лечения тяжелых форм используют парентеральные глюкокортикостероиды, механизм действия которых при псориазе заключается в их мощном противовоспалительном влиянии, активном иммуносупрессивном эффекте и антиоксическом действии. После достижения положительного клинического эффекта (не обязательно полного клинического регресса) проводится постепенная отмена препарата. Тем не менее, данная терапия не всегда учитывает этиопатогенетические факторы и иммунные нарушения, являющиеся наиболее значимыми для поддержания воспалительного процесса кожи. В последнее время больным с тяжелым псориазом и псориатическим артритом назначают биопрепараты.

Противомикробная терапия. Из-за связи псориаза со стрептококковой инфекцией, наблюдаемой в большинстве случаев заболевания, было предложено лечение антибиотиками, однако их эффективность поставлена под сомнение. В частности, не обнаружено статистически значимого улучшения псориаза после лечения пенициллином или эритромицином [21]. Тем не менее, некоторые эксперты использовали эмпирическую антимикробную терапию при псориазе, ассоциированном со стрептококком: цефалексин (Кефлекс) амоксициллин пенициллин, рифампицин, азитромицин.

По данным В.Л. Рыбкиной [5], кларитромицин действует не только антибактериально, но и активно влияет на процессы пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, экспрессию кластеров дифференцировки и пролиферативную активность лимфоцитов больных псориазом *in vitro*. Автором установлено, что в культуре кларитромицин угнетает пролиферацию кератиноцитов у пациентов с псориазом и увеличивает степень их дифференцировки. Влияние этого препарата было опосредованным и осуществлялось через CD4⁺ лимфоциты, снижая количество CD25⁺ лимфоцитов и спонтанную и ФГА-индуцированную пролиферацию лимфоцитов.

Внутриклеточное обитание стрептококков обеспечивает защиту от иммунных комплексов и антибиотикотерапии. По данным Кохрановской библиотеки, эффективность и безопасность антистрептококковой терапии – антибиотикотерапии (в разных исследованиях назначали пенициллин, 50 000 МЕ/кг/день 3 раза; эритромицин, 250 мг четыре раза в течение 14 дней; рифампицин, 300 мг два раза в день; длительное лечение азитромицином, суточная доза 500 мг) не ясна и необходимо проведение дальнейших исследований по оценке эффективности главным образом пенициллина V или амоксициллина у детей и взрослых с псориазом [20].

В другом исследовании было показано [31], что консервативные методы санации стрептококковой инфекции препаратами пенициллина у больных псориазом, к которым сохранена высокая чувствительность всех серотипов стрептококка, несмотря на хорошие результаты вначале лечения, в последующем приводят к рекolonизации и рецидиву заболевания. Это может быть связано с тем, что, поскольку стрептококки являются внутриклеточными инфектами, они не ингибируются пенициллином, который не способен проникать внутрь клеток.

Немедикаментозная терапия (физиотерапевтические методы лечения) при псориазе носят вспомогатель-

ный характер. В состав комплексной терапии чаще всего включают: ультрафиолетовую фототерапию, ультразвуковую терапию, лазеротерапию, магнитотерапию, криотерапию и др. Данные методы оказывают не только противовоспалительное и успокаивающее действие, но и позволяют нормализовать нервно-психическое состояние больного. Самым инновационным и эффективным методом лечения по признанию экспертов признана UVB-терапия на аппарате Dermalight, которая имеет длину волны 311 нм. Курс лечения занимает от 1,5 до 2,5 месяцев. Процедура длится всего несколько минут (до 3 раз в неделю). Метод отличается действенностью и доступностью (сеансы можно проводить даже самостоятельно у себя дома).

Климатотерапия включает санаторно-курортное лечение. Доказано, что солнце и морской бриз благотворно влияют на кожные покровы, избавляя на длительное время от недуга. Большой популярностью среди больных псориазом пользуются курорты Мертвого моря в Израиле.

Несомненное влияние на состояние болезни оказывают образ жизни и питание. Исключение провоцирующих факторов, о которых было сказано выше, а также диетотерапия с составлением списка разрешенных, рекомендованных и запрещенных продуктов и блюд, также оказывают положительное влияние на течение болезни.

При назначении комплексного плана лечения больному врач должен не только тщательно подойти к вопросам сбора анамнеза, разобраться в патогенезе заболевания, провоцирующих факторах, правильно поставить диагноз, провести дифференциальную диагностику с заболеваниями, имеющими сходную симптоматику, но и учитывать индивидуальные особенности пациента, наличие у него коморбидных состояний.

Стратегия лечения коморбидных заболеваний. У больных псориазом, имеющих сопутствующий вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), ВИЧ и скрытый туберкулез, применение большинства системных агентов представляет опасность из-за их иммуносупрессивных свойств. Так, назначение метотрексата и циклоспорина противопоказано таким пациентам из-за возможности ухудшения состояния больного или реактивации гепатита [21, 30, 34].

Однако в последние десятилетия понимание патогенеза псориаза значительно расширилось и изменилось. В настоящее время он рассматривается как системная воспалительная болезнь с очевидной ролью иммунной системы. Современные традиционные методы лечения, как правило, не учитывают иммунные нарушения, роль которых в развитии заболевания и поддержании воспаления значительна. Это отражается в постепенном переходе от неселективных подходов в терапии псориаза к высокоселективным биологическим методам лечения [25]. Важной проблемой является рецидив поражений кожи и других органов после отмены лечения, что связано с геномным профилем заболевания [24, 28]. Рецидивы псориаза вызваны тем, что тканевые Т-клетки памяти и воспалительные гены, которые участвуют в патогенезе заболевания, включая ИЛ-12p35, ИЛ-22, ИЛ-17 и ИФН γ , полностью не уничтожаются при терапии [14, 16].

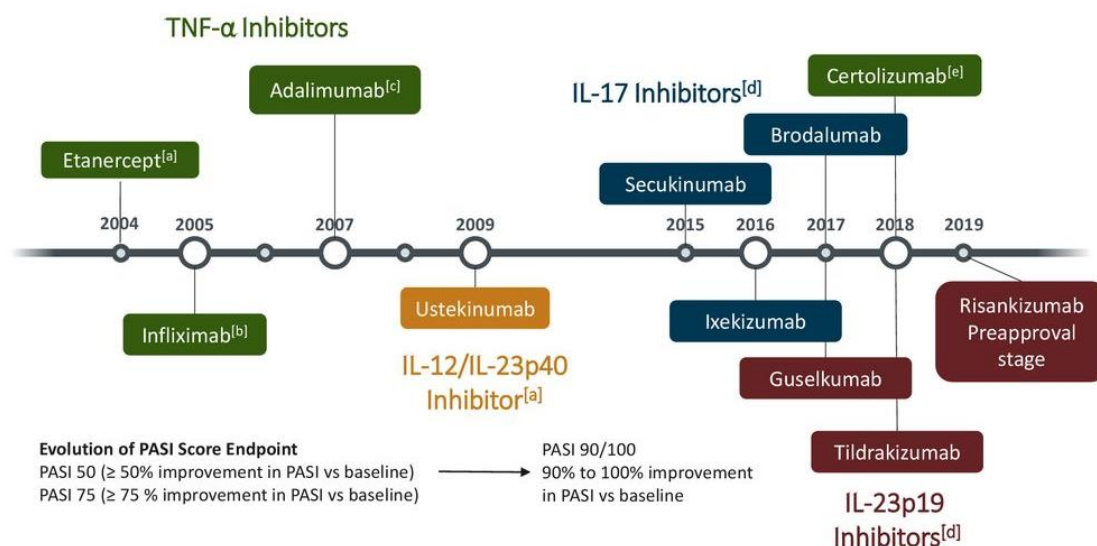


Рис. 1. Эволюция терапевтического ландшафта при псориазе [33].

В связи с этим основные научные исследования в этой области в настоящее время сосредоточены на изучении иммунопатогенетических механизмов развития псориаза и разработке более эффективных таргетных препаратов, способных влиять на различные стадии развития заболевания. Новые методы лечения позволяют достичь колоссальных результатов и существенно увеличить период ремиссии. А часто, после их использования, псориаз исчезает навсегда, больше не беспокоя пациента.

Новая стратегия лечения псориаза – таргетные биологические препараты

Новая таргетная стратегия лечения нацелена в большей степени именно на купирование воспалительных процессов в коже, инициированных цитокинами. Цитокины обеспечивают взаимосвязь в пределах иммунной системы между специфическим иммунитетом и неспецифической защитной реакцией организма, между гуморальным и клеточным иммунитетом. Именно цитокины осуществляют связь между фагоцитами (обеспечивающими клеточный иммунитет) и лимфоцитами (клетками гуморального иммунитета), а также между разными по своей функции лимфоцитами. Медиаторы воспаления (провоспалительные цитокины) синтезируются, секретируются и действуют через свои рецепторы на клетки мишени на ранней стадии воспаления, участвуя в запуске специфического иммунного ответа, в частности, его эффекторной фазы. Локальная продукция провоспалительных цитокинов приводит к формированию очага острого воспаления. Основными продуцентами провоспалительных цитокинов выступают моноциты, макрофаги, лимфоциты. В их секрете способны принимать участие до 90% моноцитов крови и до 60% тканевых макрофагов. Основным индуктором их выработки выступают инфек-

ционные агенты, а также факторы воспаления, которыми могут быть сами провоспалительные цитокины.

В настоящее время доступно несколько классов биологического лечения пациентов с псориазом от умеренной до тяжелой степени [35]: агенты против ФНО, агенты против ИЛ-17; агенты против ИЛ-23 (добавлен последний класс). Тем не менее, некоторые аспекты остаются трудными для понимания, такие как: способ действия, различия между агентами и как выбрать правильное лечение для пациентов? Эволюция ландшафта лечения псориаза, начиная с 2004 года до наших дней, показана на рисунке 1.

Первые таргетные препараты – моноклональные антитела к ФНОα (Etanercept – Этанерцепт, Infliximab – Инфликсимаб, Adalimumab – Адалимумаб) были разработаны в начале 2000-х годов и клинически испытаны для лечения активного псориатического артрита и псориаза средней и тяжелой степени у взрослых.

Таблица 1

Препараты, которые ингибируют функцию ИЛ-23 или ИЛ-17

Название лекарства	Мишень
Устекинумаб	субъединица p40 (ИЛ-12 и ИЛ-23)
Гуселькумаб	субъединица p19 (ИЛ-23)
Тилдракизумаб	субъединица p19 (ИЛ-23)
Рисанкизумаб	субъединица p19 (ИЛ-23)
Мирикизумаб	субъединица p19 (ИЛ-23)
Секукинумаб	ИЛ-17А
Икекизумаб	ИЛ-17А
Бимэкизумаб	ИЛ-17А и ИЛ-17F
Бродалумаб	ИЛ-17RA (ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ-17F)

Начиная с 2009–2015 гг., мишенями для разработки лечебных генно-инженерных биопрепаратов стали ИЛ-17 и ИЛ-23, которые ингибируют ось ИЛ-23/ИЛ-17 [16–18, 29, 33, 37–39]. Их назначают больным при неэффективности общепринятой традиционной терапии либо тяжелом течении заболевания (табл. 1) [17].

В 2019 году на конгрессе дерматологов в Париже были представлены новые таргетные биопрепараты для лечения псориаза, получившие одобрение ЕМА в конце 2018 года. Начиная с 2019 года, эти препараты внедряются в практику дерматологами в Европе. Среди них особое внимание заслуживают следующие таргетные биопрепараты:

• **Новый ингибитор ИЛ-17**

Бродалумаб (Kyntheum®, Léo Pharma) для системного лечения умеренных и тяжелых форм псориаза, который с 2019 года доступен для назначения во Франции, Бельгии, Дании и Нидерландах. Нацеленный на блокировку интерлейкина ИЛ-17RA, Бродалумаб ингибирует в том числе действие ИЛ-17F и C, также участвующих в патофизиологии заболевания. Кроме того, под его воздействие попадает интерлейкин ИЛ-17E/ИЛ-25. Широкий спектр воздействия обуславливает более высокую эффективность нового препарата в сравнении с предыдущим поколением. Так, при тяжелом течении псориаза частота полного ответа с подавлением всех клинических проявлений заболевания для Бродалумаба составила 79% против 54% у такого популярного препарата, как Секукинумаб (Cosentyx®, Novartis).

• **Новые препараты, блокирующие ИЛ-23**

До настоящего времени в качестве специфического ингибитора ИЛ-12 и ИЛ-23 использовался Устекинумаб (Stelara®, Janssen). Теперь же в распоряжении дерматологов

в Европе появятся сразу три препарата с таким же типом действия — Гуселкумаб (Tremfya®, Janssen), Тильдракизумаб (Ilumetri®, Almirall) и Ризанкизумаб (Abbvie®). Все эти новые молекулы анти-ИЛ-23 удивительно эффективны по сравнению со Stelara®. Согласно проведенным исследованиям, эффективность новых веществ обеспечивает полный ответ у 80–87% пациентов, тогда как препарат предыдущего поколения устранял проявления заболевания примерно у половины больных, страдающих тяжелой формой псориаза.

Установлено, что повышение уровня ИЛ-23 или ИЛ-17 и их рецепторов хорошо коррелирует со степенью тяжести заболевания у пациентов без лечения и снижается после проведения терапии биологическими препаратами, блокирующими их активность [16]. В частности, препараты, ингибирующие ИЛ-17A, рецептор А ИЛ-17 или одновременно ИЛ-17A и ИЛ-17F, приводят к нарушению сигнальных путей, вызывающих воспалительный процесс при псориазе, соответственно, быстрому и значительному улучшению кожных и суставных симптомов заболевания [16].

Так, лечение ингибиторами ИЛ-17A Секукинумабом и Икекизумабом было связано с полным или почти полным очищением кожи у многих пациентов и продемонстрировало эффективность, превосходящую многие другие агенты (в том числе ингибитора ФНОα — Устекинумаб). Ученые продолжают изучать наиболее важные медиаторы в качестве возможной новой цели в лечении псориаза и псориатического артрита. В последнее время появились новые биологические препараты, блокирующие ИЛ-23, однако их эффективность и безопасность следует подтвердить в дальнейших исследованиях в динамике (табл. 2.) [16].

Таблица 2

Краткое руководство по применению моноклональных антител к ИЛ-23

Наименование	Мишень	Статус одобрения
Устекинумаб (Стелара)	Блокаторы ИЛ-12 и ИЛ-23	18 ⁺ -летние пациенты с умеренно выраженной болезнью Крона; 12 ⁺ -летние пациенты с умеренно выраженным бляшечным псориазом; 18 ⁺ -летние пациенты с активным псориатическим артритом, как самостоятельно, так и с применением метотрексата.
Гуселкумаб (Тремфия)	Моноклональное антитело человека, связывающееся с субъединицей P19 ИЛ-23	Взрослые с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом, которые являются кандидатами для системной терапии или фототерапии
Тильдракизумаб (Илюмья)	Гуманизированное моноклональное антитело IgG1/k, которое избирательно связывается с субъединицей p19 ИЛ-23 и ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-23	Взрослые с умеренным или тяжелым бляшечным псориазом, которые являются кандидатами для системной терапии или фототерапии
Рисанкизумаб (BI 655066), препарат СКАЙРИЗИ	Гуманизированное моноклональное антитело IgG1, связывающееся с субъединицей p19 ИЛ-23 – ингибитор ИЛ-23 (ИЛ-23)	FDA одобрило препарат SKYRIZI™ (Рисанкизумаб) для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза
Мирикизумаб	Анти-ИЛ-23 (гуманизированное моноклональное антитело-вариант IgG4, которое с высокой аффинностью и специфичностью связывается с ИЛ-23, провоспалительным цитокином естественного происхождения, крайне важным для сохранения и амплификации клеток Th17	На стадии исследования

• **Новый препарат на основе моноклональных антител анти-ФНОα**

Несмотря на то, что препараты на основе анти-ФНОα антител относятся к самому первому ряду таргетных терапевтических препаратов, этот путь по-прежнему остается очень интересным [40]. Это убедительно показывает новый анти-ФНОα препарат – Цертолизумаб пэгол (Cimzia®, UCB10), уже одобренный по ревматологическим показаниям. С 2019 года он стал доступен для лечения псориаза. Препарат состоит из Fab-фрагмента моноклонального антитела, направленного против ФНО и конъюгированного с PEG для увеличения периода полувыведения до 14 дней. Это даст возможность использовать более удобную схему применения. Одним из преимуществ этой новой молекулы является ее очень интересный профиль безопасности. Он позволяет использовать препарат у беременных и кормящих женщин, поскольку не проходит через плацентарный барьер и не накапливается в грудном молоке.

• **Новый препарат на основе рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-36**

Разработки нового лекарства от псориаза, которое пока не имеет аналогов в мире, принадлежит российским ученым [1–3]. Идея основана на знании патогенеза заболевания, в основе которого лежит воспаление. Одними из ключевых регуляторов воспаления в коже являются цитокины (информационные молекулы) семейства ИЛ-

36. Рецепторный антагонист интерлейкина-36 (ИЛ-36РА) блокирует его активацию для борьбы с воспалением. Новый биопрепарат на основе рекомбинантного ИЛ-36РА поможет восполнить этот дефицит и держать воспаление под контролем. Биологическая активность полученного по разработанной методике препарата была проверена в масштабе пилотного промышленного производства ИЛ-36РА в модельной системе *in vitro* на основе клеток линии A549, трансфицированных плазмидой, несущей ген рецептора ИЛ-36. Кроме того, в экспериментальных исследованиях *in vivo* было показано, что ИЛ-36РА способен купировать развитие воспаления при псориазоподобном дерматите у мышей.

