

Эффективная фармакотерапия. 2025.  
Том 21. № 13.  
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

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

Научный редактор направления  
«Аллергология и иммунология»

Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта «Аллергология и иммунология»  
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2025.  
Volume 21. Issue 13.  
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

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

Scientific Editor

for 'Allergology and Immunology'

N.S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager 'Allergology and Immunology'

A. PEREVEZENTSEVA

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

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

**Аллергология и иммунология**  
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

**Гастроэнтерология**  
М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

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

**Кардиология и ангиология**  
Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,  
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,  
М.Ю. ШЧЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

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

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

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

**Allergology and Immunology**  
T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, T.P. MARKOVA,  
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA, N.S. TATAURSHCHIKOVA,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

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

**Dermatovenereology and Dermatocosmetology**  
A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

**Cardiology and Angiology**  
G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMEDOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,  
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,  
M.Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

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

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

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

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

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

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

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

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

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

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

### **Editor-in-Chief T. CHEMERIS**

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

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

**Art Designers** T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

И.В. НЕСТЕРОВА, Е.О. ХАЛТУРИНА  
Иммунофенотипирование как стратегия персонификации  
терапии для пациентов с атипично протекающими  
хроническими активными герпесвирусными инфекциями 6

И.В. НЕСТЕРОВА, С.В. КОВАЛЕВА, С.Н. ПИКТУРНО,  
Г.А. ЧУДИЛОВА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ, В.Н. ЧАПУРИНА,  
Д.Л. ВАНЯН, А.М. ЧУЛКОВА  
Таргетная иммуномодулирующая терапия в коррекции  
различных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита  
у женщин с нетипично протекающими хроническими  
инфекционно-воспалительными заболеваниями  
генитального тракта 14

И.В. НЕСТЕРОВА, Е.О. ХАЛТУРИНА, Н.В. ГАРСКОВА  
Интегративная программа реабилитации иммунной системы  
в лечении пациентов с рекуррентными острыми респираторными  
и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями,  
ассоциированными с круглогодичным аллергическим ринитом 24

Х.Б. ПУГОЕВА, А.В. МАКСИМОВА, Н.С. ТАТАУРЩИКОВА  
Региональные различия в профилях аллергенов:  
молекулярная аллергодиагностика для характеристики  
наиболее распространенных пищевых аллергенов 36

## Лекции для врачей

Ю.А. ВАЛЬКО, Н.С. ТАТАУРЩИКОВА  
Роль герпесвирусной инфекции и аллергии  
в косметологической практике 44

Н.М. ИВЛЕВА, Н.С. ТАТАУРЩИКОВА  
Новости в локальной терапии иммунозависимых дерматозов:  
бактериальная целлюлоза и гиалуроновая кислота.  
Перспективы использования 52

# Contents

## Clinical Studies

I.V. NESTEROVA, E.O. KHALTURINA  
Immunophenotyping As a Strategy of Personification  
Therapy for Patients with Atypical Chronic Active Herpes Virus  
Infections

I.V. NESTEROVA, S.V. KOVALEVA, S.N. PIKTURNO,  
G.A. CHUDILOVA, L.V. LOMTATIDZE, V.N. CHAPURINA,  
D.L. VANYAN, A.M. CHULKOVA  
Targeted Immunomodulatory Therapy in the Correction  
of Various Immunophenotypes of Secondary  
Immunodeficiency in Women with Atypically Occurring  
Chronic Infectious and Inflammatory Diseases  
of the Genital Direction

I.V. NESTEROVA, E.O. KHALTURINA, N.V. GARSKOVA  
The Integrative Program of Rehabilitation of Immune System  
in the Treatment of Patients with Recurrent Acute Respiratory  
and Recurrent Herpes Virus Infections Associated  
with Year-Round Allergic Rhinitis

Kh.B. PUGOYEVA, A.V. MAKSIMOVA, N.S. TATAURSHCHIKOVA  
Regional Differences in Allergen Profiles:  
Molecular Allergodiagnosics to Characterise  
the Most Common Food Allergens

## Clinical Lectures

Yu.A. VALKO, N.S. TATAURSHCHIKOVA  
The Role of Herpes Virus Infection and Allergies  
in Cosmetology Practice

N.M. IVLEVA, N.S. TATAURSHCHIKOVA  
Novelties in Topical Therapy of Immune-Related Dermatoses:  
Bacterial Cellulose and Hyaluronic Acid.  
Prospects for Use

## Слово научного редактора

**Уважаемые коллеги, дорогие друзья!**

Рада вновь приветствовать вас на страницах нового номера журнала «Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология».

Этот выпуск не только продолжает серию статей, посвященных новым результатам научных исследований актуальных иммунофенотипов вторичных иммунодефицитов, причем при разных нозологических формах, но и знакомит с новыми данными региональных исследований аллергопрофилей современного пациента, или технологии аллергокартирования. Представленные региональные данные молекулярной диагностики пищевой аллергии убедительно демонстрируют различия в сенсibilизации современных пациентов, проживающих в разных регионах, причем эти различия связаны не только с региональными особенностями питания, но и с особенностями патологии мукозального иммунитета, особенно в промышленно развитых населенных пунктах. Несомненно, молекулярные аллергологические профили сегодняшних пациентов являются ярким отражением современной агрессивной среды.

Особый интерес представляют новые разработки, касающиеся применения интегративных схем иммунокоррекции у иммунокомпрометированных пациентов с герпесвирусной инфекцией и аллергическим ринитом.

Проблемы эффективного ранозаживления, особенно у иммунокомпрометированного пациента, сегодня являются форвардом в междисциплинарном поле научных исследований, затрагивая интересы не только клинических иммунологов, но и дерматовенерологов, косметологов, хирургов и специалистов смежных профилей. Среди публикаций этого номера вашему вниманию предлагается обсуждение возможностей нового физиологичного класса усовершенствованных форсифицированных эмолентов на основе комбинации гиалуроновой кислоты и бактериальной целлюлозы.

Сегодняшняя эстетическая медицина успешно привлекает к решению задач своего научного направления разных специалистов. Именно поэтому исследования, посвященные не только здоровьесберегающим технологиям, но и способам повышения качества жизни современного пациента, высоко востребованны. Проблеме герпеса и аллергии в практике косметолога посвящена одна из статей этого номера.

Эти и другие многочисленные аспекты применения современных адаптивных иммунологических техник будут активно обсуждаться на секциях Евразийского международного форума «Адаптивная медицинская иммунология: реалии и перспективы – 2025». А нам в данном номере хотелось поделиться результатами новых работ в области медицинской иммунологии, которые предоставят дополнительные возможности для коррекции патологии у сложного современного пациента в рутинной клинической практике.