Назначение биопрепаратов должно быть обязательно сопряжено с учетом возраста, физиологического состояния больного и наличия у него коморбидных заболеваний (табл. 3).

Подходы к лечению псориаза зависят от экономики здравоохранения каждой страны и эффективности ранее проводимой терапии у больного. Например, в Великобритании биологическое лечение больным псориазом назначают только в случаях, если метотрексат и циклоспорин либо противопоказаны, либо неэффективны [16, 21, 24]. В то же время сами БП также могут быть неэффективны, сопровождаться побочными эффектами или их применение прекращают из-за финансовых причин [23, 28, 37].

Таблица 3

Факторы, которые следует учитывать при назначении системной терапии при псориазе [22, 36]

Класс препарата	Препарат	Беременность	Дети	Анти-НСVAb+	HbsAg ⁺	Anti-Hbc+	ВИЧ	Латентный туберкулез
ФНО-α ингибитор	Etanercept	+	++	++	–	+/-	+	–
	Adalimumab	+	++	+	–	+/-	+	–
	Infliximab	+	+	+	–	+/-	+	–
	Certolizumab	++	+	+	–	+/-	+	–
	Golimumab	+	++	+	–	+/-	+	–
ИЛ-12/23 ингибитор	Ustekinumab	+	++	–	–	?/+	+	–
ИЛ-17 ингибиторы								
Анти-ИЛ-17А	Secukinumab	?/+	?/+	?/+	?/+	?/+	?/+*	+
	Ixekizumab	?/+	?/+	?/+	?/+	?/+	?/+	+
Анти-ИЛ-17R	Brodalumab	?/+	?/+	?/+	?/+	?/+	?/+	+
ИЛ-23 ингибиторы	Guselkumab	?	?/+	?	?	?	?	?
	Tildrakizumab	?	?/+	?	?	?	?	?
	Risankizumab	?	?/+	?	?	?	?	?
	Mirikizumab	?	?/+	?	?	?	?	?
Пероральный новый	Apremilast	?	?/+	?/+	?	?	+	+
Пероральный традиционный	Methotrexate	X	+	X	X	X	X	X
	Cyclosporine	+	+	+/-*	X	X	X	X
	Acitretin	X	+	+	+	+	+	+

Примечание: два плюса (++) обозначают предпочтительных агентов; (+) указывает, что агент может быть использован; (+/-) препарат можно использовать, но он противоречив; (-/+)-препарат не является предпочтительным, но может использоваться; (?/+) данных недостаточно, но препарат безопасен для использования; (?) данных недостаточно; (–) использование этого лекарственного средства является спорным, поскольку данных недостаточно; X – препарат противопоказан. Anti-Hbc – антитело к ядру вируса гепатита В; анти-НСV – антитело к вирусу гепатита С; HbsAg – поверхностный антиген гепатита В.

Таким образом, псориаз представляет собой многогранную проблему для клинициста. Все еще остаются неудовлетворенные потребности и проблемы в лечении этого дерматоза, среди которых следует отметить недостаточную эффективность лечения; эффективное управление сопутствующими заболеваниями; проблемы, связанные с псориазом, возникающим в труднодоступных районах; приверженность пациентов к лечению [31].

Как иммуноопосредованное воспалительное заболевание, псориаз связан с многочисленными сопутствующими заболеваниями. Чем тяжелее основное, тем более вероятно, что у человека будет одно или несколько коморбидных состояний, включая псориатический артрит, наличие которых необходимо учитывать при выборе лекарственных препаратов и составлении комплексного плана лечения больного. В целом терапевтический выбор основывается на тяжести псориаза: легкое заболевание обычно можно лечить местными средствами, в то время как для пациентов с псориазом умеренной и тяжелой степени врачи должны рассматривать биопрепараты, пероральные системные агенты и/или фототерапию как монотерапию или в комбинации. В процессе лечения врач может как корректировать дозировку препаратов, так и, в случае неэффективной терапии, переходить на

препарат с другим механизмом действия, поскольку главная стратегия врача состоит в том, чтобы добиться не просто уменьшения симптомов псориаза, а улучшить качество жизни пациента [15].

Раскрытие механизмов иммунопатогенеза, изучение роли провоцирующих факторов различной этиологии в его развитии, а также внедрение в клиническую практику таргетных биопрепаратов на основе моноклональных антител, принимающих активное участие в развитии системного воспаления, приносят свои многообещающие плоды. На сегодняшний день наиболее перспективными считают биологические препараты, блокирующие активность оси ИЛ-17/ИЛ-22, а также ИЛ-37/ИЛ-38. Их разработка представляет собой инновационную стратегию для контроля патологического воспалительного ответа при псориазе. Впрочем, терапевтическую безопасность и эффективность многих биологических препаратов еще предстоит оценить, чтобы ответить на вопрос: насколько эффективным будет это четвертое поколение для лечения псориаза? [16].

В целом стратегия лечения на современном этапе направлена на комплексный, индивидуальный подход и учет патогенетических особенностей развития заболевания.

Литература

1. Колобов А.А. Получение рекомбинантного антагониста рецептора интерлейкина 36 человека и изучение его физико-химических и биологических свойств // Автореф. дисс. канд. биол. наук. С-Пет. 2017. 24 с.
2. Колобов А.А., Кондратьева Е.В., Кудлинг Т.В., Карасев М. М., Калинин Р.С., Хижина А.А., Нимирицкий П.П., Стефанов В.Е., Петров А.В. Получение ИЛ-36РА человека в *Escherichia coli* при коэкспрессии с метионинаминопептидазой *E. coli*. I. Сравнение продукции ИЛ-36РА различными штаммами // Цитология. 2017. Том 59. № 7. С. 482–488.
3. Колобов А.А., Кондратьева Е.В., Шарафутдинова Т.А., Калинин Р.С., Нимирицкий П.П., Стефанов В.Е., Петров А.В. Получение ИЛ-36РА человека в *Escherichia coli* при коэкспрессии с метионинаминопептидазой *E. coli*. II. Сравнение биологической активности ИЛ-36РА от различных штаммов // Цитология. 2017. Том 59. № 8. С. 534–538.
4. Орлова М.В., Смирнова Т.А., Шамшина Т.Н., Коваленко Н.А., Азизбекян Р.Р. Антибактериальная активность *Bacillus Laterosporus*. // Биотехнология. 1995. № 1–2. С. 22.
5. Рыбкина, В. Л. Обоснование применения кларитромицина для лечения псориаза // Медицинская иммунология. 2005. № 4. С. 405–410.
6. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. Современная концепция иммунореабилитации // Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehab). 1997. № 6. С. 5–7.
7. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Иммунореабилитация: проблемы и перспективы // Бюл. Сиб. отд. РАМН. 1998. № 2. С. 24–27.
8. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehab.) 1999. № 11. С. 5–12.
9. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия иммунореабилитации больных с иммунопатологией // Аллергология и иммунология. 2000. Том.1. № 2. С. 8.
10. Славянская Т.А. Особенности иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы // Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук. М. 1999. 48 с.
11. Славянская Т.А. Стратегия комплексной иммунореабилитации больных ревматоидным артритом // Международный журнал по иммунореабилитации (Int J. Immunorehab.) 1998. № 9. С. 46–49.
12. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации // Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehab.). 1999. № 11. С. 70.
13. Смирнова Т.А., Пономарева Е.П., Ханферян Р.А., Колесников В.В. Опыт применения ранколейкина при терапии язвенной болезни желудка, ассоциированной с *helicobacter pylori*, в амбулаторных условиях // Терапевтический архив. 2009. Том. 81. № 2. С. 30–35.
14. Al-Janabi; Z.K. Jabbar-Lopez; C. Griffiths; Z.Z.N. Yiu. Risankizumab vs. Ustekinumab for Plaque Psoriasis // A Critical Appraisal. // Br J Dermatol. 2019. Vol. 180. P. 1348–1351.
15. April W. Armstrong, Jashin J. Wu, Kenneth B. Gordon, M. Alan Menter New Treatment Paradigms in Psoriasis: Understanding and Incorporating Recent and Emerging Trends // Semin Cutan Med Surg. 2018. Vol. 37 (Suppl 2): S39–S43.
16. Bagel J. Biologics in Psoriasis: The Next Generation Get familiar with the IL-23 monoclonal antibodies // Pract Derm. Feb.2019. P. 72–73.
17. Blauvelt A, Reich K., Tsai T.F., Tying S., Vanaclocha F., Kingo K., Ziv M., Pinter A, Vender R., Hugot S., You R., Milutinovic M., Thaçi D. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol.76. P. 60–69.
18. Blauvelt A., Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis // Clin Rev Allerg Immunol. 2018. Vol. 55. P. 379.
19. Book of Dermatology, Wiley-Blackwell; 2016. Rook's Textbook of Dermatology // Ed. by Christopher Griffiths, Jonathan Barker, Tanya Bleiker, Robert Chalmers, Daniel Creamer. (Editor) Wiley-Blackwell, 4 Vol. 9th Edition. Apr 2016. 4696 p.
20. Diluvio, S. Vollmer, P. Besgen. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. // J Immunol. 2006. Vol. 176. P. 7104–7111.

21. Dupire G, Droitcourt C, Hughes C, Le Cleach L. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. // *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 2019. 3:CD011571. doi: 10.1002/14651858.CD011571.pub2.
22. Elmetts C, Leonardi C, Davis D. et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities.// *JAAD*. 2019. Vol. 80. P. 1073–1113.
23. Haapasalo K., Koskinen L.L.E., Suvilehto J., et al. The Psoriasis Risk Allele HLA-C*06:02 Shows Evidence of Association with Chronic or Recurrent Streptococcal Tonsillitis. // *Infect Immun*. 2018. Vol. 86. P. 00304–00318.
24. Helliwell P.S., Marchesoni A., Peters M. et al. Cytidine deaminase activity, C reactive protein, histidine, and erythrocyte sedimentation rate as measures of disease activity in psoriatic arthritis. // *Ann. Rheum. Dis*. 1991. Vol. 50. P. 362–365.
25. Kaushik S., Lebwohl M. Psoriasis: Which therapy for which patient. Focus on special populations and chronic infections.// *JAAD*. 2019. Vol. 80. P. 43–53.
26. Kleyn E., Morsman E., Griffin L. et al. Review of international psoriasis guidelines for the treatment of psoriasis: recommendations for topical corticosteroid treatments // *J Dermatol Treatment*. 2019. Vol. 29. P. 311–319.
27. Kofoed K., Skov L., Zachari C. New Drugs and Treatment Targets in Psoriasis. // *Acta Derm Venereol*. 2015. Vol. 95, # 2. P. 133–139.
28. Maglaperidze Maia, Slavyanskaya Tatiana, Batkaev Edgem The Role of Streptococcal Infection in the Immune Pathogenesis of Psoriasis.// *Filodiritto Int. Proc. Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitation: innovative technologies*. Ed. R. Sepiashvili. 2019. P.163–175.
29. Nast A., Spuls P., Van der Kraaij G. et al. European S3-Guideline on the Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris Update Apremilast and Secukinumab. EDF Guidelines.// *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2017. Vol. 31. P. 1951–1963.
30. Ogdie A., Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. // *Rheum. Dis. Clin. N. Am*. 2015. Vol.41. P. 545–568.
31. Prinz, J.C. The role of streptococci in psoriasis // *Hautarzt*. 2009. Vol. 60. # 2. P. 109–115.
32. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. // *Expert Rev Clin Immunol*. 2017. Vol. 13. P. 525–534.
33. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis.// *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol.18. # 11. P. 2297.
34. Sikora M. et al. Intestinal barrier integrity in patients with plaque psoriasis // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45. # 12. P. 1468–1470.
35. Skov L., Kragballe K., Zachariae C., Obitz ER, Holm E.A., Jemec G.B., Sølvsten H., Ibsen H.H., Knudsen L., Jensen P., Petersen J.H., Menné T., Baadsgaard O. HuMax-CD4: a fully human monoclonal anti-CD4 antibody for the treatment of psoriasis vulgaris // *Arch Dermatol*. 2003. Vol. 139. #. 11. P. 1433–1439.
36. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management.// *J Am. Acad. Dermatol*. 2017. Vol.76. # 3. P. 393–403.
37. Tonini A., Gualtieri B., Panduri S, Romanelli M., Chiricozzi A. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents.// *Expert Opin. Biol. Ther*. 2018. Vol. 18. # 2. P. 135–148.
38. Warren R., Andrew Blauvelt A., Reich K. IL-23 Inhibition in Psoriasis: Changing the Present, Shaping the Future.// *EMJ Dermatol*. 2018. 6:62. <https://www.emjreviews.com/dermatology/symposium/il-23-inhibition-in-psoriasis-changing-the-present-shaping-the-future>.
39. Zákostelská Z., Málková J., Klimešová K., Rossmann P., Hornová M., Novosádová I., et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response.// *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. # 7. P. 1–13.
40. Zhang Z., Fan W., Yang G. et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-alfa antagonists: a systematic review and meta analysis of randomised controlled trials.// *BMJ Open* 2017. 7:e012567.

The modern concept of treatment for psoriasis

T.A. Slavyanskaya, M.G. Maglaperidze

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The review is devoted to the modern concept of treatment of such a common multisystem, immunomediated, chronic skin disease, such as psoriasis. Modern traditional and innovative methods of psoriasis treatment prescribed in complex therapy depending on the severity of its course are being considered. Attention is paid to both drug and non-drug therapy, as well as the features of the treatment of psoriasis associated with various comorbidities were also considered. The article presents data from the world literature on changing the therapeutic vector, especially in the treatment of moderate and severe psoriasis, where one of the first places is the prescription of targeted biological medicines that provide an interruption of the process of skin immune inflammation. The development of the targeted biological medicines is closely related to the study of the immunopathogenesis of psoriasis, the role of various key cytokines in the development and maintenance of the inflammatory process in the skin. At the moment, the most promising biological medicines are considered to block the activity of the IL-17/IL-22 axis, as well as IL-37/IL-38. Their development is an innovative strategy for controlling the pathological inflammatory response in psoriasis. Existing and emerging biological agents can reliably achieve a reduction in the prevalence and severity of psoriasis lesions (PASI) to 75-90%. The choice of treatment method is based on the severity of psoriasis. Although a mild illness can be treated with local remedies, patients with moderate or severe illness should consider simultaneous treatment with oral systemic agents, biological medicines, and/or phototherapy. In some cases, clinicians may need to use the combined way of medications to quickly relieve symptoms in patients. In general, the strategy of psoriasis treatment at the present stage is aimed at a comprehensive, individual approach and consideration of pathogenetic features of the disease development.

Keywords: psoriasis, comorbidities, treatment strategy, drug therapy, non-drug therapy, targeted biologics.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, Х.Г. Маабрех, М.О. Самиуллина

Российский университет дружбы народов, Москва

Оценивали эффективность климатотерапии при лечении псориаза и псориатического артрита. Климатотерапия представляет собой безопасную и эффективную альтернативу традиционным методам лечения, которые основаны на целительной способности природных ресурсов. Больные псориазом, получавшие лечение на Мертвом море, показали улучшение на 88%, из которых 58% с полным очищением кожи. Мертвое море – самая низкая точка на Земле, содержит самую высокую концентрацию минералов в сравнении с любым другим естественным водоемом. Получение солнечных ванн (которые считают одним из главных лечебных факторов при лечении псориаза, псориатического артрита и других кожных заболеваний) и купание в Мертвом море в течение 2-4 недель показали значительные результаты. С помощью систематического подхода был проведен поиск медицинских статей с использованием поискового термина – Мертвое море. Было обнаружено 360 статей, удовлетворяющих критерию поиска. Статьи оценивались с учетом доказательной базы. Были обнаружены исследования по климатотерапии, доказывающие, что совокупность бальнеотерапии с водами Мертвого моря и естественной фототерапией на Мертвом море являются эффективным методом лечения псориаза. Климатотерапия на Мертвом море продемонстрировала высокие показатели эффективности в лечении псориаза в течение нескольких десятилетий. Тем не менее необходимы более строгие исследования для оценки продолжительности ремиссии для разных форм и стадий псориаза и разработка методов внедрения климатотерапии на Мертвом море в существующие схемы лечения псориаза.

Ключевые слова: климатотерапия, псориаз, псориатический артрит, Мертвое море, местная терапия, бальнеотерапия.

Адрес для корреспонденции: Кандидат мед. наук Н.В. Баткаева
Российский университет дружбы народов,
Кафедра дерматовенерологии и косметологии
E-mail: nbatkaeva.derm@yandex.ru

УДК 615.838:[616.517+616.72-002] 612.014.24

Цель исследования: проанализировать и оценить эффективность климатотерапии при лечении псориаза и псориатического артрита основываясь на главные звенья патонеза заболеваний. Псориаз – это хроническое, иммуноопосредованное, системное заболевание, распространенность которого во всем мире составляет 0,9–8,5%.

Псориаз характеризуется длительным воспалением и гиперплазией эпидермиса, что в итоге приводит к образованию и длительному существованию высыпаний, которые обычно расположены на коже головы, локтях, коленях, в области пупка и в поясничной области [8]. В большинстве случаев псориаз представляет собой доброкачественное заболевание кожи, но при этом он может оказывать серьезное влияние на качество жизни пациентов.

Псориатический артрит – это серонегативная, хроническая воспалительная артропатия, зачастую связанная с псориазом. Предполагаемая распространенность колеблется от 0,16% до 0,25%. Псориатический артрит может поражать от 20% до 30% пациентов с псориазом [8]. Псориатический артрит возникает у 5–30% пациентов, страдающих кожными проявлениями псориаза. Псориаз может впервые появиться в любом возрасте, но наиболее часто начало заболевания было отмечено в 20-30 лет, и второй пик начала заболевания 50–60 лет. Примерно у

75% пациентов начало заболевания приходится до 45 лет [13].

В развитии псориатического процесса ключевую роль играет система регуляторных полипептидов – цитокинов, дисбаланс которых обуславливает иммунопатологические сдвиги в организме больных. Цитокины синтезируются в тканях при развитии патологических процессов, а их уровни в биологических жидкостях коррелируют с тяжестью клинических проявлений целого ряда болезней. В частности, для псориаза, характерно преобладание провоспалительных цитокинов, которые производятся Th1-лимфоцитами (ИФН γ), макрофагами, клетками Лангерганса (ИЛ-1 β), Th17-лимфоцитами (ИЛ-17). В свою очередь, современные методы лечения псориаза, в том числе фототерапия, оказывает нормализующее влияние на баланс цитокинов, что позволяет расценивать показатели цитокинового профиля как своеобразный маркер тяжести течения и возможно, эффективности лечения данного дерматоза. Установлены патогенетические взаимосвязи между уровнем содержания некоторых цитокинов (ИЛ-1 β ; ИФН γ ; ИЛ-17; ИЛ-10), а также тяжестью и распространенностью псориатического процесса. С ростом значений индексов PASI и DLQI у больных псориазом в прогрессирующей стадии заболевания определяется повышение концентраций ряда про- и

противовоспалительных компонентов цитокинового профиля (ИЛ-1 β ; ИЛ-17; ИЛ-10). Наиболее отчетливое увеличение содержания ИФН γ коррелирует с тяжестью, распространенностью псориаза и оказывает неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов. У лиц с экссудативной и себорейной формами дерматоза отмечен более высокий уровень концентрации ряда цитокинов в сравнении с вульгарной и ладонно-подошвенной формами заболевания [1, 4, 5].

Большое значение в развитии псориаза имеют генетические факторы: риск развития псориаза у ребенка 41%, если оба родителя болеют псориазом, и 14%, если болен один родитель, также вероятность заболевания составляет 6%, если брат или сестра болеют псориазом.

Запускающие факторы псориаза

И внешний (воздействующий непосредственно на кожу), и системные факторы могут спровоцировать проявления псориаза у генетически предрасположенных людей.

Внешние запускающие факторы:

- феномен Кебнера, наблюдаемый примерно в 25% случаев;
- загар (солнечный ожог кожи);
- кореподобная сыпь, вызванная реакцией на определенные препараты;
- вирусные экзантемы;
- контактный дерматит (кожная аллергическая реакция);
- заражение лепрой.

Системные запускающие факторы:

- инфекционные: стрептококковые инфекции, особенно фарингит, являются наиболее распространенными провоцирующими факторами;
- ВИЧ инфекция;
- эндокринные факторы: гиперкальциемия, дефицит витамина Д, беременность;
- психологические факторы: стресс;
- прием наркотических препаратов;
- прием алкоголя, курение, ожирение.

Если в патологический процесс при псориазе вовлечено 5–10% поверхности тела пациента, то обычно назначается местная терапия, редко, в некоторых случаях может потребоваться добавить к лечению фототерапию или системную терапию; пациентам, у которых вовлеченность в патологический процесс составляет более 10% поверхности тела, назначение местной терапии изолированно является недостаточным, но во всех случаях она является необходимым дополнением к фототерапии или системной терапии.

При лечении псориаза и псориатического артрита нужно принимать во внимание множество факторов:

- степень вовлеченности (площадь поверхности);
- области вовлечения (кожа головы, лица);
- образ жизни пациента (пребывание на солнце);
- другие проблемы со здоровьем и лекарства;
- тип псориаза (инверсный, капальный);
- возраст пациента.

Долгосрочное лечение псориаза и псориатического артрита требует индивидуального подхода.

Комбинированная терапия занимает отдельную роль в лечении псориаза и псориатического артрита и включает в себя: синтетические аналоги витамина Д₃, топические глюкокортикостероидные препараты, активированный цинк пиритион; антралин; деготь; топические кортикостероиды; салициловую кислоту; пребывание на солнце; тазаротен (ретиноиды).

Чрезмерное использование сильнодействующих кортикостероидов, в том числе бетаметазона дипропионата, это касается и количества препарата (не более 50 г в неделю), и продолжительности его применения (не более 2 недель), может привести не только к местным осложнениям, но и системным осложнениям в надпочечниках.

Топическая терапия играет основную роль в лечении большинства случаев псориаза, особенно легкой и умеренной степени выраженности.

Очевидные плюсы топической терапии:

- отсутствие системного воздействия (или в значительно меньшем количестве) и побочных эффектов;
- врач и пациент могут легко и быстро изменить необходимые количество в соответствии с состоянием – ремиссией и обострением, в зависимости от тяжести поражения и распространения;
- цена ниже, чем многие виды системной терапии;
- нет необходимости в повторных анализах крови и посещениях клиники;
- после прекращения терапии по любой причине выраженность ремиссии сохраняется;
- высокая безопасность у беременных и детей (не у всех топических средств!!!).

Воздействие солнца считают одной из первых линий топической терапии.

Пациенты уже долгое время проявляют интерес к климатотерапии на Мертвом море – альтернативному лечению псориаза, которое продемонстрировало высокие показатели эффективности в течение нескольких десятилетий [10].

Лечебные факторы Мертвого моря включают УФ-излучение, температуру воздуха, влажность, атмосферное давление и состав солей в воде Мертвого моря, которое расположено на 395 м ниже уровня мирового океана, и эти дополнительные слои атмосферы, а также испарения с поверхности воды фильтруют и задерживают вредные лучи солнца, создают идеальное соотношение длинноволновых (УФА 315–390 нм) и средневолновых (УФБ 300–315 нм) УФ-лучей. Средняя относительная влажность воздуха низкая, а температура воздуха высокая, количество солнечных дней в году достигает 330.

В районе Мертвого моря отмечается самое высокое (800 мм рт. ст.) на Земле барометрическое давление. Содержание кислорода в воздухе на 6–8% молекул на 1 м выше, чем на уровне Средиземного моря. Вода Мертвого моря содержит большое количество минералов и солей. Концентрация солей составляет приблизительно 300 г соли на 1 л воды, тогда как в Средиземном море – приблизительно 35 г соли на 1 л воды [2].

Бальнеотерапия. Практика погружения пациента в минеральную воду или минеральную грязь известна как бальнеотерапия. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных псориазом (Москва, 2013) санаторно-курортное лечение рекомен-

дуются проводить в стационарную и регрессирующую стадии заболевания, а также в период ремиссии. Показано проводить лечение сероводородными водами проводится на курортах Горячий Ключ, Ейск, Пятигорск, Сергиевские минеральные воды, Серноводск, Сочи, Мацеста, Хоста; кремнистыми водами — на курортах Горячинск, Талая; радоновыми водами — на курортах Белокуриха, Молоковка, Пятигорск.

Бальнеотерапия с водами Мертвого моря также применяется для лечения псориаза. Мертвое море — это самое соленое озеро на Земле, которое существует около 50 000 лет. Концентрация соли примерно в 7–10 раз превышает соленость в океанах. Минералогический состав соли Мертвого моря представлен: 50,8% хлорида магния, 14,4% хлорида кальция, 30,4% хлорида натрия и 4,4% хлорида калия. В соли мало сульфатов, но относительно много бромидов (бромид магния и др [10]).

Гелиотерапия — это применение солнечного излучения с лечебной и профилактической целями (общие и местные солнечные ванны). Основная часть солнечной энергии имеет три составляющих: видимый свет (40%), инфракрасное (50%) и ультрафиолетовое излучение (10%). Солнечные ванны проводят при различных значениях влажности воздуха, плотности суммарного солнечного излучения и скорости ветра. Для подробной комплексной оценки введено понятие «радиационно-эквивалентной температуры». Солнечные ванны рекомендуют принимать утром (8–11 ч) или в послеобеденное время (15–18 ч). Гелиотерапия оказывает иммуностимулирующий, пигментирующий, витаминообразующий, катаболический и психостимулирующий эффекты [3].

С помощью компьютерной визуализации проведено исследование кожи пациентов, чтобы определить, может ли быть рецидив псориаза после полного очищения кожи у пациентов, достигающих полной ремиссии после лечения климатотерапией на Мертвом море [9]. Выборка состояла из 5 мужчин и 1 женщины, PASI составляло 13,9 (стандартная девиация (сд) 5,5, диапазон 8,08–19,6) и 4–53 (сд 2, диапазон 1,34–7,71) соответственно. Гистопатологическое исследование показало типичные псориазические изменения кожи в начале и сразу после лечения климатотерапией на Мертвом море. Это исследование представляет метод, который позволяет изучение бляшко-специфического рецидива псориаза и другие рецидивирующие заболевания кожи [9].

Другое исследование было проведено чтобы определить влияние климатотерапии Мертвого моря на качество жизни пациентов с вульгарным псориазом и псориазическим артритом [12].

119 пациентов приняли участие в обсервационном проспективном исследовании, проведенном в клинике Deutsches Medizinisches Zentrum, медицинском центре по уходу за кожей, специализирующийся на климатотерапии.

Пациенты заполнили анкеты количественно оценить качество жизни в разные моменты времени: день приезда, день отъезда, а также через 3 и 6 месяцев после окончания лечения.

В результате отмеченное улучшение показателей качества жизни измерялось между временем прибытия к моменту отъезда и 3 месяцами после окончания лечения [12].

Еще одно исследование было проведено для сравнения влияние климатотерапии Мертвого моря (ММК) на эти два типа заболевания с ранним и поздним началом и определить влияние этого лечения на частоту ответа.

605 пациентов взято из базы данных научно-исследовательского института на Мертвом море и разделены на две группы, типы I и II, в зависимости от того, начала заболевания по возрасту было ниже или больше 40 лет, соответственно.

Процент улучшения PASI достиг до 95%. Логистическая регрессия была использована для выявления факторов, связанных с наблюдаемым исходом.

К концу исследования 74% пациентов в группе 1 достигли PASI 95 по сравнению с 62% в группе 2. Из этого следует, что группа 1 лучше реагировала на лечение по сравнению с группой 2. Предельные значения для пациентов в возрасте 30 и 20 лет соответственно демонстрировали сходные тенденции; 75%, 65% и 78%, 68% для групп 1 и 2 соответственно.

Показатели эффективности после ММК были впечатляюще высокими для пациентов с псориазом. Было установлено, что эффект лечения обратно коррелирует с возрастом пациента в начале заболевания [11].

Пациенты и методы

Известно, что климатотерапия на Мертвом море применяется для лечения псориаза и псориазического артрита более сорока лет, первые публикации появились в конце 70-х годов прошлого века [10]. Используя систематический подход был проведен поиск и последующий ретроспективный анализ медицинских статей с использованием поискового термина — Мертвое море.

Результаты и обсуждение

Было обнаружено 360 статей, удовлетворяющих критериям поиска. Статьи оценивались с учетом доказательной базы. Были обнаружены исследования по климатотерапии, доказывающие, что совокупность бальнеотерапии с водами Мертвого моря и естественной фототерапией на Мертвом море являются эффективным лечением псориаза [14].

Ретроспективный обзор 1448 последовательных больных псориазом, получавших лечение на Мертвом море, показали улучшение на 88%, из которых 58% с полным очищением кожи. Мертвое море — самая низкая точка на земле, содержит самую высокую концентрацию минералов в сравнении с любым другим естественным водоемом. Получение солнечных ванн и купание в Мертвом море в течение 2–4 недель показали значительные результаты [6].

В исследовании участвовали 72 ребенка из Чешской Республики. Дети были разделены на три группы по 24 человека и проходили лечение в течение трех периодов времени (март 2014 года, октябрь 2014 года и март 2015 года), с постепенным увеличением воздействия солнца в течение 28 дней подряд Среднее улучшение составило $87,5 \pm 13,4\%$ через 4 недели на Мертвом море и $86,1 \pm 11,3\%$ после 1 месяца лечения стероидными кремами [13].

В исследовании участвовало 519 пациентов в Иордании. У 29% пациентов кожа полностью очистилась. У 60% пациентов отмечалось значительное и умеренное улучшение. Наблюдение за 215 пациентами показало, что большинство из них находились в состоянии ремиссии в течение более длительного времени, по сравнению с другими методами терапии. Лечение состояло в постепенном увеличении времени экспозиции на солнце и купании в водах Мертвого моря, увлажняющих веществах и оливковом масле, кератолитических мазях, применяемых местно, а также дегтевые мази, применяемые при необходимости [7].

Таким образом, климат Мертвого моря, самого низкого места на земле, обладает уникальными природными

целебными свойствами. Эти специальные свойства используются для лечения кожных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, атопический дерматит и заболевания суставов. Климатотерапия – это естественная и безопасная терапия с высоким процентом эффективности.

Климатотерапия на Мертвом море продемонстрировала высокие показатели эффективности в лечении псориаза в течение нескольких десятилетий. Тем не менее необходимы более строгие исследования для оценки продолжительности ремиссии для разных форм и стадий псориаза, и разработка методов внедрения климатотерапии на Мертвом море в существующие схемы лечения псориаза.

Литература

1. Василейский С.С. Взаимоотношение иммунологических и неиммунных факторов патогенеза псориаза. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 1990. № 9. С. 26–29.
2. Владимиров В.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения. // *Русский медицинский журнал*. 1998. № 20. С. 4.
3. Кирьянова В.В. с соавт. Псориаз: значение физиотерапевтических факторов в комплексной терапии хронического дерматоза. // *Вестник Авиценны*. 2019. С. 154–164.
4. Кубанова А.А. с соавт. Иммунные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии. // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010. № 1. С. 35–47.
5. Симбирцев, А.С. Перспективы применения препаратов цитокинов в дерматовенерологии. // *Практическая медицина*. 2011. С. 15–22.
6. Al Bawab Abeer, et al. The Dead Sea Mud and Salt: A Review of Its Characterization, Contaminants, and Beneficial Effects. // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2018. Vol. 305. №. 1. IOP.
7. Bisharat, Zuhair Z. Climatotherapy of psoriasis at the Dead Sea Spa Medical Center in Jordan. // *J. European Academy of Dermatology and Venereology*. 1001.9.1997. P. 122.
8. Coates L. C., et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: is all inflammation the same? // *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016. Vol. 46. #. 3. WB Saunders.
9. Emmanuel T. Non-random Plaque-site Recurrence of Psoriasis in Patients Treated with Dead Sea Climatotherapy. // *Acta dermato-venereologica* 2019: P. 909–910.
10. Harari M. et al. Dead sea climatotherapy for psoriasis vulgaris: analysis of short-term results. // *Age*. 2016. P. 51–24.
11. Harari, Marco, et al. Patients with early-onset psoriasis achieve better results following Dead Sea climatotherapy. // *J. European Academy of Dermatology and Venereol*. 2012. P. 554–559.
12. Kopel E., et al. Effect of the Dead Sea climatotherapy for psoriasis on quality of life. // *Isr Med Assoc J*. 2013/Vol.15.#2. P. 99–102.
13. Marsakova, A., et al. Dead Sea climatotherapy versus topical steroid treatment for atopic dermatitis children: long-term follow-up study. // *J. Dermatol. Treatment*. 2019. P. 1–5.
14. Telles, S, et al. A Critical Evaluation of Dead Sea Therapy in the Management of Psoriasis. 2017. *J. Altern Complement Integr Med* 3 P. 033.

Pathogenesis of climatotherapy of psoriasis and psoriatic arthritis

N.V. Batkaeva, E.A. Batkaev, H.G. Maabreh, M.O. Samiullina

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The effectiveness of climatotherapy for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis was evaluated. Climatotherapy represents a safe and efficient alternative to the conventional therapeutic modalities, which are based on the healing ability of natural resources. Psoriasis patients who received the Dead Sea treatment showed an improvement of 88%, including 58% with full clearance. The Dead Sea (the lowest point on earth) has the highest concentration of minerals from all the water on earth. 2–4 weeks on the Dead Sea sun and bathing are essential for significant benefits. exposure to the sun is considered one of the first lines in therapy in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other skin diseases by climatotherapy. Using a systematic approach, a literature search was performed using the search term – the Dead Sea. 360 studies were identified that meet inclusion requirements. All studies were estimated on the basis of evidence base. Studies about climatotherapy have been found which prove that a combination of Dead Sea balneotherapy and natural Dead Sea phototherapy is an effective treatment for psoriasis. Dead Sea climatotherapy has shown high rates of effectiveness in the treatment of psoriasis for several decades. However, more rigorous studies are needed to assess the duration of remission for different forms and stages of psoriasis and devising methodological solutions is needed to implementing Dead Sea climatotherapy into existing treatment plans.

Key words: climatotherapy, psoriasis, psoriatic arthritis, Dead Sea, topical therapy, balneotherapy.

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ГУБЫ И НЁБА

**М.Н. Митропанова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, С.В. Ковалева¹,
Г.А. Чудилова¹, Л.В. Ломтатидзе¹**

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Российский университет дружбы народов,

Ежегодно в России рождается более 20 000 детей с врождённой расщелиной губы и нёба (ВРГН), что является не только медицинской, но и социальной проблемой и требуют применения комплекса реабилитационных мероприятий, включающих своевременное оказание терапевтической и реконструктивной хирургической помощи. У детей с ВРГН установлены клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, ассоциированные с нарушениями мукозального иммунитета, проявляющимися дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов и полным дефицитом секреторного иммуноглобулина А. Разработанная программа локальной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ – гель Виферон, включенная в комплексную реабилитацию детей с ВРГН, позволяет, в первую очередь, оказать своевременную хирургическую помощь, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения, и в то же время, повысить резистентность к респираторным инфекциям. Позитивная клиническая эффективность локальной интерферонотерапии в процессе этапной реабилитации детей с ВРГН оказывает протективный клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ, уменьшении количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания в стационаре, снижении длительности применения антибактериальных препаратов, уменьшении количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и неба, иммунокомпрометированные дети, иммунотропная терапия, комплексная реабилитация, мукозальный иммунитет.