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



<sup>1</sup> Академия  
постдипломного  
образования  
Федерального  
научно-клинического  
центра  
Федерального  
медико-биологического  
агентства

<sup>2</sup> Первый Московский  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский  
университет  
дружбы народов  
им. Патриса Лумумбы

<sup>4</sup> Клинико-  
диагностический центр  
«МЕДСИ  
на Белорусской»,  
Москва

# Имунофенотипирование как стратегия персонификации терапии для пациентов с атипично протекающими хроническими активными герпесвирусными инфекциями

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>1,3,4</sup>, Е.О. Халтурина, д.м.н.<sup>2,4</sup>

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

Для цитирования: Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Имунофенотипирование как стратегия персонификации терапии для пациентов с атипично протекающими хроническими активными герпесвирусными инфекциями. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (13): 6–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-6-12

*Имунофенотипирование пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ), основанное на исследовании клинических признаков иммунокомпрометированности и спектра лабораторных иммуномаркеров, имеет приоритетное значение в выборе таргетной иммуномодулирующей терапии. Подобный подход должен обеспечивать позитивную клинико-иммунологическую эффективность лечения пациентов с АХА-ГВИ.*

**Цель** – разработать интегральный подход к выделению клинических и лабораторных патологических иммунофенотипов у пациентов с АХА-ГВИ как основу для создания стратегии персонифицированной интерферона- и иммуномодулирующей терапии в составе комплексной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

**Материал и методы.** Основную группу исследования (ГИ) составили 756 пациентов с АХА-ГВИ обоего пола в возрасте 18–70 лет. Группа контроля состояла из 250 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. Всего в ходе исследования было обследовано 1006 человек.

Методы проведенных исследований включали: методы сбора клинико-anamnestических данных, методы оценки когнитивного функционирования, общеклинические лабораторные методы исследования, молекулярно-генетические методы исследования (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени), серологические методы исследования (иммуноферментный анализ), иммунологические методы исследования. Исследование одобрено комиссией по вопросам этики, у всех пациентов получено добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ StatPlus.

**Результаты.** При изучении клинических особенностей пациентов с АХА-ГВИ и описании признаков иммунокомпрометированности с использованием разработанных нами ранее критериальных признаков первого и второго порядка были установлены три патологических клинических иммунофенотипа (КИФ): КИФ1 – у 44,8% (339) пациентов ГИ, КИФ2 – у 28,2% (213) и КИФ3 – у 27,0% (204) пациентов. При изучении показателей, характеризующих состояние иммунной системы пациентов с АХА-ГВИ, выявлены различные дефекты функционирования противовирусной иммунной защиты и системы ИФН, на основании которых выделены три патологических лабораторных иммунофенотипа (ЛИФ), описанные интегральными формулами. Для ЛИФ1: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЦТЛ↓ + ЕКК↓ + IgM↑ + цитокины: ИЛ-1β↑ +



ИЛ-6↑ + ФНО-α↑. Для ЛИФ2: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЕКК↓ + IgG↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑. Для ЛИФ3: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑. Установлены соответствия: ЛИФ1 → КИФ1, ЛИФ2 → КИФ2, ЛИФ3 → КИФ3.

Разработан интегральный подход к определению патологических КЛИФ у пациентов с АХА-ГВИ, на основании которого сформирована стратегия таргетной персонифицированной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии в составе интеграционной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

**Выводы.** Определение особенностей клинического течения и вариативных нарушений механизмов противовирусной иммунной защиты и системы ИФН в иммунопатогенезе АХА-ГВИ с последующим выделением патологических клинико-иммунологических иммунофенотипов является основой для создания персонифицированных подходов к таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, входящей в состав интеграционной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

**Ключевые слова:** атипичные хронические активные герпесвирусные инфекции, иммунофенотипы, интерферон α2b, гексапептид, глюкозаминилмурамилдипептид

## Введение

На протяжении последних десятилетий, несмотря на активное изучение проблемы атипичного течения хронических вирусных инфекций и разработку различных клинических подходов и терапевтических тактик, сохраняется неуклонный рост числа пациентов, страдающих атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями (АХА-ГВИ), число которых составляет 15–35% [1–5].

Неоднородность группы пациентов с АХА-ГВИ определяется достаточно большим разнообразием этиологических факторов этих инфекций и их сочетаний (моно- и микст-ГВИ), наличием множества клинических масок, выраженной коморбидностью, зачастую сопровождающейся развитием коинфекций, вызывающих поражение барьерных органов и тканей вследствие дисрегуляции иммунной системы в целом и мукозального иммунитета в частности, формируя состояние иммунокомпрометированности [6–11].

Клинические симптомы АХА-ГВИ чрезвычайно разнообразны, определяются вовлечением в патологический процесс практически всех регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной), а также вовлечением в патологический процесс органов и тканей-мишеней, что значительно затрудняет диагностику этих заболеваний и определение тактики ведения пациентов [7, 12].

Следует подчеркнуть, что эта инфекционная болезнь поражает большое количество людей во всем мире, при этом когорты пациентов с АХА-ГВИ чрезвычайно неоднородны и различаются по возрасту, полу, этнической принадлежности, вариантам дебюта и многообразию органных поражений.

Трудности диагностики, отсутствие эффективных методов терапии послужили основой для создания концепции нашего исследования, а именно разработку подходов к выделению клинических и лабораторных иммунофенотипов АХА-ГВИ.

Данный подход не является новым для клинической медицины. Попытки выделения фенотипов и даже эндотипов различных нозологических форм инфекци-

онных и неинфекционных заболеваний предпринимаются достаточно давно [13]. Классическим примером успешного использования фенотипирования в клинической медицине является определение клинических фенотипов бронхиальной астмы, основанное на изучении и описании сложных взаимодействий между иммунными ответами первого и второго типов [14].

Известно, что в основе фенотипирования лежит реальная оценка клинических и стандартных лабораторных показателей, параметров и маркеров, полученных *de novo* при проведении различных научных исследований и позволяющих установить наличие и/или активность изучаемого процесса в организме человека на разных уровнях, а также оценивать их в динамике. Патологический клинический фенотип является симптомокомплексом болезни, который формируется в результате наличия предрасполагающего к появлению болезни генотипа и негативного влияния внутренних и внешних факторов среды. При этом патологический лабораторный фенотип, в частности иммунофенотип, является результатом изменений на молекулярном уровне в иммунной системе, возникающих вследствие влияния генотипических особенностей и негативного воздействия внутренних факторов и повреждающих внешних факторов окружающей среды. Фенотипирование представляет собой динамический процесс, который меняется по мере появления новых клинических симптомов и маркеров патологического процесса, его лабораторных биологических маркеров, а также информации о роли генетических факторов в его возникновении [15–19].

Исходя из этого, одним из важнейших принципов современной медицины является персонификация терапии, что подразумевает изучение и учет индивидуальных особенностей каждого пациента, основных симптомов болезни, особенностей течения сопутствующих заболеваний, а также определение клинических фенотипов болезни и возможных сценариев ее развития.

Клиническое и лабораторное иммунофенотипирование пациентов с АХА-ГВИ, основанное на исследова-



нии клинических признаков иммунокомпрометированности и спектра лабораторных иммуномаркеров, имеет приоритетное значение в выборе таргетной иммуномодулирующей терапии. Подобный подход должен обеспечивать позитивную клинко-иммунологическую эффективность лечения пациентов с АХА-ГВИ.

## Цель исследования

Цель – разработать интегральный подход к выделению клинических и лабораторных патологических иммунофенотипов у пациентов с АХА-ГВИ как основу для создания стратегии персонализированной интерферон- и иммуномодулирующей терапии в составе комплексной программы коррекции иммунной системы этих пациентов.

## Материал и методы

Основную группу исследования (ГИ) составили 756 пациентов с АХА-ГВИ обоего пола в возрасте 18–70 лет. Группа контроля состояла из 250 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. Всего в ходе исследования было обследовано 1006 человек.

Методы проведенных исследований включали:

- ✓ методы сбора клинко-anamnestических данных: сбор жалоб и данных иммунологического и общеклинического анамнеза с помощью разработанной нами ранее карты-опросника пациента с хроническими ГВИ (ХГВИ) [12], оценка объективного статуса;
- ✓ методы оценки когнитивного функционирования пациентов с АХА-ГВИ: разработанная нами ранее шкала оценки критериальных признаков/симптомов синдрома хронической усталости/миелоэнцефалита (СХУ/МЭ) и когнитивных расстройств [12];
- ✓ функциональные методы исследования по показаниям (электрокардиограмма, функция внешнего дыхания, ультразвуковое исследование и др.);
- ✓ общеклинические лабораторные методы исследования (гемограмма и др.);
- ✓ молекулярно-генетические методы исследования (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени);
- ✓ серологические методы исследования (иммуноферментный анализ);
- ✓ иммунологические методы исследования (проточная цитофлуориметрия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета StatPlus. Данные представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1; Q3) или абсолютных значений.

В связи со сложностью поставленных в исследовании задач, разнородностью исследуемой когорты и большим объемом анализируемых клинических, лабораторных и экспериментальных данных нами были применены различные методы статистического анализа, в том числе методы простой описательной статистики.

Проведено одноцентровое проспективное исследование. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие в соответствии с Хель-

синкской декларацией. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова».

Согласно разработанному оригинальному дизайну, исследование было проведено в три этапа.

Этап I – стратификация пациентов с АХА-ГВИ в ГИ по нозологическому принципу.

Этап II – отбор показателей, характеризующих клинические и лабораторные (иммунологические) диагностические критерии иммунокомпрометированности с акцентом на выделении клинических и лабораторных критериальных признаков, разработанных нами ранее для пациентов с АХА-ГВИ [12].

Этап III – комплексный анализ клинических и лабораторных показателей с последующим сравнением полученных результатов исследования с данными литературы из открытых зарубежных источников и выделением трех патологических клинических и лабораторных фенотипов АХА-ГВИ.

## Результаты и их обсуждение

Для определения наличия признаков иммунокомпрометированности и оценки клинического статуса пациентов с АХА-ГВИ нами были применены два метода:

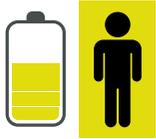
- 1) анкетирование с использованием карты-опросника, включающего 33 вопроса;
- 2) критериальный анализ, позволяющий количественно оценить клинические/критериальные признаки (ККП) иммунокомпрометированности.

Согласно разработанным нами ранее клиническим критериям иммунокомпрометированности, к ККП порядка I относятся частота обострений ГВИ (вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, вирус опоясывающего лишая (ВОЛ)) и их длительность, частота эпизодов и длительность рекуррентных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), продолжительность межрецидивного периода. Клинические критерии порядка II включают оценку клинических признаков/симптомов СХУ/МЭ, а также когнитивных расстройств с использованием разработанной нами шкалы с оценкой каждого критериального признака/симптома СХУ/МЭ от нуля до пяти баллов с суммарной оценкой от нуля до 65 баллов. Данный подход к клинической характеристике пациентов с АХА-ГВИ был впервые разработан нами и не имел аналогов [12].

Показано, что пациенты ГИ, страдающие АХА-ГВИ, – это иммунокомпрометированные лица, для которых характерны высокая частота рецидивов герпесвирусных инфекций, ассоциированных с ВПГ1, ВПГ2 и ВОЛ, составляющая 12,0 [10,5; 16,5] в год для ХГВИ, атипичное хроническое активное течение с признаками СХУ и когнитивных расстройств (нарушение концентрации внимания, процессов запоминания, а также краткосрочной и долгосрочной памяти) для АХА-ГВИ, ассоциированных с вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом человеческого герпеса 6 типа (ВЧГ6). Кроме того, пациенты предъявляют жалобы на артралгии,

Критериальные признаки  
порядка II

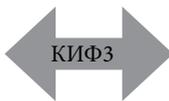
54,5 балла



46,0 балла



52,5 балла



## Критериальные признаки порядка I

Me [Q1; Q3]

Частота рецидивов ХГВИ	10,0 [9,5; 12,5]
Длительность обострений ХГВИ, дни	8,0 [6,5; 10,5]
Частота ОРВИ в год	11,0 [8,5; 13,5]
Длительность ОРВИ, дни	8,5 [7,5; 11,5]
Длительность клинически благополучного периода, месяцы	6,5 [4,5; 8,5]
Частота рецидивов ХГВИ	10,0 [8,0; 14,5]
Длительность обострений ХГВИ, дни	7,0 [5,5; 10,5]
Частота ОРВИ в год	11,5 [10,5; 14,5]
Длительность ОРВИ, дни	7,5 [6,5; 10,5]
Длительность клинически благополучного периода, месяцы	6,5 [4,5; 8,5]
Частота рецидивов ХГВИ	12,0 [10,5; 14,5]
Длительность обострений ХГВИ, дни	9,5 [7,5; 12,5]
Частота ОРВИ в год	11,5 [10,5; 14,5]
Длительность ОРВИ, дни	8,5 [5,5; 10,5]
Длительность клинически благополучного периода, месяцы	3,0 [2,5; 5,5]

Рис. 1. Варианты патологических клинических иммунофенотипов при АХА-ГВИ

миалгии, фибромиалгии, инсомнию, нарушения сна, субфебрильную температуру, боль в горле. Для АХА-ГВИ, ассоциированных с ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ6, также были характерны высокая частота эпизодов рекуррентных ОРВИ – до 11,0 [8,5; 14,0] в год, отсутствие ответа на стандартную противовирусную терапию, проводимую с использованием атипичных нуклеозидов. У пациентов ГИ, страдающих АХА-ГВИ, сумма баллов по критериальной шкале составила 53,5 [45,0; 61,5]. Показано, что у пациентов с микст-ГВИ выраженность симптомов достоверно превышала выраженность симптомов у пациентов с моно-ГВИ, при этом доминирующим симптомом оказался СХУ, который был детектирован у 75,3%.

При изучении клинических особенностей пациентов с АХА-ГВИ и описании признаков иммунокомпрометированности с использованием разработанных нами ранее критериальных признаков порядков I и II были установлены три варианта патологических клинических иммунофенотипов (КИФ): КИФ1 – у 44,8% (339) пациентов ГИ, КИФ2 – у 28,2% (213), КИФ3 – у 27,0% (204) пациентов ГИ. Данные по частоте детекции клинических признаков иммунокомпрометированности, согласно ККП порядков I и II, представлены для каждого из трех КИФ (КИФ1, КИФ2 и КИФ3) на рис. 1.