Адрес для корреспонденции: Доцент кандидат мед. наук М.Н. Митропанова
Зав. кафедрой детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой
хирургии Кубанского государственного медицинского университета
350063 Краснодар, ул. Седина, 4
e-mail: kaf-detstom@yandex.ru

УДК [616.317:616.315]:612.017-08

В последнее время во всем мире наблюдается прогрессирующий рост количества детей с врожденными пороками развития. Врожденные расщелины губы и нёба (ВРГН) по данным ВОЗ встречаются в 0,6–1,6 случаев на 1000 новорожденных и по частоте встречаемости занимают второе–третье место среди всех врожденных пороков развития человека. Ежегодно в РФ рождается более 20 000 детей с ВРГН [1]. Эти пороки развития у детей являются не только медицинской, но и социальной проблемой и требуют применения комплекса реабилитационных мероприятий, включающих своевременное оказание терапевтической и реконструктивной хирургической помощи. На сегодняшний день важнейший метод лечения ВРГН – хирургический, однако, сроки оперативного вмешательства нередко приходится откладывать в связи с высокой частотой инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости, респираторного тракта и ЛОР-органов. Проведенный ранее клинический анализ состояния детей с ВРГН, находившихся под нашим динамичным наблюдением, показал, что эти дети переносили 8 и

более эпизодов в год осложнённых и неосложнённых ОРВИ с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпрометированности [5, 7]. Кроме того, несмотря на постоянное совершенствование техники операций, а также значительное улучшение ухода за больными после выполнения пластической операции, частота ранних и отдаленных послеоперационных осложнений остается еще весьма значительной. Неоспоримым фактом является и то, что формирование воспалительного процесса у детей с ВРГН связано с анатомо-топографическими особенностями, облегчающими проникновение патогенной микрофлоры на слизистую ротовой полости и слизистую носа. Длительное присутствие патогенной микрофлоры на слизистых сопровождается нарушениями мукозального иммунитета [2, 4, 12]. В последние годы накопилось достаточно много информации о роли про- и противовоспалительных цитокинов в обеспечении противоинфекционной резистентности и в процессах формирования воспалительных реакций [10]. Многие из

этих цитокинов присутствуют в слюне: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО α , ИФН α , ИФН γ , эпидермальный ростовой фактор и другие факторы роста и цитокины [3, 11, 13]. Эти многочисленные факторы продуцируют эпителий слизистой оболочки, встроенные в эпителий лимфоциты и макрофаги под влиянием флорогенных стимулов, поступающих в ротовую полость и верхние дыхательные пути. Кроме того, источником цитокинов в слюне являются сывороточный транссудат и слюнные железы [3, 11]. Немаловажная роль в противоинфекционной защите принадлежит секреторному иммуноглобулину А. Нарушения мукозального иммунитета, приводят к более легкой инвазии патогенов, способствуют их персистенции, что поддерживает процессы воспаления. Возникающие дефекты функционирования локального и системного иммунитета у детей с ВРГН, требуют разработки новых подходов к комплексной реабилитации. При этом одним из важнейших приоритетных направлений является разработка новых иммунотерапевтических подходов, направленных на восстановление дефектного функционирования как мукозального, так и системного иммунитета, что должно, с нашей точки зрения повысить эффективность комплексной реабилитации

Цель исследования: выявить особенности дефектного функционирования мукозального иммунитета у детей с ВРГН с последующей оценкой эффективности влияния локальной интерферонотерапии, включенной в комплекс реабилитационных мероприятий.

Пациенты и методы

В исследование были включены 60 детей с ВРГН в возрасте от 1 года до 3 лет на этапе подготовке к хирургической операции по устранению дефекта мягкого нёба (велопластики), или ранней щадящей операции по устранению дефектов твёрдого нёба (уранопластики) в отделении челюстно-лицевой хирургии детской Краевой клинической больницы г. Краснодара (ЧЛХ ДККБ). У родителей (опекунов) детей было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно

Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Были сформированы три группы детей: группа 1 – 30 детей от 1 до 3 лет (14 мальчиков и 16 девочек) с ВРГН, имеющие клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, находящиеся под нашим клиническим наблюдением (группа сравнения); группа 2 – 30 детей от 1 до 3 лет с ВРГН (13 мальчиков и 17 девочек) имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, в программу комплексной реабилитации которых была включена локальная интерферонотерапия. Группа 3 – группу контроля составили 30 условно-здоровых детей соответствующего пола и возраста.

Проведены микробиологические исследования полости рта, носоглотки и носовой полости у детей с ВРГН для выявления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов стандартными методами. Исследовано состояние мукозального иммунитета во всех группах наблюдаемых детей. В группе 2 исследования мукозального иммунитета проведены дважды – до и после локальной интерферонотерапии. Для оценки состояния мукозального иммунитета в ротовой жидкости (РЖ) определяли концентрацию секреторного IgA (sIgA) и цитокинов ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИФН γ методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе ASCENT (Финляндия) с использованием соответствующих тест-системы (ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ, Новосибирск).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, StatPlus 2009 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна–Уитни и параметрического критерия Стьюдента. Результаты представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилем (Me[Q1;Q3]) или среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического ($M \pm m$) в зависимости от характера распределения. Значимость различия определяли при $p < 0,05$.

Таблица 1

Частота встречаемости клинических признаков иммунодефицита с инфекционным синдромом в группе 2 и группе сравнения 1 детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба ($M \pm m$)

Клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом	Группа сравнения 1 до комплексной реабилитации	Группа 2 до комплексной реабилитации	Достоверность различий между группами 1 и 2
Количество случаев ОРВИ в год	12,2 $\pm$ 1,3	12,4 $\pm$ 1,2	$p > 0,05$
Количество осложненных ОРВИ в год	10,5 $\pm$ 0,64	10,2 $\pm$ 0,56	$p > 0,05$
Количество случаев обострения хронической бактериальной инфекции в год (хронический ринит, хронический тонзиллит, хронический синусит, хронический фаринготрахеит)	5,0 $\pm$ 0,55	5,3 $\pm$ 0,63	$p > 0,05$
Количество курсов антибактериальной терапии в год (включая парентеральное введение)	8,87 $\pm$ 0,32	9,06 $\pm$ 0,43	$p > 0,05$

Результаты и обсуждение

Анализ клинического статуса детей с ВРГН в группах 1 и 2 позволил выявить клинические критерии иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в том числе парентерально применялись цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) (табл. 1).

Для детей этого возраста характерно состояние физиологического воспаления слизистой десен, при прорезывании временных зубов, которое у детей с ВРГН сопряжено с постоянной дополнительной вирусной нагрузкой (персистенция респираторных и герпес вирусов, острые герпетические стоматиты) и бактериальной нагрузкой представленной ассоциациями стрептококков (*Str. viridans*, *Str. pneumoniae*), *Ent. durans*, *Ent. faecium*, *S. epidermidis*, *Haemophilus influenza*). При этом имело место отсутствие острых клинических проявлений заболеваний. По результатам микробиологических и бактериологических исследований идентифицировано 10 культур грамположительных и грамотрицательных бактериаль-

ных микроорганизмов, а также *Candida albicans* и *Candida krusei*. Нарушение микробиоценоза слизистых ротовой и носовой полости является, как причиной, так и следствием снижения и напряженности локального и системного иммунитета. Проведение первого этапа хирургического лечения у детей группы 1 осложнялось нагноением и/или расхождением швов, длительными курсами антибактериальной терапии, длительным периодом пребывания в стационаре, затяжным периодом реабилитации.

Оценка состояния локального иммунитета у детей с ВРГН, выявила отсутствие sIgA в РЖ в сравнении с показателями контрольной группы соответствующего возраста (рис. 1).

Показано статистически значимое повышение при ВРГН уровня ИЛ17 в 4,03 раза до 21,8 [10,0; 37,8] пкг/мл против 5,4 [3,8; 5,9] в контроле ($p < 0,05$), ИЛ6 до 3,8 [1,37; 4,3] пкг/мл против 2,63 [2,41; 2,85] пкг/мл ($p < 0,05$). Результаты исследования уровня ИЛ1 β при ВРГН позволили установить лишь тенденцию к повышению – 42,13 [30,0; 57,8] пкг/мл против 34,3 [27,3; 36,1] пкг/мл в контроле ($p > 0,05$) и снижения противовоспалительного ИЛ4 ($p > 0,05$) и регуляторного ИФН γ ($p > 0,05$) относительно контрольных значений условно-здоровых детей (рис. 2, табл. 2).

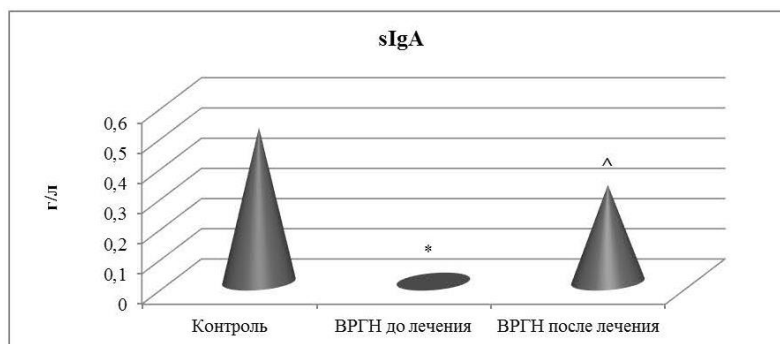


Рис. 1. Уровень концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) у детей группы 2 (1–3 года) с врожденной расщелиной губы и неба (ВРГН) до и после локальной интерферонотерапии. * $p < 0,05$, достоверность различий между показателями по сравнению с контролем; ^ $p < 0,05$, достоверность различий между показателями до и после лечения.

Таблица 2

Состояние мукозального иммунитета у детей 1-3 лет с врожденной расщелиной губы и неба до и после локальной интерферонотерапии (Ме[Q1;Q2])

Группа	ИЛ-17, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	ИЛ-1 β , пкг/мл	ИФН γ , пкг/мл	sIgA, г/л
Контроль	5,4 [3,8; 5,9]	18,65 [15,1;19,14]	2,63 [2,4;2,85]	34,31 [27,3 36,13]	16,74 [5,2;17,3]	0,51 [0,46;0,63]
Группа 2 до лечения	21,8* [0,01;37,8]	12,4* [7,1 ;13,1]	3,8* [1,4;4,32]	42,13 [30,0; 57,8]	12,7 [8,11;17,5]	0*
Группа 2 после лечения	14,18*^ [5,3; 33,6]	17,3*^ [15,9; 18,9]	2,14^ [1,37;5,3]	57,3*^ [45,9; 63,96]	11,8 [9,6;16,9]	0,32^ [0,29;0,30]

Примечание: * $p < 0,05$, достоверность различий между показателями по сравнению с контролем; ^ $p < 0,05$, достоверность различий между показателями до и после лечения.

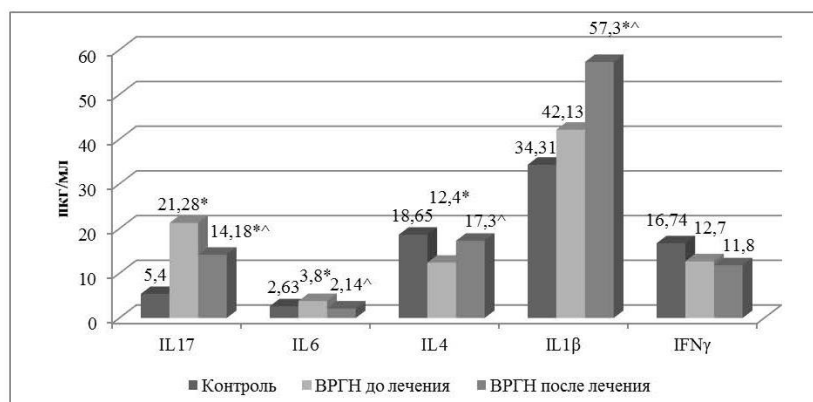


Рис. 2. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у детей группы 2 (1–3 года) с врожденной расщелиной губы и неба до и после локальной интерферонотерапии. * $p < 0,05$, достоверность различий между показателями по сравнению с контролем; ^ $p < 0,05$, достоверность различий между показателями до и после лечения.

Примечательно, что выявлен дисбаланс функционирования локального цитокинового профиля: нарушение уровней важнейшего медиатора развития воспаления ИЛ1β, первые проявления биологического действия которого проявляются в активации местных защитных реакций и противовоспалительного ИЛ4, которые вместе с регуляторным цитокином ИФНγ, являются ключевыми факторами определяющими тип иммунного ответа и потенцирующими экспрессию секреторного компонента IgA.

Установленные дефекты мукозального иммунитета обуславливают необходимость разработки новых подходов к проведению локальной иммуотропной терапии, направленной на реставрацию мукозального иммунитета слизистых ротовой и носовой полостей, что должно способствовать регрессии установленных нарушений и профилактировать возникновение повторных респираторных инфекций и послеоперационных осложнений.

Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для иммунокомпрометированных

детей с вирусными респираторными и герпетическими инфекциями используется рекомбинантный ИФН α 2b в сочетании с антиоксидантами – гель Виферон (интерферон α 2b человеческий рекомбинантный, ООО «Ферон», Россия), что обусловлено универсальным противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующим характером его действия [6, 8, 9].

Учитывая выявленные дефекты функционирования противовирусного иммунитета, наличие клинических критериев иммунодефицита с инфекционным синдромом и особенности клинического статуса пациентов, находившихся на разных этапах хирургического лечения врожденной расщелины губы и неба, нами разработана программа локальной интерферонотерапии с целью профилактики возникновения ОРВИ и снижения частоты возникновения бактериальных инфекций носо- и ротоглотки, а также частоты возникновения послеоперационных осложнений.

У детей группы 2 был использован локально рекомбинантный интерферон α 2b в сочетании с антиоксидан-

Таблица 3

Программа локальной интерферонотерапии и антибактериальная терапия в комплексном лечении детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба с нарушениями мукозального иммунитета

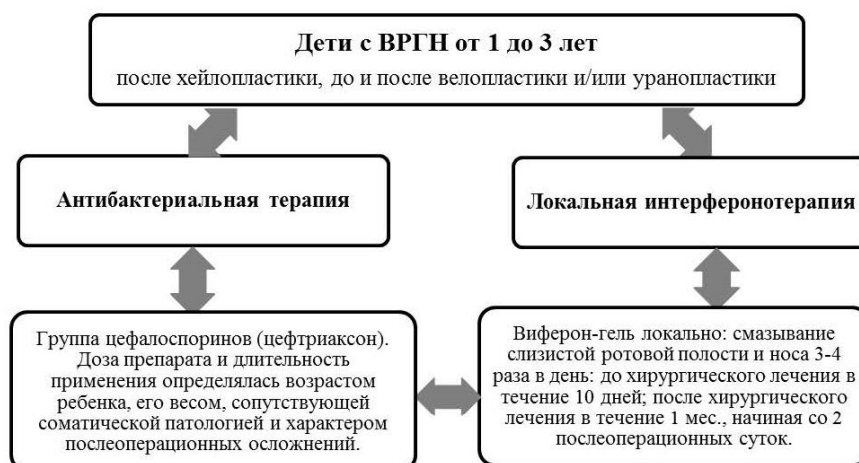


Таблица 4

Сравнительная клиническая эффективность локальной интерферонотерапии у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба от 1 до 3 лет ($M \pm m$)

Клинические критерии эффективности лечения	Группа 2		Группа сравнения 1	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество случаев ОРВИ в год	12,4 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 1,3*^	12,2 $\pm$ 1,3	8,6 $\pm$ 0,8*
Количество осложненных ОРВИ в год	10,2 $\pm$ 0,56	3,4 $\pm$ 0,34*^	10,5 $\pm$ 0,64	8,03 $\pm$ 0,74*
Количество случаев обострения хронической бактериальной инфекции в год (хронический ринит, хронический тонзиллит, хронический синусит, хронический фаринготрахеит)	5,3 $\pm$ 0,63	3,8 $\pm$ 0,56*	5,0 $\pm$ 0,55	4,5 $\pm$ 0,52
Количество курсов антибактериальной терапии в год (включая парентеральное введение)	9,06 $\pm$ 0,43	6,34 $\pm$ 0,58*	8,67 $\pm$ 0,32	7,2 $\pm$ 0,86

Примечание: * $p < 0,05$, достоверность различий между показателями до и после лечения; ^ $p < 0,05$, достоверность различий между показателями группы 2 и группы сравнения 1 после лечения.

том (α -токоферола ацетат) – Виферон-гель – смазывание слизистой ротовой полости и носа 3-4 раза в день за 10 дней до хирургического лечения и в течение 1 месяца после хирургического лечения, начиная со вторых послеоперационных суток. Общая продолжительность курса локальной интерферонотерапии до и после хирургического лечения составила 1 месяц и 10 дней (табл. 3).