Показано, что для пациентов с КИФ1 характерен более высокий балл по шкале, оценивающей клинические критерии иммунокомпрометированности порядка II: степень выраженности СХУ/МЭ и когнитивных расстройств. Так, степень выраженности СХУ/МЭ и когнитивных расстройств составила 54,50 [46,75; 62,25] балла. В соответствии с клиническими критериями порядка I все пациенты с КИФ1 имели высокую частоту рецидивов ХГВИ – 10,0 [9,5; 12,5] в год при длительности

эпизода 8,0 [6,5; 10,5] дня, а также высокую частоту эпизодов рекуррентных ОРВИ – 11,0 [8,5; 13,5] в год при длительности заболевания 8,5 [7,5; 11,5] дня. Длительность клинически благополучного периода у пациентов с этим иммунофенотипом составляла 6,5 [4,5; 8,5] месяца в год.

Установлено также, что минимальный балл по шкале, оценивающей симптомы СХУ и выраженность когнитивных нарушений, был у пациентов с КИФ2 – 46,0 [33,0; 55,5]. Частота обострений ХГВИ составляла 10,0 [8,0; 14,5] в год при длительности эпизода 7,0 [5,5; 10,5] дня. Длительность межрецидивного периода достигала 6,5 [4,5; 8,5] месяца в год.

Для пациентов с КИФ3 была характерна максимальная выраженность критериальных признаков порядка I: частота рецидивов ХГВИ – 12,0 [10,5; 14,5] в год, длительность обострений ХГВИ – 9,5 [7,5; 12,5] дня, частота эпизодов ОРВИ – 11,5 [10,5; 14,5] в год, длительность ОРВИ – 8,5 [5,5; 10,5] дня, длительность клинически благополучного периода – 3,0 [2,5; 5,5] месяца в год. Однако в данной когорте выраженность ККП порядка II была сопоставима с таковой у пациентов с КИФ1 и составляла 52,5 [45,0; 54,5] балла.

При оценке особенностей системы противовирусной иммунной защиты и системы интерферонов (ИФН) у пациентов с АХА-ГВИ были выявлены различные дефекты функционирования, а именно значительный дефицит ИФН-α, ИФН-γ, выражающийся в снижении как спонтанной, так и индуцированной продукции этих цитокинов, дефекты клеточного звена как адаптивного, так и врожденного иммунитета, гиперцитокинемия с поляризацией иммунного ответа в сторону продукции провоспалительных цитокинов (формирование воспалительного фенотипа).



Установлено, что для 100% пациентов ГИ с АХА-ГВИ характерны наиболее выраженные нарушения в системе ИФН. Значительные дефекты в системе ИФН касаются преимущественного нарушения индуцированной продукции ИФН-α (100% случаев) и ИФН-γ (52,6% случаев) наряду со снижением спонтанной продукции ИФН-α в 1,6 раза и ИФН-γ в 1,3 раза по отношению к группе условно здоровых лиц.

При анализе гемограмм пациентов с АХА-ГВИ снижение уровня нейтрофильных гранулоцитов (НГ) в периферической крови (нейтропения) выявлено у 89,3%.

Изучение особенностей цитокинового статуса пациентов ГИ показало дисбаланс регуляции иммунного ответа с выраженной поляризацией в сторону гиперпродукции триады провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1β, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и ИЛ-6.

При изучении особенностей фенотипического состава лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с АХА-ГВИ выявлен дисбаланс в работе клеточного звена как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В большей степени изменения касались лимфоцитов, способных к цитотоксическому воздействию на инфицированные вирусом клетки, – цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), естественных киллерных клеток (ЕКК), естественных киллерных клеток с признаками Т-лимфоцитов (ЕКТ). Дефицит ЦТЛ (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) нами был установлен у 72,8% пациентов ГИ, дефицит ЕКК – у 45,2%. С учетом детектированного снижения цитотоксического потенциала противовирусной иммунной защиты за счет трех основных его клеточных эффекторов можно констатировать истинное падение активности цитотоксического звена иммунной системы у этих пациентов.

Таким образом, при изучении показателей, характеризующих состояние иммунной системы у пациентов с АХА-ГВИ, установлены различные дефекты функционирования противовирусной иммунной защиты,

которые позволили выделить три патологических лабораторных иммунофенотипа (ЛИФ) и описать их с помощью созданных нами интегральных формул. Интегральные формулы, описывающие нарушения в иммунной системе и системе ИФН у пациентов с АХА-ГВИ, выглядят следующим образом:

- для ЛИФ1: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЦТЛ↓ + ЕКК↓ + IgM↑ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑;
- для ЛИФ2: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + ЕКК↓ + IgG↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑;
- для ЛИФ3: НГ↓ + индуц.ИФН-α/ИФН-γ↓ + цитокины: ИЛ-1β↑ + ИЛ-6↑ + ФНО-α↑.

Каждому из трех выявленных ЛИФ соответствовал свой вариант КИФ. Данные представлены на рис. 2. Определение особенностей клинического течения и вариативных нарушений механизмов противовирусной иммунной защиты и системы ИФН в иммунопатогенезе АХА-ГВИ с последующим выделением патологических клинико-лабораторных иммунофенотипов (КЛИФ) является основой для создания персонализированных подходов к таргетной интерферон- и иммуномодулирующей терапии, входящей в состав интеграционной программы коррекции иммунной системы этих пациентов, включающей элиминацию причинно-значимых аллергенов, противовирусную терапию (с использованием синтетических аналогов нуклеозидов), коррекцию микробиоценоза открытых (верхние дыхательные пути) и закрытых (желудочно-кишечный и урогенитальный тракт) слизистых, базисную терапию сопутствующих заболеваний, лечебные мероприятия, направленные на достижение контроля над аллергическим воспалением [18].

Программы таргетной персонализированной интерферон- и иммуномодулирующей терапии, ориентированные на каждый из выделенных иммунофенотипов, могут включать применение иммунотропных субстанций, таргетно воздействующих на репарацию отдельных звеньев иммунной системы.

## Клинические иммунофенотипы (КИФ)

## Лабораторные иммунофенотипы (ЛИФ)

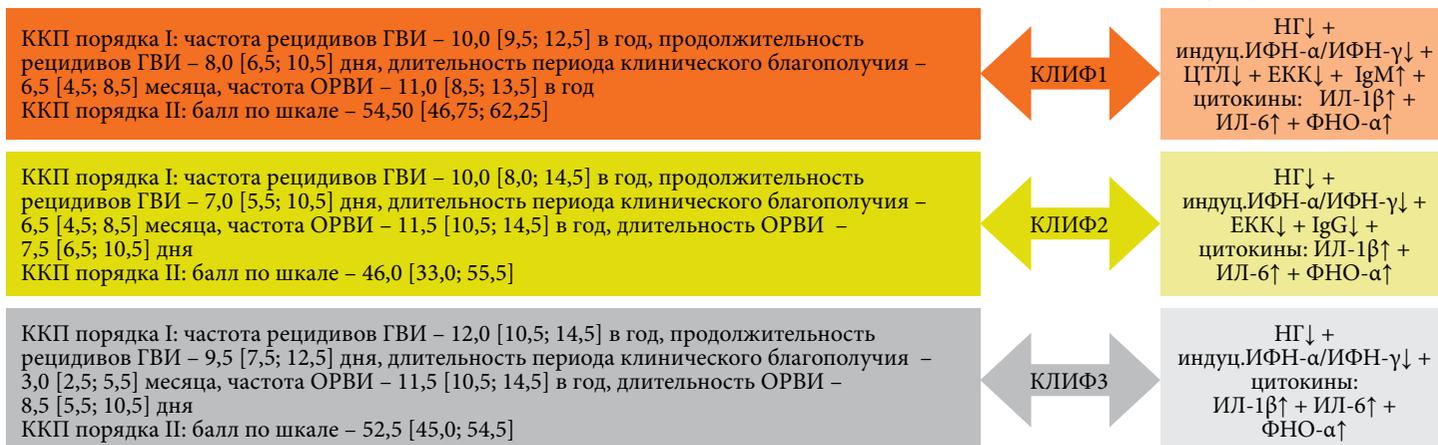


Рис. 2. Клинико-иммунологические особенности патологических иммунофенотипов у пациентов с АХА-ГВИ



Для коррекции нарушений в системе ИФН рекомендовано использовать пролонгированную локальную и системную интерферонотерапию рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$  (рИФН- $\alpha 2b$ ) в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы. Интерферонотерапия должна включать локальную (гель) и системную (суппозитории) терапию рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами в дозе 3 млн МЕ/сут в течение одного месяца. Далее дозы препарата градуированно снижают каждые три недели вплоть до полной его отмены.

Для коррекции нарушений в системе лимфоцитов адаптивного иммунитета (ЦТЛ) следует применять синтетический аналог активного центра гормона тимопоэтина гексапептид (аргинил- $\alpha$ -аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) (препарат Имунофан®).

Для восстановления уровня ИГ и коррекции количества и функциональной активности ЕКК может быть рекомендован глюкозаминилмурамилдипептид (препарат Ликопид®).

### Заключение

Подводя итог настоящему исследованию, следует заключить, что чрезвычайно важным, с нашей точки зрения, является определение у пациентов с АХА-ГВИ трех КЛИФ, которые учитывают особенности вариантов наиболее ярких клинических проявлений: тяжесть клинических симптомов СХУ/МЭ, когнитивных нарушений, артралгии, миалгии, рекуррентные ОРВИ, рецидивирующие ГВИ и различные варианты нарушений противовирусной иммунной защиты. С одной стороны, детектированы разнообразные, но с различной степенью выраженности дефекты противовирусной иммунной защиты на фоне умерен-

ной гиперцитокинемии. С другой стороны, выделение трех патологических КЛИФ позволяет разрабатывать стратегию и тактику лечения пациентов с АХА-ГВИ, учитывающую не только особенности клинического иммунофенотипа АХА-ГВИ, но и различные при разных лабораторных иммунофенотипах нарушения функционирования системы ИФН и механизмов противовирусного иммунитета.

С нашей точки зрения, целесообразным является включение в интеграционную программу коррекции иммунной системы у пациентов с АХА-ГВИ персонализированной для каждого КЛИФ программы таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии. Так, при КЛИФ1 показана локальная и системная интерферонотерапия рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы, с целью восстановления содержания ЦТЛ – гексапептид (препарат Имунофан®). При КЛИФ2 назначают локальную и системную интерферонотерапию рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы. Для репарации системы ИГ и восстановления ЕКК показан глюкозаминилмурамилдипептид (препарат Ликопид®). При КЛИФ3 следует применять локальную и системную интерферонотерапию рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами по схеме с градуированным снижением дозы.

Мы полагаем, что разработка подобных подходов к клиническому и лабораторному фенотипированию может быть использована не только при атипично протекающих герпесвирусных инфекциях, но и при других нетипично протекающих инфекционно-воспалительных процессах, ассоциированных с вторичными иммунодефицитами. 🍌

### Литература

- Исаков В.А., Исаков Д.В., Архипова Е.И. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб., 2015.
- Баскакова Д.В., Халдин А.А., Бирко Н.И. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса. Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». 2006; 2: 26–30.
- Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Инфекция и иммунитет. 2011; 1 (2): 121–130.
- Максимова А.В., Татаурщикова Н.С. Иммунокомпрометированный пациент: современные возможности патогенетической иммуотропной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (38): 72–76.
- Zhou J, Li J, Ma L, Cao S. Zoster sine herpette: a review. Korean J. Pain. 2020; 33 (3): 208–215.
- Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (1): 29–42.
- Козлов В.А., Савченко А.А., Симбирцев А.С. и др. К вопросу о диагностике иммунопатологических состояний. Цитокины и воспаление. 2024; 21 (1): 54–60.
- Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (2): 226–234.
- Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Максимова А.В., Левкова Е.А. Герпетическая инфекция и аллергия как глобальная проблема современной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 24–29.
- Новикова И.А., Романива О.А. Особенности продукции цитокинов при рецидивирующей герпетической инфекции. Медицинская иммунология. 2013; 15 (6): 571–576.
- Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Врожденные и приобретенные интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография). СПб.: Диалог, 2022.
- Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В. Алгоритм клинико-иммунологической диагностики вариантов патологических иммунофенотипов, ассоциированных с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. Инфекционные болезни. 2023; 21 (1): 96–103.



13. Scheuermann R.H., Ceusters W., Smith B. Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. *Summit Transl. Bioinform.* 2009; 2009: 116–120.
14. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (1): 44–50.
15. Нестерова И.В., Тагаурщикова Н.С. Адаптивная медицинская иммунология – перспективное научное направление. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (26): 26–32.
16. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Дифференцированность иммуномодулирующих эффектов аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинина и глюкозаминилмурамилдипептида на эффекторные функции и фенотип функционально значимых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов в экспериментальной модели вирусно-бактериальной коинфекции. *Иммунология.* 2022; 43 (1): 89–102.
17. Ariza M.E. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the human herpesviruses are back! *Biomolecules.* 2021; 11 (2): 185.
18. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерферон- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных коинфекций. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 58–63.
19. Buckner J.H. Translational immunology: applying fundamental discoveries to human health and autoimmune diseases. *Eur. J. Immunol.* 2023; 53 (12): e2250197.

## Immunophenotyping As a Strategy of Personalization Therapy for Patients with Atypical Chronic Active Herpes Virus Infections

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, E.O. Khalturina, MD, PhD<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

<sup>4</sup> MEDSI Clinical Diagnostic Center at Belorusskaya, Moscow

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

*Immunophenotyping of patients with ACA-HVI, based on the study of clinical signs of immunocompromise and the spectrum of laboratory immunomarkers, is of priority in the choice of targeted immunomodulatory therapy. This approach should provide positive clinical and immunological efficacy in patients with ACA-HVI.*

**Aim** – to develop an integral approach to the isolation of clinical and laboratory pathological immunophenotypes of patients with ACA-HVI as the basis for creating a strategy for personalized interferon and immunomodulatory therapy as part of a comprehensive program for the rehabilitation of the immune system of these patients.

**Material and methods.** The main group of the study (SG) consisted of 756 patients with ACA-HVI of both sexes aged 18–70 years. The control group consisted of 250 conditionally healthy individuals, comparable in sex and age to SG patients. In total, 1006 people were examined during the study.