Антибактериальная терапия назначалась эмпирически с учетом современных сведений о резистентности возбудителей к некоторым антибактериальным препаратам. В последующем проводилась коррекция антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования (посева микрофлоры полости рта, полости носа и носоглотки) и определения чувствительности к антибиотикам. Препаратами выбора были антибактериальные средства из группы цефалоспоринов (цефтриаксон). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений.

После проведения комплексного лечения с включением локальной интерферонотерапии рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ – гель Виферон у детей группы 2 с ВРГН, отмечено появление в РЖ sIgA 0,32 [0,29; 0,30] г/л, достигающее нижних значений контроля 0,45 [0,34; 0,60] г/л, повышение концентрации ИЛ4 до 17,3 [15,9; 18,96] пкг/мл до контрольного уровня, а также уровня ИЛ1 β 57,3 [45,9; 63,96] пкг/мл на фоне снижения количества ИЛ17 до 14,18 [5,3; 33,6] пкг/мл и неменяющихся значений концентрации ИЛ6, ИФН γ ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$). Проведение комплексного лечения позволило компенсировать некоторые нарушения мукозального иммунитета при ВРГН, что клинически сопровождалось сокращением респираторной заболеваемости.

Включение в комплексное лечение локальной интерферонотерапии Виферон гелем продемонстрировало выраженный клинический эффект в виде снижения частоты ОРВИ в 2,5 раза с 12,4 $\pm$ 1,2 до 4,9 $\pm$ 1,3 эпизодов в год ($p < 0,05$), в том числе осложненных ОРВИ в 3 раза с 10,2 $\pm$ 0,56 до 3,4 $\pm$ 0,34 эпизодов в год ($p < 0,05$), а также частоты обострений хронических очагов бактериальной инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов в 1,3 раза с 5,3 $\pm$ 0,63 до 3,8 $\pm$ 0,56 эпизодов в год ($p < 0,05$),

что сократило необходимость использования антибактериальной терапии с 9,06 $\pm$ 0,43 до 6,34 $\pm$ 0,58 курсов в год ($p < 0,05$) (табл. 4). Тогда как в группе сравнения 1, не получавшей интерферонотерапию, вследствие проведения хирургического лечения данные позитивные клинические эффекты были менее значимы в сравнении с группой 2 (табл. 4).

На момент хирургического этапного лечения выявлены и другие позитивные клинические эффекты у всех пациентов группы 2: более быстрое заживление послеоперационной раны у всех пациентов, сокращение времени пребывания в стационаре на 25,34 $\pm$ 0,98% по сравнению с группой 1, не получавшей локальную терапию Виферон гелем ($p < 0,05$), снижение длительности применения антибактериальных препаратов у 92,0 $\pm$ 5,8% детей по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$).

Кроме того, сокращение в 2,5-3 раза частоты осложненных и неосложненных ОРВИ и их длительности, позволило своевременно проводить этапную хирургическую реабилитацию, сократить в 1,3 раза количество койко-дней и длительность антибактериальной терапии во время оперативного лечения, а также профилактировать развитие как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений. Таким образом, у детей с ВРГН эффективность реабилитации с включением локальной интерферонотерапии возросла в 100% случаев.

У детей с ВРГН имеются клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, ассоциированные с нарушениями мукозального иммунитета, проявляющиеся дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов и дефицитом секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Разработанная тактика локальной интерферонотерапии, проводимой с использованием геля Виферон продемонстрировала выраженную регрессию локального цитокинового дисбаланса и частичное, но достоверное, восстановление уровня sIgA. Локальная интерферонотерапия, включенная в программу комплексной реабилитации, оказала выраженный протективный клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ, обострений хронических очагов бактериальной инфекции, уменьшении количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания

в стационаре, снижении длительности применения антибактериальных препаратов. Позитивная клиническая эффективность локальной интерферонотерапии в процессе этапной реабилитации детей с ВРГН, позволяет, в первую очередь, оказать своевременную хирургическую помощь, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного

хирургического лечения, и в то же время, повысить резистентность к респираторным инфекциям. Выбранные иммунологические критерии для оценки состояния мукозального иммунитета позволяют не только проводить объективную детекцию его нарушений, но и контролировать эффективность проводимой локальной интерфероно- и иммунотерапии.

Литература

1. Игнатова О.В., Краснов М.В., Анохина А.В. Врожденные расщелины верхней губы и неба у детей в Чувашской республике и оптимизация их лечения // *Acta Medica Eurasica*. 2015. #3. С. 16–22.
2. Леонтьев В.К., Воронин В.Ф., Шестаков В.Т. *Микрофлора полости рта*. Москва, 2000. 21 с.
3. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015. Том 150. С. 74–79.
4. Митропанова М.Н. Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017. Том 16. № 2(61). С. 79–83.
5. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // *Лечащий врач*. 2017. № 9. С. 66–76.
6. Нестерова И.В. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции в практике врача-оториноларинголога. Глава 1 в кн.: *Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта*. Ред. А.С. Симбирцев, Г.В. Лавренова. СПб: Диалог, 2018. С. 32–98.
7. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Парфенов В.В., Кольцов В.Д. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // *Педиатрия*. 2014. Том 93. № 3. С. 66–72.
8. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Малиновская В.В. *Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями*. СПб: Диалог. 2018. С. 167–189.
9. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. *Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых*. М: Capricorn Publishing Inc., 2004. 160 с.
10. Сепиашвили Р.И. Основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 15. №1 С.70–74.
11. Сепиашвили Р.И. *Физиология иммунной системы*. М.: Медицина-Здоровье, 2019. 360 с.
12. Black K.P., Merrill K.W., Jackson S., Kats J. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity // *Oral Microbiol Immunol*. 2000. Vol. 15. #2. P. 74–81.
13. Gao L., Xu, T., Huang G., Jiang S., Gu Y., Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body // *Protein & Cell*. 2018. Vol. 9. #5. P. 488–500. DOI: 10.1007/s13238-018-0548-1
14. Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S., Okazaki Y., Horie K., Oda Y., Ueda M. Salivary Growth Factors in Health and Disease // *Advances in Dental Research*. 2000. Vol. 14. #1. P. 99–102.

The effect of local interferonotherapy on mucosal immunity in children with congenital cleft lip and palate

M.N. Mitropanova¹, I.V. Nesterova^{1,2}, S.V. Kovaleva¹, G.A. Chudilova¹, L.V. Lomtadze¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Every year in Russia, over 20,000 children are born with congenital cleft lip and palate (CCLP), which are not only medical but also a social problem and require the use of a complex of rehabilitation measures, including the timely provision of therapeutic and reconstructive surgical care., clinical signs of immunodeficiency with an infectious syndrome have been identified in children with CCLP associated with impaired mucosal immunity manifested by an imbalance of pro-and anti-inflammatory cytokines and a complete deficiency of secretory immunoglobulin A. The developed program of local interferon therapy with recombinant interferon alpha 2b – Viferon gel included in the complex rehabilitation of children with CCLP, allows us to provide timely surgical assistance, to avoid negative clinical consequences at the stage of recovery after surgical treatment and increase resistance to respiratory infections. Positive clinical efficacy of local interferon therapy in the process of staged rehabilitation of children with CCLP has a protective clinical effect in reducing the frequency of acute respiratory viral infections, reducing the number of postoperative complications, reducing hospital stay, duration of antibacterial therapy and number of exacerbations of chronic bacterial infection.

Key words: congenital cleft lip and palate, complex rehabilitation, immunocompromised children, immunotropic therapy, mucosal immunity.

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ

**Т.Г. Мелконьянц, В.А. Крутова, И.М. Быков, Ю.В. Грушевская,
А.Н. Столярова, Я.Е. Денисова**

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

В работе представлен анализ особенностей показателей окислительного метаболизма в крови больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки с гипотиреозом или метаболическим синдромом. В результате проведенных исследований было установлено, что нарушение баланса антиоксиданты/прооксиданты в сторону преобладания последних наблюдается у больных всех изученных групп. Ключевыми отличиями показателей разных групп была большая выраженность патобиохимических изменений у больных гинекологического профиля на фоне метаболического синдрома. Это проявлялось увеличением содержания продуктов окислительных повреждений биомолекул, снижением уровня глутатиона и тиоловых групп не только в эритроцитарной взвеси, что регистрировалось в меньшей степени и в других группах больных, но и в плазме крови. На основании этого предложено выделить субкомпенсированную форму дисбаланса окислительного гомеостаза, характерную для больных с изолированным течением хронической воспалительной болезни матки и с сочетанием ее с гипотиреозом, а также декомпенсированную форму, характерную для больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома.

Ключевые слова: антиоксидантная система, окислительный стресс, хроническая воспалительная болезнь матки, гипотиреоз, метаболический синдром, глутатион.

Адрес для корреспонденции: Профессор, доктор мед. наук И.М. Быков
350063 Краснодар, ул. Седина, д. 4
Кафедра фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России
E-mail: naftalin444@mail.ru

УДК 615.145-007.415:616.441:616-003.215:577

Проблеме коморбидности в настоящее время посвящено большое количество исследований. Под коморбидными состояниями понимают параллельно протекающие два или несколько хронических заболеваний у одного больного, имеющих ряд общих патогенетических звеньев. Что касается последнего утверждения, то при тщательном анализе практически в любом случае удастся идентифицировать такие звенья [9]. Основными проблемами при коморбидных состояниях являются более тяжелое течение сочетанных форм, по сравнению с изолированными, и более высокий риск развития осложнений. Значительный интерес вызывают заболевания гинекологического профиля, ассоциированные с высоким риском развития бесплодия [6]. При этом часто сами гинекологические заболевания, характеризующиеся гормональным дисбалансом, протекают на фоне других эндокринных нарушений, таких как гипотиреоз, метаболический синдром и сахарный диабет [11]. Общим для данных заболеваний, кроме эндокринных нарушений, являются выраженные проявления хронического воспаления и тесно связанного с ним окислительного стресса [8]. В большом количестве работ показано, что степень окис-

лительных нарушений хорошо коррелирует с клиническими проявлениями рассматриваемых нозологических форм, а антиоксидантная терапия позволяет улучшить прогноз [1, 2, 5, 10].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования являлось изучение особенностей показателей окислительного метаболизма в крови больных с сочетанным течением воспалительных заболеваний органов малого таза и гипотиреоза или метаболического синдрома.

Материалы и методы

Исследование проведено с участием 75 женщин, разделенных на четыре группы. Практически здоровые женщины были включены в I группу (n=15), II группу составили больные (n=20) хронической воспалительной болезнью матки в стадии обострения, находящиеся на стационарном лечении в клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Диагноз был поставлен врачами-гинекологами на основании классических критериев диагностики, включающих результаты исследований цервикальных мазков, данные ультразвукового исследования

и лабораторных маркеров воспаления (лейкоцитоз, С-реактивный белок и др.). Испытуемые III группы (n=20) были представлены больными с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки в стадии обострения и субклинического гипотиреоза. Испытуемые женщины IV группы (n=20) были представлены больными с хронической воспалительной болезнью матки на фоне метаболического синдрома. Метаболический синдром был также верифицирован специалистами клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на основании наличия не менее трех критериев диагностики, включая основной (окружность талии более 80 см) согласно клиническим рекомендациям. Для проведения лабораторных исследований у всех испытуемых лиц на этапе поступления в стационар забирали венозную кровь в объеме 5–6 мл.

В плазме крови больных и испытуемых лиц контрольной группы определяли общую антиоксидантную активность (АОА) методом FRAP (метод оценки железовосстанавливающей способности), накопление продуктов окислительных повреждений биополимеров в эритроцитарной взвеси и плазме крови оценивали по уровню ТБК-реактивных продуктов (ТБКРП) в тест-системе с тиобарбитуровой кислотой с использованием наборов реагентов ТБК-АГАТ. Для оценки состояния тиолового гомеостаза оценивали содержание восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси и уровень общих тиоловых групп плазмы крови по реакции с дитиониснитробензойной кислотой [3, 4, 7].

Анализ полученных данных проводили с использованием программы Stat plus LE для персональных компьютеров на базе стандартной программы Microsoft Excel. Для оценки нормальности распределения полученных показателей определяли критерий Шапиро-Вилка, для оценки значимости различий между показателями двух групп определяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование показателей, характеризующих общее состояние окислительного гомеостаза, показало нарушение баланса антиоксиданты/прооксиданты в сторону преобладания последних у больных всех изученных

групп (табл. 1). Проведенные исследования показали снижение общей антиоксидантной активности у больных с изолированным течением хронической воспалительной болезни матки или с сочетанным ее течением с гипотиреозом на 23–27%. В то же время у больных с метаболическим синдромом уровень общей АОА был снижен более значительно – на 42%, относительно значения соответствующего показателя контрольной группы.

Оценка выраженности окислительных нарушений показала увеличение содержания ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси больных всех групп, тогда как в плазме крови уровень рассматриваемого показателя статистически значимо был увеличен только у больных с сочетанной формой хронической воспалительной болезни матки с метаболическим синдромом – на 88%, относительно показателя группы практически здоровых женщин (табл. 1). В эритроцитарной взвеси больных II и III групп содержание продуктов окислительных повреждений биополимеров было увеличено на 64–75%, а у больных IV группы – в 2,3 раза по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Полученные результаты подтверждают представления о распределении токсических веществ между плазмой крови и эритроцитами. С учетом высокой сорбционной способности последних в первую очередь следует ожидать увеличения эритроцитарной фракции продуктов окислительных модификаций биомолекул, что и наблюдается в данном случае. Также это указывает на большую информативность определения рассматриваемого показателя эритроцитов, по сравнению с плазмой или сывороткой крови, особенно с целью прогнозирования.

Кроме того, результаты оценки баланса прооксидантно-антиоксидантной системы наглядно показали значительное усугубление нарушений окислительного гомеостаза у больных с сочетанием воспалительных заболеваний органов малого таза с метаболическим синдромом, при том что существенных отличий между показателями II и III групп не было выявлено. Вероятно, что субклиническое течение гипотиреоза не оказывает ощутимого влияния на состояние биохимических систем, тогда как развитие самого метаболического синдрома сопровождается интенсификацией оксидативного стресса, что и вносит ведущий вклад в общую картину патобиохимических изменений.

Таблица 1

Общая антиоксидантная активность и уровень продуктов окисления биополимеров крови больных хронической воспалительной болезнью матки на фоне эндокринных нарушений (Ме (p0,25/p0,75))

Группы, №	Исследуемые показатели		
	Общая АОАпл, мМ вит С	ТБКРПпл, мкмоль/л	ТБКРПэ, усл. ед.
I	1,50 (1,44/1,55)	3,3 (2,9/4,0)	0,67 (0,55/0,71)
II	1,15 (1,04/1,24)*	3,9 (3,0/4,5)	1,10 (0,90/1,21)*
III	1,10 (1,03/1,23)*	4,1 (3,2/4,6)	1,17 (1,12/1,31)*
IV	0,87 (0,82/0,96)*^	6,2 (5,4/7,0)*^	1,55 (1,36/1,67)*^

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы I (контроль), ^ $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы II.

Таблица 2

Состояние тиолового гомеостаза крови больных хронической воспалительной болезнью матки на фоне эндокринных нарушений (Ме (p0,25/p0,75))

Группы, №	Исследуемые показатели	
	Глутатион, ммоль/мл	Тиоловые группы, е.о.п.
I	2,51 (2,42/2,64)	0,62 (0,61/0,64)
II	2,14 (2,05/2,23)*	0,61 (0,60/0,64)
III	2,02 (1,98/2,09)*^	0,55 (0,53/0,57)*^
IV	1,88 (1,83/1,95)*^	0,53 (0,52/0,55)*^

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы I (контроль), ^ - $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы II.

Определение некоторых показателей тиолового обмена раскрыло ряд особенностей нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса. Так анализ содержания восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси показал сниженные значения, относительно контроля, у больных II группы на 15%, у больных III группы – на 20% и у больных IV группы – на 25%. Таким образом, мы также можем отметить более тяжелые нарушения у больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки с метаболическим синдромом. Однако в данном случае выявлены статистически значимые отличия между показателями II и III групп, что указывает на наличие вклада гипотиреоза в общую картину заболевания. Похожие изменения обнаружены при определении уровня тиоловых групп плазмы крови, представленных в основном SH-группами белков. Так у больных с сочетанным течением воспалительных заболеваний органов малого таза с гипотиреозом уровень общих тиоловых групп плазмы крови был на 11% ниже контрольного показателя, а у больных IV группы – на 15%. При этом для больных II группы были характерны значения данного показателя в пределах нормальных значений. Можно провести аналогию с изменениями уровня ТБК-реактивных продуктов плазмы крови и эритроцитарной взвеси, снова выделив большую ценность для прогнозирования состояния и мониторинга терапии показателей эритроцитарной фракции. В то же

время нельзя не отметить, возможность более дифференцировано подходить к диагностике на основании одно-временной оценки показателей окислительного гомеостаза в плазме крови и эритроцитах. Так, на основании изменения только эритроцитарных показателей можно условно выделить в данном случае субкомпенсированную форму дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы, а при изменении показателей и эритроцитов и плазмы – декомпенсированную.

Проведенные исследования показали возможности лабораторной оценки состояния прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с хронической воспалительной болезнью матки при сочетании с гипотиреозом или метаболическим синдромом. В результате по данным исследования уровня общей антиоксидантной активности, содержания продуктов окислительных повреждений биомолекул и состояния тиолового звена антиоксидантной системы условно обозначена субкомпенсированная форма дисбаланса окислительного гомеостаза у больных с хронической болезнью матки и при сочетании ее течением с гипотиреозом. Для больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки с метаболическим синдромом характерна уже декомпенсированная форма, требующая антиоксидантной коррекции.

Литература

- Басов А.А., Мелконян К.И., Сторожук А.П. Влияние препаратов липоевой кислоты на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы крови при сахарном диабете и гипотиреозе // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. С. 613.
- Быков И.М., Попов К.А., Егорова И.А., Сторожук А.П. Оценка показателей тиолового метаболизма плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. Том. 13. № 2. С. 402–406.
- Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // *Успехи биологической химии*. 2014. Том 54. С. 299–348.
- Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: Интермедика, 2002, 600 с.
- Литвинова М.Г., Басов А.А., Быков И.М. Показатели свободнорадикального окисления в крови и ротовой жидкости у больных при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2-го типа // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012. № 3 (132). С. 94–98.
- Озолина Л.А., Праведников Н.Н., Овсепян Н.Р. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) // *Вестник РГМУ*. 2013. № 2. С. 47–52.
- Цымбалюк И.Ю., Попов К.А., Мелконян К.И., Сторожук А.П. Изменения в системе глутатиона при интраоперационной ишемии печени у крыс // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5. С. 81.
- Farhangi M.A., Mesgari-Abbasi M., Hajiluiian G., Nameni G., Shahabi P. Adipose tissue inflammation and oxidative stress: the ameliorative effects of vitamin D // *Inflammation*. 2017. Vol.40. #5. P. 1688-1697. doi: 10.1007/s10753-017-0610-9.

9. Martin-Subero M., Anderson G., Kanchanatawan B., Berk M., Maes M. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways // *CNS Spectr.* 2016. Vol. 21 #2. P. 184–198. doi: 10.1017/S1092852915000449.
10. Popov K.A., Bykov I.M., Tsymbalyuk I.Yu., Bykov M.I., Sidorenko A.N., Storozhuk P.G., Ovsyannikov V.G., Pavlyuchenko I.I. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver // *Medical news of the North Caucasus.* 2018. Tom. 13. № 3. P. 525–529.
11. Upadhyay J., Farr O., Perakakis N., Ghaly W., Mantzoros C. Obesity as a Disease // *Med. Clin. North Am.* 2018. Vol. 102 #1. P. 13–33. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.

Index peculiarities of oxidative metabolism in patients suffering from inflammatory diseases of small pelvis against the background of endocrine disorders

T.G. Melkonians, V.A. Krutova, I.M. Bykov, Yu.V. Grushevskaya, A.N. Stolyarova, Ya.E. Denisova

Kuban State Medical University, Krasnodar

In the present article, the analysis of index peculiarities of oxidative metabolism in blood of patients suffering from complex course of chronic inflammatory disease of uterus with hypothyroidism or metabolic syndrome was described. As the result of performed manipulations, it was revealed that the prooxidant-antioxidant imbalance with the prevalence of prooxidants was present in patients of all test groups. The essential difference in indices of different groups was the more expressed pathobiochemical changes in patients with gynecological disorders against the background of metabolic syndrome. This manifested in the content increase of oxidative damages of biomolecules, the lowering of glutathione level and thiol groups level not only in erythrocytic meal (as it was registered in other test groups in a less degree), but also in blood plasma. For this reason, it was recommended to highlight the subcompensatory type of imbalance of oxidative homeostasis which was typical for patients suffering from isolated course of chronic inflammatory disease of uterus with its hypothyroidism, as well as its decompensatory type which was typical for patients suffering from inflammatory disease of small pelvis against the background of metabolic syndrome.

Key words: *antioxidant system, oxidative stress, endometritis, hypothyroidism, metabolic syndrome, glutathion.*

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ

Е.А. Левкова, С.З. Савин, К.А. Гулиева

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Хабаровский центр новых информационных технологий

Тихоокеанского государственного университета, Хабаровск

³Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

В статье представлены механизмы нарушений иммунного гомеостаза у женщин во время беременности в зависимости от типа гестации. Продемонстрировано значение антиспермальных антител (АСА) и клеточной сенсibilизации при таких гестационных осложнениях, как угроза прерывания беременности и гестозы. Доказано, что при угрозе прерывания беременности, когда изменения носят максимально выраженный характер, исходы беременности самые неблагоприятные.

Ключевые слова: беременность, антиспермальные антитела (АСА), РТМЛ, аутоиммунные нарушения, патология гестации, угроза прерывания беременности, гестоз, исходы беременности.

Адрес для корреспонденции: Е.А. Левкова
Кафедра аллергологии и иммунологии РУДН
107076 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
E-mail: elenaalevkova@gmail.com

УДК 618.3-06: 616-092-097

Актуальность представленной проблемы – иммунопатологические механизмы патологии процесса гестации – тесно связаны с демографической ситуацией, сложившейся в России и ее отдельных регионах [1, 4, 6]. Проблемы репродуктивного характера влекут за собой снижение рождаемости, увеличение заболеваемости и смертности. Непреложной догмой в процессах вынашивания беременности является адекватное функционирование иммунной системы [8, 9, 13].

По оперативной информации за 2019 год численность постоянного населения Российской Федерации на 1 июля 2019 года составила 146,7 млн человек. С начала года численность населения сократилась на 64,8 тыс. человек, или на 0,04% (за аналогичный период предыдущего года – уменьшилась на 88,7 тыс. человек, или на 0,1%). Миграционный прирост на 67,4% компенсировал естественную убыль населения. В I полугодии 2019 года по сравнению с аналогичным периодом 2018 года в России отмечалось снижение числа родившихся (в 83 субъектах Российской Федерации) и числа умерших (в 66 субъектах). В целом по стране в I полугодии 2019 года число умерших превысило число родившихся в 1,3 раза (в I полугодии 2018 – в 1,2 раза) [2, 11].

Таким образом, более детальное изучение иммунных механизмов в патогенезе гестационных нарушений, позволяет своевременно сформировать группы риска по невынашиванию беременности и преждевременным родам, а значит уменьшить репродуктивные потери.

В настоящем исследовании изучали роль аутоиммунных механизмов при гестационных осложнениях –

угроза прерывания беременности (УПБ) и среднетяжелые формы гестозов – и оценить влияние уровня антиспермальных антител (АСА), значений РТМЛ с ФГА и «плацентарными» антигенами на исходы беременности в норме и при патологии.

Пациенты и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 195 женщин (171 беременная женщина по триместрам беременности и 24 женщины вне беременности). Временные границы для каждого триместра определялись следующим образом: для первого триместра – 12–14 (16) недель, для второго триместра – 24–26 (28) недель, для третьего триместра – 32–38 недели.

Клинические группы были сформированы исходя из особенностей течения гестационного процесса:

I группа – 60 беременных женщин с физиологическим течением беременности;

II группа – 57 беременных женщин с угрозой прерывания беременности;

III группа – 54 беременных женщины с гестозами;

IV группа – 24 женщины вне беременности

Метод иммуноферментного анализа использовался для определения концентрации АСА в сыворотке крови по методике производителя ООО «Хема-медика». РТМЛ с ФГА проводили по общепринятой методике (Д.В. Стефани с соавт., 1996), РТМЛ с «плацентарными» антигенами в собственной модификации (рац. предложение № 73 от 25.05.2006).

Результаты исследования

В настоящее время определение АСА проводят крайне редко и, как, правило, для исключения процессов сенсибилизации при первичных и вторичных формах стерильности. Это связано с тем, что до настоящего времени в литературе нет четкого понимания роли АСА у женщин [1, 3], каким образом они влияют на репродуктивную функцию женщины, на течение беременности и ее исходы [4, 14]. У мужчин образование АСА, происходит вследствие нарушений на уровне гемато-тестикулярного барьера, вследствие травм или инфекционного воздействия и трактуется однозначно как вариант аутоиммунных форм мужского бесплодия. Совершенно по-иному интерпретируется роль АСА у женщин. По обобщенным данным А.В. Караулова (2002), образование АСА рассматривается как вариант нормы, призванный элиминировать поврежденные сперматозоиды. При этом суммированные результаты по успешности проведенных ЭКО убедительно доказывают, что частота неудач выше в группе женщин, у которых изначально определялся высокий уровень АСА [3, 5, 8, 12].

По некоторым данным, АСА у женщин могут также оказывать вредное влияние на раннее развитие эмбрио-

на, имплантацию и течение беременности. При наличии антиспермальных антител часто наблюдается невынашивание беременности [3–5, 7].

Информационный поиск в доступной отечественной и зарубежной литературе не дал результатов в вопросе изучения другого типа иммунопатологии – клеточной сенсибилизации на плацентарные антигены – «материнской» и «детской» части.

Проведенный анализ полученных результатов наглядно продемонстрировал изменения динамики прироста АСА от типа гестации. Минимальные цифры по значениям АСА зафиксированы у женщин с физиологическим течением беременности – 10,52% к третьему триместру беременности.

У небеременных женщин концентрация АСА была несколько выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности и с ОПГ-гестозами и составила $19,70 \pm 2,61\%$ (рис. 3).

Максимальный прирост наблюдался у женщин с угрозой прерывания беременности. При данном акушерском синдроме определялась непрерывная тенденция к нарастанию на протяжении всей беременности с максимальным результатом в конце беременности – 71,42% (рис. 3).

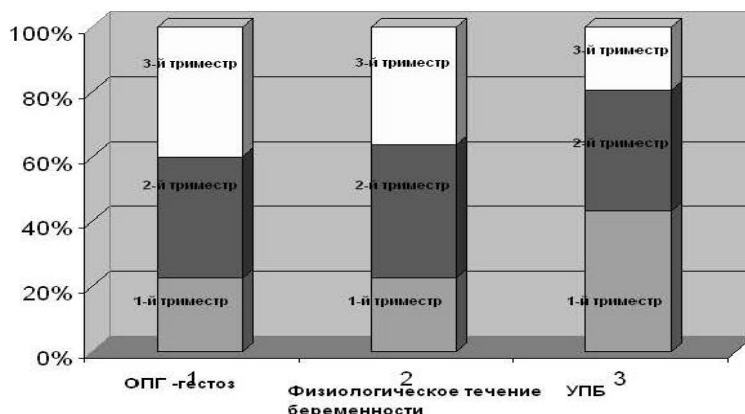


Рис. 1. Значения РТМЛ с ФГА при различных типах течения гестационного процесса по триместрам беременности.

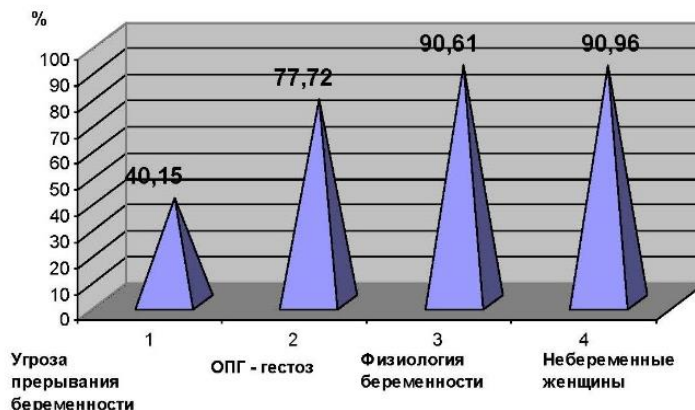


Рис. 2. Значения РТМЛ с «плацентарными» антигенами – «детская» часть, у беременных (норма и патология) в третьем триместре и небеременных женщин.

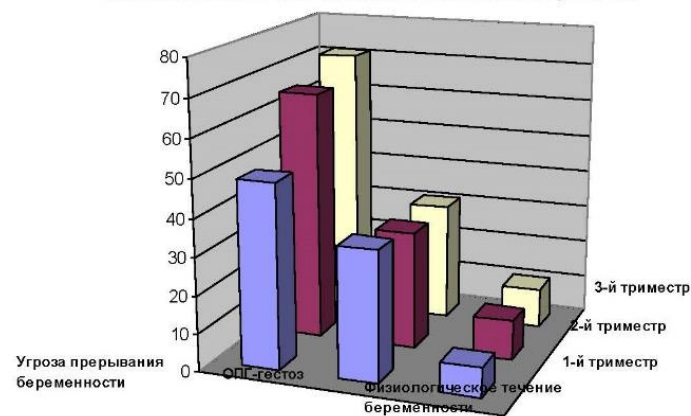


Рис. 3. Концентрация АСА у беременных в зависимости от типа гестации.

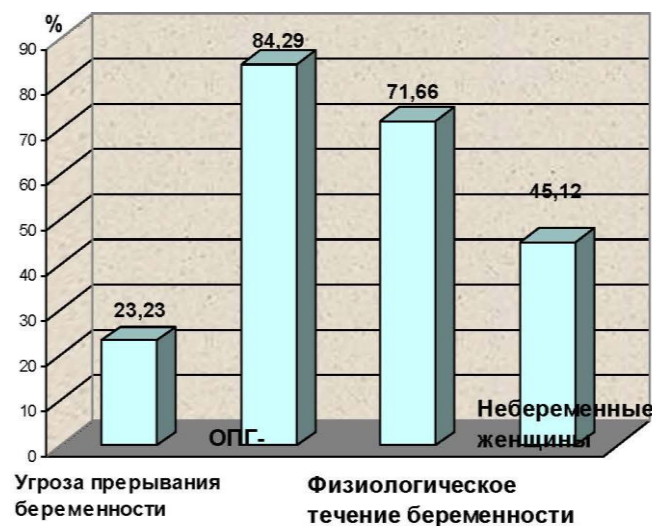


Рис. 4. РТМЛ с ФГА у беременных в зависимости от типа гестации в третьем триместре и у небеременных.

Промежуточное значение по содержанию АСА занимала группа женщин с гестозами. К концу беременности значения АСА составили 31,25% (рис. 3).

Аналогичная закономерность отмечалась при анализе РТМЛ с ФГА и плацентарными антигенами (рис. 1, 2, 4). Стоит отметить, что на сегодняшний момент РТМЛ с ФГА является одной из самых доступных методик для оценки функциональной полноценности Т-клеточного звена иммунитета [2, 10, 7]. Реакции указанного типа в большинстве своем являются ИЛ-2 зависимыми. Оценка неспецифической реактивности происходит в пределах 30–80 %. Значения ниже указанного порога трактуются в пользу изменений по аутоиммунному типу, выше – как признак функциональной неполноценности Т-клеточного звена иммунитета. Работ по оценке специфичности клеточной сенсibilизации с плацентарными антигенами в доступной литературе нет. Предложенная нами модификация для оценки специфичности клеточной сенсibilизации, по нашему мнению, имеет большое научно-практическое значение. Опосредованно значе-

ния, полученные в РТМЛ, указывают на прохождение иммунокомпетентных клеток матери к плоду или потенциально агрессивных клонов, способных повреждать органы и системы плода, быть причиной невынашивания беременности. Для оценки специфической клеточной сенсibilизации с плацентарными антигенами полученные значения отнимали от 100. Отсутствием клеточной сенсibilизации считались значения больше 50%. Показатели, находившиеся ниже указанного интервала, расценивались как признаки специфичности к плацентарным тканям. В нашем исследовании только у женщин с угрозой прерывания беременности зафиксированы значения, которые можно расценить как признаки специфичности аутоиммунных реакций клеточного типа. При этом акушерском осложнении сенсibilизация определялась и к «детской» части плаценты, указывая на опосредованный переход иммунокомпетентных клеток в кровотоки плода (рис. 2).

Полученные данные были соотнесены с исходами беременности (табл. 1).

Таблица 1

Исходы беременностей у женщин с различными типами гестации

Течение беременности	Антенатальная гибель плода	Преждевременные роды	Интранатальная гибель плода	Перинатальные потери
Физиологическое течение беременности (n=60)	0	0	0	1 (1,6%)
Угроза прерывания беременности (n=57)	8 (14%)	37 (64,9%)	3 (5,2%)	6 (10,5%)
Гестозы (n=54)	3 (5,5%)	2 (3,7%)	1 (1,8%)	3 (5,5%)

Самые неблагоприятные исходы были зафиксированы у женщин с угрозой прерывания беременности. Общая частота патологии беременности составила 94,7, из них гибель плода/новорожденного ребенка была зафиксирована в 29,8% случаев. Более благоприятная ситуация сложилась в группе женщин с гестозами. Частота патологических исходов в этой группе составил 16,6%. Гибель плода/новорожденного ребенка была зафиксирована лишь в 12,9% случаев. Перинатальные потери в группе с физиологическим течением беременности составили 1,6%.

Таким образом, проведенные исследования неоспоримо доказывают роль АСА и процессов клеточной сенсибилизации в развитии патологии беременности. При этом отмечается прямая связь: чем выше значения АСА и ниже процент, определяемый в РТМЛ с «плацентарными антигенами», тем хуже прогноз и исход беременности. Более широкое внедрение в практику указанных маркеров аутоиммунитета позволит на максимально ранних сроках формировать группы риска по осложненному течению беременности и применять лечебные мероприятия с целью ее сохранения и пролонгирования.

Литература

1. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина У.В. Османов Э.М. Современные представления о причинах невынашивания беременности // *Вестник ТГУ*, Том.18, вып.4. 2013. – С. 1309–1322
2. Ионцев В.А., Субботин А.А. Современные сценарии демографического будущего мира (на примере России и Германии) // *Балтийский регион*. 2018. Том. 10, № 3. С. 4–18.
3. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие // под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 651 с.
4. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 1. С. 103–107.
5. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета [Текст] // Д.К. Новиков. – М., 2003. – 347 с.
6. Сепиашвили Р.И., Физиология иммунной системы. М.: Здоровье, 2019. 325 с.
7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности*. М.: 2010. 534 с.
8. Старостина, Т.А. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // Т.А. Старостина, Е.М. Демидова, А.С. Анкировская // *Акушерство и гинекология*. 2002. № 5. С. 59–61.
9. *1000 формул клинической иммунологии* // Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. [и др. М., 2002. 336 с.
10. Хаитов, Р.М. *Иммунология*. – ГЭОТАР, 2019. 496 с.
11. Demeny P. Europe's Two Demographic Crisis: The Visible and the Unrecognized, Population and Development Review, 2016, Vol. 42, no. 1, p. 111-120.
12. Itoh M. Testicular autoimmunity. A cause of male infertility. Tokyo: Springer, 2017. 232 p.
13. Clinical Immunology / John Bradley, Jim McCloskey. – Oxford University Press, 1997. – 572 p.