Research methods included: methods for collecting clinical and anamnestic data, methods for assessing cognitive functioning, general clinical laboratory research methods, molecular genetic research methods (PCR-RT), serological research methods (ELISA), immunological research methods.

The study was approved by the ethics committee, and all patients received voluntary informed consent.

Statistical processing was carried out using StatPlus computer programs.

**Results.** When studying the clinical features of patients with ACA-HVI and describing the signs of immunocompromise using the criteria I and II we developed earlier, three variants of clinical pathological immunophenotypes (CIF) were established: CIF1 – in 44,8% of patients (339 people), CIF2 – in 28,2% (213 people) and CIF3 – in 27,0% patients (204 people). During studying the indicators characterizing the state of the immune system of patients with ACA-HVI, various defects in the functioning of antiviral immune defense were revealed, on the basis of which three pathological laboratory immunophenotypes (LIF) described by integral formulas were distinguished. For LIF1:  $NG\downarrow + ind.IFN-\alpha/IFN-\gamma\downarrow + CTL\downarrow + EKK\downarrow + IgM\uparrow + cytokines: IL-1\beta\uparrow + IL-6\uparrow + TNF-\alpha\uparrow$ . For LIF2:  $NG\downarrow + ind.IFN-\alpha/IFN-\gamma\downarrow + EKK\downarrow + IgG\downarrow + cytokines: IL-1\beta\uparrow + IL-6\uparrow + TNF-\alpha\uparrow$ . For LIF3:  $NG\downarrow + ind.IFN-\alpha/IFN-\gamma\downarrow + cytokines: IL-1\beta\uparrow + IL-6\uparrow + TNF-\alpha\uparrow$ . LIF1  $\rightarrow$  CIF1 compliance is established, LIF2  $\rightarrow$  CIF2, LIF3  $\rightarrow$  CIF3. An integral approach to determining clinical and immunological pathological immunophenotypes of patients with ACA-HVI has been developed.

**Conclusions.** Determining the features of the clinical course and variable disorders of the mechanisms of antiviral immune defense and the IFN system in the immunopathogenesis of ACA-HVI with the subsequent isolation of pathological clinical and immunological immunophenotypes is the basis for creating personalized approaches to targeted interferon and immunomodulatory therapy included in the integration program for the correction of the immune system of these patients.

**Keywords:** atypical chronic active herpes virus infections, immunophenotypes, interferon  $\alpha 2b$ , hexapeptide, glucosaminylmuramyl dipeptide

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



**Диалог с экспертом**



**1000+** онлайн-участников



**Изображения в 2 окна** (презентация, спикер)



**700+** просмотров записи вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





<sup>1</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Российский  
университет  
дружбы народов  
им. Патриса Лумумбы

## Таргетная иммуномодулирующая терапия в коррекции различных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, С.В. Ковалева, д.м.н.<sup>1</sup>, С.Н. Пиктурно<sup>1</sup>,  
Г.А. Чудилова, д.б.н.<sup>1</sup>, Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.<sup>1</sup>, В.Н. Чапурина, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Д.Л. Ванян<sup>1</sup>, А.М. Чулкова, к.м.н.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Пиктурно С.Н. и др. Таргетная иммуномодулирующая терапия в коррекции различных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (13): 14–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-14-22

*Увеличение количества вторичных иммунных дефицитов (ВИД) обуславливает увеличение нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (нпХИВЗГТ) у женщин, что диктует необходимость включения в комплексное лечение таргетной иммуномодулирующей терапии.*

**Цель** – уточнить варианты патологических лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита и оценить клинико-иммунологическую эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ.

**Материал и методы.** Исследованы женщины в возрасте 20–40 лет с обострением нпХИВЗГТ: группа исследования (ГИ) до лечения ( $n = 222$ ), получавшие традиционную терапию (ГИ ТТ,  $n = 22$ ) и комплексное лечение – традиционная терапия + иммунотерапия фармпрепаратом Имунофан® (ГИ ТТ + ИТ,  $n = 200$ ). Оценены Т- и В-лимфоциты, естественные киллерные клетки, фагоцитарная и микробицидная функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), уровни сывороточных IgA, IgM, IgG, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , а также провоспалительных цитокинов.

**Результаты.** У женщин с нпХИВЗГТ, имеющих клинические критериальные признаки ВИД: основные – затяжное, часто рецидивирующее и вялотекущее течение заболеваний, дополнительные – наличие вирусных инфекционных проявлений (рецидивирующие герпесвирусные инфекции, рекуррентные ОРВИ, ВПЧ-инфекция), имеются изолированные (22%) и комбинированные (88%) ВИД. Выявлено пять лабораторных иммунофенотипов ВИД с доминированием дефектов функционирования НГ. В ГИ ТТ кратковременный позитивный клинический эффект не сопровождается восстановлением иммунной системы (ИС). В ГИ ТТ + ИТ отмечаются более быстрый регресс воспаления, чем в ГИ ТТ, и отсутствие рецидивов нпХИВЗГТ у 92,5% женщин через год наблюдения. Выраженный позитивный иммунологический эффект выявлен при ВИД с иммунофенотипами с повреждением одного или двух звеньев ИС, чаще Т-клеточного звена и функций НГ. При нарушении ИС в трех или четырех звеньях в ГИ ТТ + ИТ произошло неполное восстановление дефектов.



**Заключение.** Установленные позитивные клинико-иммунологические эффекты Иммунофана на пяти лабораторных иммунофенотипах ВИД при нпХИВЗГТ подчеркивают мультивариантность его влияний. Для полного восстановления ИС необходимо дальнейшее проведение таргетной иммуномодулирующей терапии.

**Ключевые слова:** хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта, женщины, вторичный иммунодефицит, иммунотерапия, гексапептид, иммунофенотип

Болезни иммунной системы (ИС), приобретенные или вторичные иммунодефициты (ВИД), привлекают все большее внимание врачей и исследователей, поскольку частота их возникновения растет в геометрической прогрессии, особенно после того, как весь мир драматично пережил пандемию COVID-19. Дефектность функционирования различных механизмов противомикробной иммунной защиты обуславливает появление нетипично протекающих, не отвечающих на традиционную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний различных органов и систем и негативно влияет на их течение. Кроме того, иногда при весьма схожих клинических проявлениях ВИД, ассоциированных с нетипично протекающими инфекционно-воспалительными заболеваниями, например с атипичной хронической активной герпесвирусной инфекцией (ГВИ), могут наблюдаться различные лабораторные патологические иммунофенотипы [1]. При этом выбор таргетной иммунотропной терапии, направленной на точечное восстановление дефектно функционирующих звеньев иммунной защиты при ВИД, должен быть ориентирован на патологический лабораторный иммунофенотип, выявленный при проведении иммунодиагностики, и, безусловно, учитывать все особенности клинических проявлений.

В настоящее время проблеме лечения и профилактики нетипично протекающих хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта (нпХИВЗГТ) у женщин уделяется значительное внимание в гинекологической практике. К нпХИВЗГТ относят спектр воспалительных заболеваний верхнего отдела репродуктивного тракта, которые могут быть представлены как одной формой (эндометрит, сальпингит, оофорит), так и различной комбинацией нозологий. Значимость данной проблемы очевидна ввиду того, что ХИВЗГТ ассоциированы с множеством негативных последствий для репродуктивного здоровья женщины: хроническая тазовая боль, спаечная болезнь органов малого таза, нарушение менструальной функции, гиперпластические процессы эндометрия, бесплодие, невынашивание беременности и др. [2–5].