The role of immune mechanisms in pathogenesis of gestational abnormalities

E.A. Levkova, S.Z. Savin, K.A. Gulieva

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Khabarovsk Center for New Information Technologies, Pacific State University

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

The article presents the main mechanisms of violations of immune homeostasis in women during pregnancy, depending on the type of gestation. The importance of antisperm antibodies (ASA) and cell sensitization in gestational complications such as the threat of termination of pregnancy and gestosis has been demonstrated. It is proved that in the case of a threat of termination of pregnancy, when the changes are as pronounced as possible, the pregnancy outcomes are the most unfavorable

Keywords: pregnancy, antisperm antibodies (ASA), RTML, autoimmune disorders, gestational pathology, threat of termination of pregnancy, gestosis, pregnancy outcomes.

ТРАНСФОРМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПА СУБПОПУЛЯЦИИ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Г.А. Чудилова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, Л.В. Ломтатидзе¹, С.В. Ковалева¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

²Российский университет дружбы народов, Москва

Иммунная система обеспечивает поддержание иммунной толерантности при беременности, необходимой для развития полуантигенного плода, при сохранении потенциала противомикробной защиты. Нейтрофильные гранулоциты (НГ) играют ключевую роль в адаптации к беременности: нейтрофилия, активация фагоцитоза, образование NET, появление субпопуляций НГ, индуцирующих Treg, которые проявляют ангиогенные свойства. При этом особенности трансформации фенотипа различных субпопуляций НГ во время беременности мало изучены. Целью данного исследования является изучение фенотипических особенностей CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ в I–III триместрах физиологической беременности. Объектами данного исследования были образцы крови беременных I, II, III триместров и небеременных женщин (контрольная) 25–27 лет. Проточную цитометрию использовали для определения: % НГ, одновременно экспрессирующих CD64, CD16, CD32, CD11b и их плотность экспрессии (MFI). Установлено, что подгруппа НГ с фенотипом CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ во всех изученных группах составила 97,2%, но достоверно различалась по MFI. Различия в уровне экспрессии изученных рецепторов позволили нам выделить фенотипические особенности CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, которые характерны для разных триместров физиологического течения беременности: для I триместра CD64⁺CD16^{bright}CD32^{dim}CD11b^{mid}, II триместра CD64⁺CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}, III триместра CD64⁺CD16^{bright}CD32^{bright}CD11b^{bright} по сравнению с контрольной группой небеременных женщин с фенотипом CD64⁺CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{dim}. Динамическая трансформация фенотипа субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, наблюдаемая в различных триместрах беременности необходима для поддержания тонкого баланса между провоспалительными и противовоспалительными свойствами НГ, что обеспечивает нормальное течение беременности.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, фенотип, субпопуляции, беременность.

Адрес для корреспонденции: Г.А. Чудилова

Кубанский государственный медицинский университет

E-mail: chudilova2015@yandex.ru

УДК 618.2:612.112.91:612.017

Залогом успешного развития беременности и рождения полноценного ребенка является нормальное функционирование системы мать–плод, формирование которой – последовательный, многоступенчатый процесс структурно-функциональных изменений, регулируемых с участием гормональных, сосудистых, молекулярно-генетических и иммунологических факторов [1–4, 13]. Иммунная система обеспечивает развитие и поддержание иммунной толерантности при физиологически протекающей беременности, необходимой для вынашивания полуантигенного плода, сохраняя при этом потенциал противомикробной защиты. Несмотря на существенный прогресс в понимании функций иммунокомпетентных клеток во время беременности, особенно на ранней стадии, многие вопросы, касающиеся их регуляции под действием эндокринных и других факторов, не достаточно изучены. Результаты исследований на моделях животных и анализ состояния и показателей женщин ясно указывают на то, что тонкий баланс между провоспалительными и противовоспалительными свойствами НГ имеет решающее значение для успешной беременности. В

настоящее время НГ становятся ключевым игроком в репродуктивной биологии, так как роль этих клеток в адаптации к беременности общепризнана [26]. С одной стороны, НГ способствуют имплантации, модификации спиральной артерии и даже помогают процессу родов. С другой стороны, явная активация НГ может приводить к развитию сложных расстройств, связанных с беременностью, таких как преэклампсия [10]. Во время беременности наблюдается повышение количества НГ, их фагоцитарной активности, антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) [10, 15, 24] и способности к формированию NET [11,12]. НГ участвуют в регуляции адаптивных иммунных реакций [18], включая продукцию антител В-лимфоцитами [7], подавление Т-лимфоцитов [20] и представление антигена дендритными клетками [19]. Также наблюдается появление субпопуляций НГ, индуцирующих Treg, и нейтрофильных p17, проявляющих ангиогенные свойства [5, 6, 25]. Известно, что во время беременности для обеспечения толерантности к антигенам плода требуется подавление функций Т-клеток. Одним из ингибиторов функции Т-клеток является

фермент аргиназа, который истощает L-аргинин, незаменимую аминокислоту, необходимую для экспрессии CD3-цепи рецептора Т-клеток и пролиферации Т-клеток [20–22]. Установлено, что уровень данного фермента одинаково высок как в плаценте, так и в ПК при нормально протекающей беременности [15]. Известно, что НГ являются основными продуцентами аргиназы. НГ, синтезирующие аргиназу, определили как субпопуляцию активированных НГ – гранулоцитов низкой плотности (LDN) с фенотипом CD15⁺CD33⁺CD66b⁺CD16^{dim} [8, 9, 14, 24, 25]. Также в литературе описана субпопуляция G-MDSC (гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки) при физиологической беременности, экспрессирующая эффекторные ферменты аргиназу-1 (Arg-1) и индуцибельную NO-синтазу (iNOS), продуцирующая большое количество активных форм кислорода и эффективно ингибирующая пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Показано, что после родов G-MDSC уменьшается в течение нескольких дней [15, 16].

Данные, полученные Amsalem Н. с соавторами (2014), свидетельствуют о значительном увеличении CD45⁺CD15⁺CD66b⁺НГ, мигрирующих в децидуальную оболочку в период от 6 до 20 недель беременности. Высокие уровни экспрессии CD66b (карциноэмбриональный антиген – связанной молекулой клеточной адгезии 8 (CEACAM8)), играют важную роль в адгезии и активации. Активация НГ с их лигандом галектином-3 вызывает усиление фагоцитоза и дегрануляции [5].

Эффекторные функции НГ также опосредуются через рецепторы FcγRII(CD32), FcγRIII(CD16), которые связывают IgG1 и IgG3 в иммунокомплексной форме. CD11b (рецептор комплемента 3, CR3) регулирует адгезию, миграцию НГ, поглощение, фагоцитоз, потенцируя воспалительный ответ. Совместно эти рецепторы, в зависимости от плотности экспрессии, могут запускать фагоцитоз или дегрануляцию, АЗКЦ, либо включать иммунорегуляторные функции. При этом фенотипические особенности субпопуляций НГ, несущие триггерные рецепторы, при беременности мало изучены. Целью настоя-

щего исследования явилось изучение динамики рецепторного оснащения субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b нейтрофильных гранулоцитов при физиологически протекающей беременности у женщин.

Пациенты и методы

Проведен анализ образцов периферической крови (ПК) 30 беременных женщин (25–27 лет): I триместр (группа 1, n=10), II триместр (группа 2, n=10), III триместр (группа 3; n=10). Группа сравнения состояла из 10 небеременных женщин (контроль, 25–27 лет). Нами была исследована субпопуляция CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и ее фенотипические характеристики в различных триместрах физиологически протекающей беременности. Методом двойного гейтирования проводили оценку относительного количества НГ субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и плотность экспрессии (middle fluorescence intensity – MFI) мембранных рецепторов CD64, CD16, CD32, CD11b методом проточной цитометрии с использованием проточного цитофлуориметра FC 500 (Beckman Coulter, США) и конъюгатов соответствующих моноклональных антител (Beckman Coulter International S.A., Франция).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) (Me[Q1;Q3]). Достоверность различия определяли при p<0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов выявлено увеличение общего количества лейкоцитов и НГ у женщин в I, II и III триместре физиологически протекающей беременности в сравнении с показателями небеременных женщин (рис. 1).

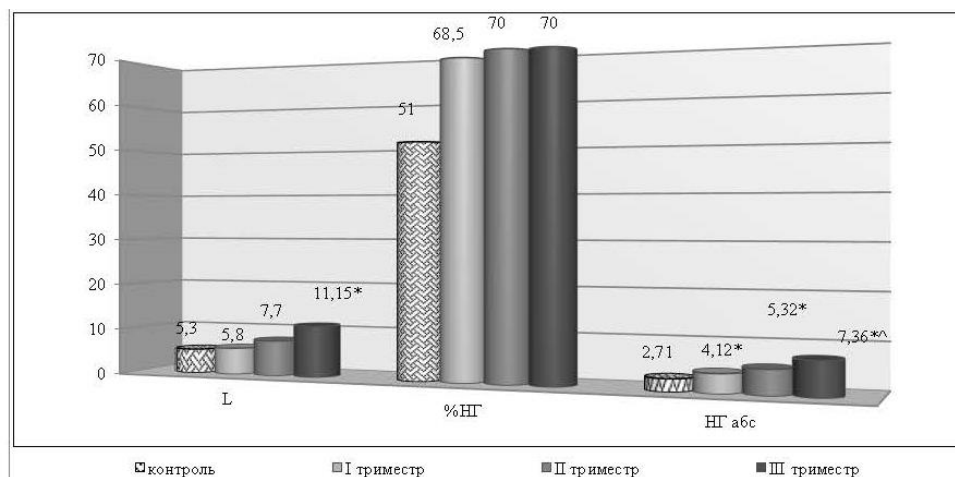


Рис. 1. Количество нейтрофильных гранулоцитов в различные триместры физиологически протекающей беременности. *Различия показателей беременных по сравнению с небеременными женщинами группы сравнения, p<0,05; ^различия показателей между группами в различные триместры беременности статистически обоснованы с ошибкой 1 рода, p<0,05 (критерий Манна–Уитни).

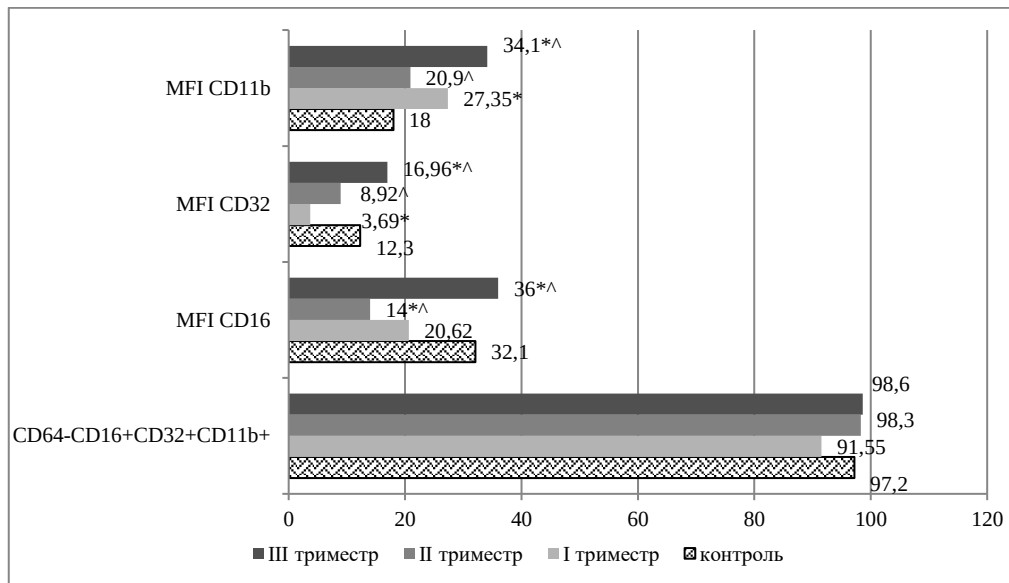


Рис. 2. Уровень CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и экспрессии рецепторов при физиологически протекающей беременности. *Различия показателей беременных по сравнению с небеременными женщинами группы сравнения, $p < 0,05$; ^различия показателей между группами в различные trimestры беременности статистически обоснованы с ошибкой 1 рода $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни).

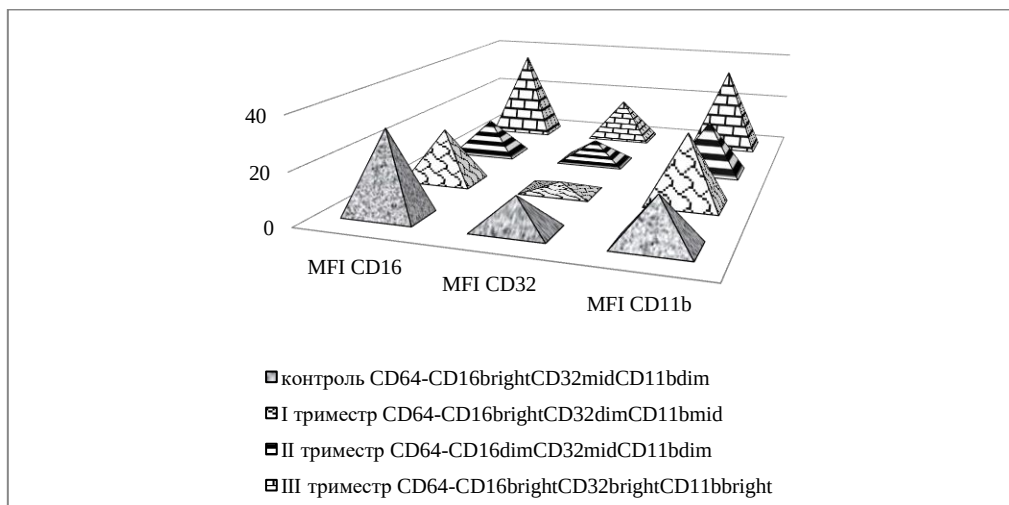


Рис. 3. Фенотипические особенности субпопуляции НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ в I-III триместрах физиологически протекающей беременности.

Установлено, что относительное количество субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ у беременных женщин I-III триместра статистически значимо не отличаются от показателей небеременных женщин. Отмечены лишь тенденции снижения процентного содержания НГ этой субпопуляции в группе 1 до 91,55 (91,22; 97,22)%, ($p > 0,05$), и напротив увеличения в группе 2 до 98,3 (97,92; 98,9)% и группе 3 до 98,6 (97,32; 98,87)% по отношению к группе сравнения— 97,7 (94,32; 98,38)% ($p_{1,2,3} > 0,05$). Однако выявлено, что субпопуляция CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ в различные trimestры существенно отличалась по плотности экспрессии рецепторов (MFI) (рис. 2).

Так, в группе 1 выявлено снижение MFI CD32 в 3,5 раза (3,69 (3,58; 3,76) против 12,3 (8,76; 15,08) в группе сравнения, $p < 0,05$), MFI CD16 в 1,6 раз (20,62 (16,34; 23,83) против 32,1 (23,35; 34,75) в группе сравнения, $p > 0,05$), при этом MFI CD11b увеличился в 1,5 раза (27,35 (26,8; 27,76) против 18,0 (12,6; 25,45) в группе сравнения, $p < 0,05$).

Во II триместре на фоне снижения MFI CD16 (в 1,5 раза) по сравнению с группой 1 и в 2 раза по отношению к уровню группы сравнения, уменьшения MFI CD11b до уровня контроля, отмечено повышение MFI CD32 в 2,4 раза по отношению к группе 1 ($p < 0,05$).

Для III триместра характерно значительное увеличение уровня экспрессии всех изучаемых рецепторов в сравнении со значениями MFI как в группах 1 и 2, так и показателей небеременных женщин, что связано с активацией НГ. (Рисунок 2).

Выявленные различия уровня экспрессии рецепторов позволили определить фенотипические особенности CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, характерные для разных триместров физиологически протекающей беременности (рис. 3).

У контрольной группы фенотип – CD64⁺CD16^{mid}CD32^{mid}CD11b^{dim}НГ. У беременных в I триместре CD64⁺CD16^{bright}CD32^{dim}CD11b^{mid}, активированный провоспалительный фенотип – готовность к осуществлению фагоцитарной функции с ограничением дегрануляции НГ. Возможно, что угнетение адаптивного иммунитета, выраженное в I триместре, компенсируется активацией НГ, что способствует противоинфекционной защите. Изменения экспрессии рецепторов и, соответственно, функций НГ вызывают половые стероидные гормоны, способствуя успешной имплантации и последующей плацентации [13]. Во II триместре, в период бурного развития плода, выявляются CD64⁺CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}НГ. Плацента продуцирует различные активные вещества и гормоны (прогестерон и эстрогены), цитокины, которые оказывают локальное паракринное иммуносупрессивное действие на цитолитические функции

НГ. В III триместре отмечается значительная активация НГ CD64⁺CD16^{bright}CD32^{bright}CD11b^{bright} – иммунологическая стадия перед родами, характеризующаяся притоком в миометрий НГ. CD11b инициируют миграцию лейкоцитов в репродуктивный тракт в конце беременности, являясь ключевой молекулой индукции родов. При этом комбинация эстрадиола и прогестерона стимулирует окислительную активность НГ (NADPH-оксидазы и миелопероксидазы) в индукции родовой деятельности. Эти функции НГ неразрывно связаны с активацией изучаемых нами триггерных рецепторов.