Этиологическая структура ХИВЗГТ, по разным данным, сводится к следующему. Доминирующими патогенами (около в 85–89% случаев) являются *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Согласно последним данным, чаще стали встречаться бактериальные вагинозы, ассоциированные с анаэробными микроорганизмами (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Prevotella* spp.,

*Mycoplasma hominis*, *Actinomyces israelii*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.). Этиология ХИВЗГТ связана с колонизацией генитального тракта в 15% случаев кишечными (*Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*) и респираторными (*St. pneumoniae*, стрептококки группы А и В, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*) бактериями [6–9]. Данные литературы относительно роли облигатного патогена *Mycoplasma genitalium* в этиологии ХИВЗГТ неоднозначны, хотя и отмечено увеличение в девять раз частоты обнаружения данного возбудителя при развитии воспаления в генитальном тракте [4]. В ряде многоцентровых исследований показано, что особенностью современной этиологической структуры ХИВЗГТ являются ассоциации микробных агентов на фоне дисбиотических нарушений влагалища [6, 10–12]. Высокая степень контаминации влагалища облигатной микрофлорой (аэробной и анаэробной), низкоиммуногенные свойства доминирующих условно-патогенных микроорганизмов, ускользающих из-под надзора иммунной системы, приводят к реализации их патогенности.

В то же время высокая частота неадекватного, зачастую бесконтрольного и многократного использования антибактериальных препаратов, помимо развития антибиотикорезистентности, способствует увеличению роли условно-патогенных микроорганизмов в патогенезе ХИВЗГТ, которые приобретают патогенные свойства при определенных условиях, в частности при снижении иммунорезистентности [13]. Вторичный (приобретенный) иммунодефицит – неотъемлемая часть патогенетических взаимоотношений при развитии и прогрессировании ХИВЗГТ, характеризующихся сложным и варибельным комплексом иммунных реакций.

Вторичный иммунодефицит у женщин с нпХИВЗГТ характеризуется недостаточной эффективностью гуморального и клеточного иммунитета, снижением активности клеток фагоцитарной системы, цитокиновым дисбалансом. У женщин клинической особенностью течения нпХИВЗГТ, протекающих с ВИД, является то, что имеющийся симптомокомплекс не укладывается в типичную клиническую картину, что свидетельствует о нетипично протекающем воспалительном процессе в генитальном тракте, дисфункции ИС и, как следствие, о нарушении элиминации и длительной персистенции этиопатогенов [14].

У иммунокомпрометированных женщин стандартная терапия нпХИВЗГТ, проводимая в рамках клинических рекомендаций, оказывает временный по-



ложительный эффект и не предупреждает развитие последующих обострений. Для успешного, эффективного лечения иммунокомпromетированных женщин с нпХИВЗГТ необходимо выявление нарушений функционирования ИС с использованием иммунодиагностических тестов и на этой основе создание новых подходов к проведению иммуномодулирующей терапии в зависимости от вариантов выявленных дисфункций [15].

По нашему мнению, таргетное воздействие на ИС у иммунокомпromетированных женщин с нпХИВЗГТ, проводимое в составе комплексной терапии, позволит добиться позитивного иммунологического эффекта, что будет способствовать более быстрому купированию воспалительного процесса в генитальном тракте, более длительной клинической ремиссии заболевания и профилактике отдаленных неблагоприятных последствий.

Для проведения таргетной иммуномодулирующей терапии имеет значение выбор иммуномодулирующего препарата. В работах многих исследователей показано, что гексапептид (ГП) (Arginyl-alpha-Aspartyl-Lysyl-Valyl-Tyrosyl-Arginine) – синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина обладает плейотропным иммуномодулирующим воздействием. Фармпрепарат, основной действующей субстанцией которого является ГП, – Имунофан® способствует восстановлению Т-клеточного звена ИС, эффекторных функций нейтрофильных гранулоцитов (НГ) и регуляции цитокинового профиля у пациентов с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями. Гексапептид повышает эффективность других лекарственных препаратов, тем самым снижая резистентность к противовоспалительной терапии [16, 17].

## Цель исследования

Цель – уточнить варианты патологических лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита и оценить клинико-иммунологическую эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпromетированных женщин с нетипично протекающими хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 222 женщины репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет) в период обострения нпХИВЗГТ, поступившие в отделение дневного стационара клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Оценка клинического статуса включала сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни женщин, иммунологического анамнеза, оценку клинического течения нпХИВЗГТ с учетом объективного осмотра.

Группу исследования (ГИ) составили 222 женщины с нпХИВЗГТ в период обострения, имеющие клинические критерии иммунокомпromетированности [14] до лечения (ГИ до лечения).

Для оценки клинико-иммунологической эффективности проводимого комплексного лечения были сформированы группы в соответствии с терапевтической тактикой.

Группу исследования ГИ ТТ составили 22 иммунокомпromетированные женщины с нпХИВЗГТ в период обострения после лечения с использованием только традиционной терапии (ТТ).

Традиционная терапия включала антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов третьего поколения (Цефтриаксон) в дозе 250 мг/сут внутримышечно курсом 14 дней, макролиды (Кларитромицин) в дозе 500 мг два раза в сутки, метронидазол в дозе 500 мг/сут в течение пяти дней, противогрибковые препараты (флуконазол) в дозе 150 мг на 1-й, 6-й и 9-й дни лечения, витамины группы В – тиамин в дозе 50 мг и пиридоксин в дозе 10 мг с чередованием через день внутримышечно в течение 14 дней, местная антисептическая терапия предполагала применение суппозиторий (хлоргексидин) в течение 14 дней.

Группу исследования ГИ ТТ + ИТ составили 200 иммунокомпromетированных женщин с нпХИВЗГТ в период обострения после комплексной терапии, включавшей традиционную терапию и иммунотерапию (ИТ) фармпрепаратом, основной действующей субстанцией которого является гексапептид. Схема приема – 45 мкг/мл (1 мл) внутримышечно один раз в сутки в течение десяти дней, курсовая доза – 450 мкг.

В группу сравнения (ГС) вошли 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста.

Тестирование иммунокомпromетированных женщин с нпХИВЗГТ проводилось до лечения (ГИ до лечения) и через два-три дня после лечения (ГИ ТТ + ИТ).

Проведено комплексное исследование ИС. Методом проточной цитофлуориметрии с помощью цитофлуориметра FC 500 (компания Beckman Coulter, США) с соответствующими моноклональными антителами (Beckman Coulter International S.A., Франция) проведено иммунофенотипирование Т- и В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>), естественных киллерных клеток (ЕКК) (CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) в периферической крови (ПК), рассчитан иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>). Тестирование фагоцитарной и микробицидной функций НГ осуществлялось с определением количества активно фагоцитирующих *S. aureus* НГ (%ФАН) с оценкой захвата бактерий (фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ)) и переваривающей активности (процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП)). NADPH-оксидазную активность НГ определяли по показателям NBT-теста спонтанного (сп.) и стимулированного (ст.) (*S. aureus*), при этом учитывались процент формазан-позитивных клеток (%ФПК) и средний цитохимический индекс (СЦИ). По соотношению %ФПКст./%ФПКсп. рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ). Методом иммуноферментного анализа определяли уровень



сывороточных иммуноглобулинов (Ig) (IgA, IgM и IgG) и интерферонов (ИФН) (ИФН-α и ИФН-γ), цитокинов (интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4, ИЛ-10, и фактора некроза опухоли α (ФНО-α)) (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Россия).