Динамичная трансформация фенотипа субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, наблюдаемая в различные триместры физиологической беременности, с нашей точки зрения, необходима для поддержания тонкого баланса между провоспалительными и противовоспалительными свойствами НГ, что обеспечивает нормальное течение беременности. Изменения фенотипа субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ в различные триместры физиологической беременности, могут служить маркерами для контроля процессов адаптации при беременности, нормального течения беременности и родов. Полученные данные, в сочетании с новыми знаниями о фенотипах НГ и их регулирующих функциях, могут быть многообещающими для выявления дефектов функционирования НГ и разработки новых терапевтических подходов при патологии беременности.

Литература

1. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многонациональное» устройство иммунной системы // *Инфекции и иммунитет*. 2019. Том. 9. № 1. С. 9–38.
2. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С. В., Евлевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Том 7. № 3. С.219–230.
3. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евлевский А.А., Малиновская В.В. *Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений* (монография). Ред. И.В Нестерова, и Г.А.Чудилова UK, USA, Moscow: Capricorn Publishing, 2018. 338 с. DOI: 10.1134/S0453881118050064.
4. Сепиашвили Р.И. *Физиология иммунной системы*. М.: Медицина-Здоровье, 2019. 360 с.
5. Amsalem H., Kwan M., Hazan A., Zhang J., Jones R.L., Whittle W., Kingdom J.C., Croy B.A., Lye S.J., Dunk C.E. Identification of a novel neutrophil population: proangiogenic granulocytes in second-trimester human decidua // *Immunol*. 2014. Vol. 193. #6. P. 3070–3079. DOI:10.4049/jimmunol.1303117.
6. Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity // *Open. Biol*. 2012. Vol. 2. # 11. P. 120–134. DOI: 10.1098/rsob.120134.
7. Cerutti A., Puga I., Magri G. The B cell helper side of neutrophils // *Journal of Leukocyte Biology*. 2013. Vol. 94. P. 677–682. – DOI 10.1189/jlb.1112596.
8. Favaloro J, Liyadipitiya T, Brown R, Yang S, Suen H, Woodland N, Nassif N, Hart D, Fromm P, Weatherburn C, Gibson J, Ho PJ, Joshua D. *Myeloid derived suppressor cells are numerically, functionally and phenotypically different in patients with* multiple myeloma // *Leukemia & lymphoma*. 2014. Vol. 55. P. 2893–2900. DOI 10.3109/10428194.2014.904511.
9. Fortunati K.M., Grutters J.C., Koenderman L., Van den Bosch J.M.M. Human neutrophils switch to an activated phenotype after homing to the lung irrespective of inflammatory disease // *Clinical and Experimental Immunology*. 2009. Vol. 155. P. 559–566. DOI 10.1111/j.1365-2249.2008.03791.
10. Giaglis S., Stoikou M., Grimalizzi F., Subramanian B.Y., van Breda S.V., Hoesli I., Hahn S. Neutrophil migration into the placenta: Good, bad or deadly? // *Cell Adh. Migr*. 2016. Vol. 10. #1-2. P. 208–225. DOI: 10.1080 / 19336918.2016.1148866.
11. Gupta A.K, Hasler P., Holzgreve W., Gebhardt S., Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia // *Human Immunology*. 2005. Vol. 66. P. 1146–1154.
12. Hahn S., Giaglis S., Hoesli I., Hasler P. Neutrophil NETs in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss // *Front Immunol*. 2012. Vol. 3. P. 362. DOI: 10.3389 / fimmu.2012.00362.
13. Kanda N., Watanabe S. Regulatory role of sex hormones in skin biology and immunology // *J Dermatol Sci*. 2005. Vol. 38. # 1. P. 1–710.
14. Keskinov A.A., Shurin M. R. Myeloid regulatory cells in tumor spreading and metastasis // *Immunobiology*. 2015. Vol. 220. P. 236–242. DOI 10.1016/j.imbio.2014.07.017.
15. Kindzelskii A.L., Clark A.J., Espinoza J., Maeda N., Aratani Y., Romero R., Petty, H.R. Myeloid peroxidase accumulates at the neutrophil surface and enhances cell metabolism and oxidant release during pregnancy // *Eur J Immunol*. 2006. Vol. 36. P. 1619–1628. DOI: 10.1002 / eji.200535391.
16. Köstlin N, Vogelmann M, Spring B, Schwarz J, Feucht J, Härtel C, Orlikowsky TW, Poets CF, Gille C. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells from human cord blood modulate T-

- helper cell response towards an anti-inflammatory phenotype // *Immunology*. 2017. Vol. 152. #1. P. 89–101.
17. Kropf P., Baud D., Marshall S.E., Munder M., Mosley A., Fuentes J.M., Bangham C.R., Taylor G.P., Herath S., Choi B.S., Soler G., Teoh T., Modolell M., Müller I. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy // *Eur. J. Immunol.* 2007. Vol. 37. P. 935–945. DOI 10.1002/eji.200636542.
 18. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2011. Vol. 11. # 8. P. 519–531. DOI: 10.1038 / nri3024.
 19. Nadkarni, S., Smith J., Sferuzzi-Perri A.N., Ledwozyw A., Kishore M., Haas R., Mauro C., Williams D.J., Farsky S.H.P., Marelli-Berg F.M., Perrettiet M. Neutrophil–T cell interactions in pregnancy // *PNAS*. 2016. Vol. 113. #52. P. E8415–E8424. DOI: 10.1073 / pnas.1611944114.
 20. Pillay J., Kamp V.M., van Hoffen E., Visser T., Tak T., Lammers J.W. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1 // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. #1. P. 327–336. DOI:10.1172/JCI57990.
 21. Raber P., Ochoa A.C., Rodríguez P.C. Metabolism of L-arginine by myeloid-derived suppressor cells in cancer: mechanisms of T cell suppression and therapeutic perspectives. // *Immunological Investigations*. 2012. Vol. 41. P. 614–634. DOI 10.3109/08820139.2012.680634.
 22. Rodriguez P.C., Quiceno D.G., Zabaleta J., Ortiz B., Zea A.H., Piazuelo M.B., Delgado A., Correa P., Brayer J., Sotomayor E.M., Antonia S., Ochoa J.B., Ochoa A.C. Arginase I-production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T-cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses // *Cancer Research*. 2004. Vol. 64. P. 5839–5849. DOI 10.1158/0008-5472.
 23. Sacks G.P., Studena K., Sargent K., Redman C.W. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1998. Vol. 179. P. 80–86.
 24. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils subtypes, sources and function // *The FEBS journal*. 2018. Vol. 285. # 23). P. 4316–4342.
 25. Ssemaganda A., Kindinger L., Bergin P., Nielsen L., Mpendo J., Setaala A., Kiwanuka N., Munder M., Teoh T.G., Kropf P., Müller I. Characterization of neutrophil subsets in healthy human pregnancies // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. P. 2). P. e85696. DOI: 10.1371 / journal.pone.0085696.
 26. Taniguchi K., Nagata H., Katsuki T., Nakashima C., Onodera R., Hiraoka A., Takata N., Kobayashi M., Kambe M. Significance of human neutrophil antigen-2a (NB1) expression and neutrophil number in pregnancy // *Transfusion*. 2004. Vol. 44. P. 581–585. DOI.ORG/10.1111/j.1537-2995.2004.03298.

Transformational changes in CD64^CD16⁺CD32⁺CD11b phenotype subpopulation of neutrophilic granulocytes in physiological pregnancy

G.A. Chudilova¹, I.V. Nesterova^{1,2}, L.V. Lomtadze¹, S.V. Kovaleva¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

The immune system ensures the maintenance of immune tolerance in pregnancy, necessary for the development of semi-antigenic fetus, while preserving anti-infection protection potential. Neutrophilic granulocytes (NG) play key role in the adaptation to pregnancy: neutrophilia, activation of phagocytosis, formation of NET, the appearance of subsets of NG, inducing Treg, showing angiogenic properties. In this case, the features of phenotype transformation of various subsets of NG during pregnancy are not fully studied. The aim of this study is to study the phenotypic features of CD64^CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG during the I-III trimesters of a physiological pregnancy. Objects of this study were blood samples of pregnant women of I, II, III trimesters and non-pregnant women (control) 25-27 years old. Flow cytometry was used to determine: %NG, carrying simultaneously CD64, CD16, CD32, CD11b and their expression density (MFI). It was established that NG subset with CD64^CD16⁺CD32⁺CD11b⁺phenotype in all studied groups was 97,2%, but significantly differed in MFI. Differences in the expression level of the studied receptors allowed us to single out phenotypic features of CD64^CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG that are characteristic for different trimesters for a physiological course of pregnancy: for I trimester CD64^CD16⁺CD32^{dim}CD11b^{mid}, II trimester CD64^CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{dim}, III trimester CD64^CD16^{bright}CD32^{bright}CD11b^{bright}, when compared with the control group of non-pregnant women with the phenotype CD64^CD16^{bright}CD32^{mid}CD11b^{dim}NG. Dynamic transformation of the phenotype of the CD64^CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG subset observed in various trimesters of healthy pregnancy is necessary to maintain a delicate balance between proinflammatory and anti-inflammatory properties of NG, which ensures a normal course of pregnancy.

Keywords: neutrophilic granulocytes, phenotype, subsets, pregnancy.

Правила для авторов

составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

Виды публикаций и их объем

Журнал публикует *оригинальные статьи, обзоры, краткие сообщения* по актуальным вопросам аллергологии и иммунологии, представляемые членами Союза аллергологов и иммунологов СНГ. Под рубрикой «*Письма Редактору*» публикуются сообщения, содержащие важные результаты и требующие срочной публикации. В разделе «*Хроника*» размещаются материалы о прошедших симпозиумах и конференциях. В разделе «*Рецензии*» публикуются рецензии на книги, обзоры, другие печатные издания, представляющие интерес для читателей журнала.

Основным видом публикации являются *оригинальные статьи*, объем которых вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 30000 знаков (~16 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала) и 6 рисунков.

Максимальный объем *обзора* вместе с таблицами и списком литературы не должен превышать 350000 знаков (~20 машинописных страниц, напечатанных через 2 интервала).

Оформление рукописей

Рукописи статей представляются в редакцию в двух экземплярах, отпечатанные на лазерном принтере через 2 интервала. Текст статьи должен быть представлен также в электронной форме, на дискете (правила оформления электронной версии см. ниже).

На первой странице необходимо указать:

- заглавие статьи;
- инициалы и фамилии авторов;
- названия учреждений, в которых работают авторы;
- УДК;
- фамилия автора, с которым будет осуществляться переписка, дополнительные сведения (полный почтовый адрес, служебный и домашний телефоны, факс, адрес электронной почты);
- краткое резюме статьи на русском языке;
- ключевые слова (не более 8) на русском языке.

На второй странице приводится резюме статьи и ключевые слова на английском языке.

Оригинальные статьи должны содержать:

- «Введение»;
- «Материалы и методы»;
- «Результаты и обсуждение»;
- «Заключение»;
- «Список литературы».

Использование сокращений слов, имен, названий, терминов допускается только с первоначальным указанием полного названия.

Таблицы, рисунки, другие иллюстративные материалы не включаются в текст статьи, а представляются на отдельных листах. Таблицы и рисунки нумеруются в порядке их упоминания в тексте. На полях рукописи указываются места их расположения.

Все иллюстрации представляются в двух экземплярах. На обороте рисунка или таблицы карандашом следует указать номер таблицы или рисунка, фамилию первого автора и название статьи. Подписи к рисункам печатаются после текста статьи. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем – расшифровка цифровых или буквенных обозначений.

Журнал публикует только черно-белые рисунки и фотографии. Фотографии должны быть контрастными, хорошо проработанными в деталях и отпечатанными на белой глянцевой бумаге.

Цитируемая в статье литература приводится в алфавитном порядке (сначала – работы, опубликованные на русском языке, затем – работы, вышедшие на других языках). Не допускаются ссылки на неопубликованные работы. Ссылка на статью, находящуюся в печати (in press), возможна только при условии ее

принятия к публикации. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер по списку литературы. Для журнальных статей указываются все авторы, приводится название статьи, сокращенное название журнала, год издания, том и номер, страницы. Для книг – авторы (редакторы), название, издательство, год издания, количество страниц.

Просим обратить особое внимание на расстановку точек, запятых, слэшей (/) в соответствии с приведенными ниже примерами, так как это напрямую влияет на распознавание ссылок системой цитирования.

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Авдонкина Н.А., Славянская Т.А., Балдуева И.А., Сальникова С.В. Иммунобиологические маркеры: диагностическое и прогностическое значение при раке мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 4. С. 358–364.

Alexandrov L.B. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 415–421.

КНИГИ

Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шулендин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008. 258 с.

Электронная версия статьи должна быть представлена на CD ROM. Для набора текста допускается использование текстового редактора Microsoft Word for Windows (любая версия, которая должна быть оговорена). Весь текст статьи оформляется в виде одного файла, поименованного по фамилии первого автора, за исключением таблиц и рисунков, каждый из которых представляется в виде отдельного файла. При наборе текста статьи просим использовать возможно меньшее число шрифтов, применять жесткие концы строк только для разделения абзацев, форматировать текст без переносов и не применять специальные стили, шаблоны и макрокоманды.

В электронном виде принимаются как сканированные (с достаточно высоким разрешением), так и рисованные на компьютере черно-белые иллюстрации. Для полутонных фотографий и штриховых рисунков желательно использовать формат TIF или GIF.

Бумажный и компьютерный варианты рукописи должны быть абсолютно идентичны.

В сопроводительной записке следует пояснить содержание всех файлов, их форматы, кодировку специальных символов и т. п.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другие журналы или сборники, присылать нельзя.

Статьи, не соответствующие указанным правилам, возвращаются авторам без рассмотрения.

Рецензирование и принятие статей к публикации

Все научные статьи, поступающие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию. Рецензирование проводится конфиденциально. Автору рецензируемой статьи предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии. Если в рецензии содержатся рекомендации по исправлению и доработке статьи, заведующий редакцией направляет автору текст рецензии с предложением учесть их при подготовке нового варианта статьи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработанная (переработанная) автором статья в случае необходимости повторно направляется на рецензирование.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Окончательное решение о целесообразности публикации принимается редколлегией журнала.

Аллергология и иммунология

Том 20 № 4
2019

Поздравляем юбиляра		Jubilee
К юбилею академика Р.В. Петрова	3	Jubilee: Rem Petrov
Статьи и обзоры		Full Papers and Reviews
М.Ф. Иванов, И.П. Балмасова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили <i>Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: гумо- ральный иммунный ответ</i>	5	M.F. Ivanov, I.P. Balmasova, E.S. Malova, R.I. Sepiashvili <i>Hemorrhagic fever with renal syndrome: humoral im- mune response</i>
Т.А. Славянская, М.Г. Маглаперидзе <i>Современная концепция лечения псориаза</i>	12	T.A. Slavyanskaya, M.G. Maglaperidze <i>The modern concept of treatment for psoriasis</i>
Н.В. Баткаева, Э.А. Баткаев, Х.Г. Маабрех, М.О. Самиуллина <i>Патогенетические основы санаторно-курортного лечения псориаза и псориатического артрита</i>	20	N.V. Batkaeva, E.A. Batkaev, H.G. Maabreh, M.O. Samiullina <i>Pathogenesis of climatotherapy of psoriasis and psoriatic arthritis</i>
М.Н. Митропанова, И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе <i>Влияние локальной интерферонотерапии на состояние муко- зального иммунитета у детей с врожденными расщелинами губы и нёба</i>	24	M.N. Mitropanova, I.V. Nesterova, S.V. Kovaleva, G.A. Chudilova, L.V. Lomtadidze <i>The effect of local interferonotherapy on mucosal immu- nity in children with congenital cleft lip and palate</i>
Т.Г. Мелконьянц, В.А. Крутова, И.М. Быков, Ю.В. Грушевская, А.Н. Столярова, Я.Е. Денисова <i>Особенности показателей окислительного метаболизма у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне эндокринных нарушений</i>	30	T.G. Melkoniants, V.A. Krutova, I.M. Bykov, Yu.V. Grushevskaya, A.N. Stolyarova, Ya.E. Denisova <i>Index peculiarities of oxidative metabolism in patients suffering from inflammatory diseases of small pelvis against the background of endocrine disorders</i>
Е.А. Левкова, С.З. Савин, К.А. Гулиева <i>Роль иммунных механизмов в патогенезе гестационных нару- шений</i>	34	E.A. Levkova, S.Z. Savin, K.A. Gulieva <i>The role of immune mechanisms in pathogenesis of gesta- tional abnormalities</i>
Г.А. Чудилова, И.В. Нестерова, Л.В. Ломтатидзе, С.В. Ковалева <i>Трансформационные изменения фенотипа субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b нейтрофильных гранулоцитов в течение физиологически протекающей беременности у жен- щин</i>	38	G.A. Chudilova, I.V. Nesterova, L.V. Lomtadidze, S.V. Kovaleva <i>Transformational changes in CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b phenotype subpopulation of neutrophilic granulocytes in physiological pregnancy</i>
Правила для авторов	41	Author's Instructions