Проводились молекулярно-биологические исследования отделяемого слизистых оболочек женских половых органов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР): влажалищный мазок на инфекции, передаваемые половым путем (*Chl. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*), и Фемофлор 16, позволяющий качественно и количественно определить биоценоз влажалища, в частности нормальной и условно-патогенной микрофлоры.

Статистическую обработку данных осуществляли в компьютерных программах Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. Использовали критерий Стьюдента для оценки клинических параметров ( $M \pm m$ ) и непараметрические статистические критерии Вилкоксона и Манна – Уитни для оценки иммунологических параметров ( $Me (Q1; Q3)$ ). Статистически значимые различия определяли при  $p < 0,05$ .

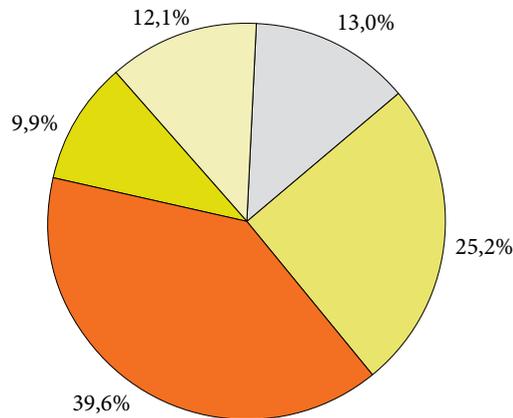
### Результаты и их обсуждение

Исследуемые женщины характеризовались длительным (более пяти лет) анамнезом нпХИВЗГТ, частыми обострениями (три и более раз в год) или вялотекущим затяжным течением обострений, отсутствием стойкого клинического эффекта при использовании традиционной системной и местной противовоспалительной терапии (таблица).

При сборе жалоб и объективном осмотре в период обострения у женщин с нпХИВЗГТ (ГИ до лечения) наблюдались чаще умеренные (63,0%), реже обильные (20,3%) выделения, болезненность внизу живота и диспареуния (45,0%), нерегулярный менструальный цикл (18,0%), отсутствие повышения температуры (100,0%). Следует отметить, что в 16,6% случаев обострение нпХИВЗГТ было обнаружено при проведении профилактического осмотра, что свидетельствует о вялотекущем, малосимптомном течении заболевания.

При изучении данных анамнеза у женщин ГИ до лечения были выявлены дополнительные критериальные признаки иммунокомпрометированности [18]: наличие в анамнезе микст-ГВИ (инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ) I и II типов, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до пяти-шести раз в год) – 14,4% случаев,

- Иммунофенотип ВИД 1 (ТИ)
- Иммунофенотип ВИД 2 (НГ)
- Иммунофенотип ВИД 3 (ТИ + НГ)
- Иммунофенотип ВИД 4 (ТИ + НГ + ГИ)
- Иммунофенотип ВИД 5 (ТИ + НГ + ГИ + ИФН)



Примечание. ТИ – дефект Т-клеточного звена иммунной системы, ГИ – дефект гуморального звена иммунной системы, НГ – дефект системы нейтрофильных гранулоцитов, ИФН – дефект системы интерферонов.

Рис. 1. Варианты лабораторных иммунофенотипов вторичного иммунодефицита у женщин с нпХИВЗГТ в период обострения

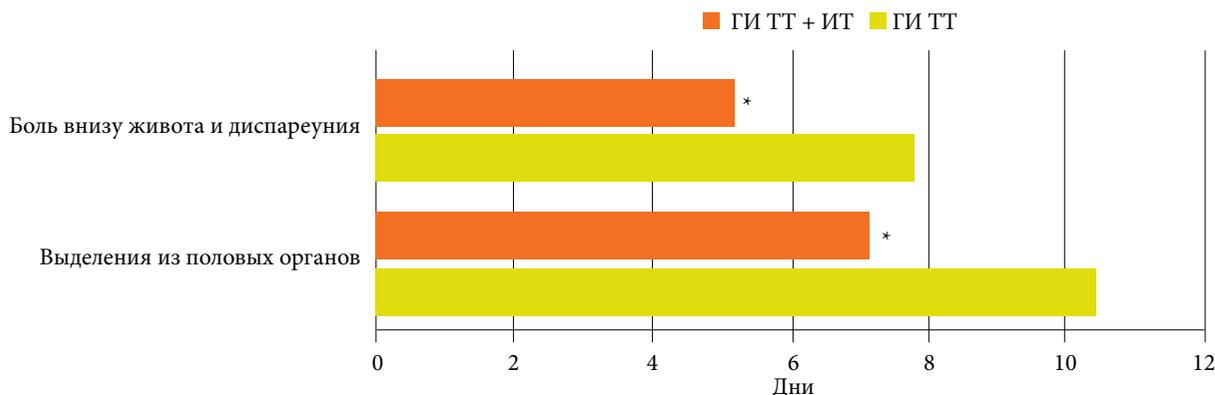
инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), кондилом аногенитальной области – 18,0%, рекуррентных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) с частотой шесть – восемь и более раз в год – 12,0% (см. таблицу).

При стандартных общеклинических лабораторных методах исследования было показано отсутствие повышения уровня маркеров воспаления в общем анализе крови и С-реактивного белка. С помощью молекулярно-биологического метода исследования, в частности ПЦР, отделяемого из влажалища были выявлены следующие основные условно-патогенные микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis* (18,0%), *Ureaplasma* spp. (16,2%), *Eubacterium* spp. (12,6%), *M. hominis* (11,7%), *Peptostreptococcus* (10,8%), *E. coli* (9,9%), *Klebsiella pneumoniae* (9,0%) и различные ассоциации инфекционных агентов (от двух до четырех агентов в комбинации).

При изучении особенностей функционирования ИС в период обострения нпХИВЗГТ у 22,0% женщин ГИ до лечения обнаружены изолированные ВИД, у 78,0% – комбинированные ВИД.

### Критериальные клинические признаки иммунокомпрометированности при нпХИВЗГТ

Основные признаки	Дополнительные признаки
Длительность анамнеза (более пяти лет) Частые обострения (три и более раз в год) Вялотекущее затяжное течение обострений Отсутствие стойкого клинического эффекта при использовании традиционной системной и местной противовоспалительной терапии	Латентные или рецидивирующие моно- или микст-ГВИ (инфекции, ассоциированные с ВПГ I и II типов, генитальной и орофациальной локализации с частотой обострений до пяти-шести раз в год) Персистирующая ВПЧ-инфекция высокого онкогенного риска, кондиломы аногенитальной области Рекуррентные ОРВИ с частотой эпизодов до семи-восьми раз год, резистентность к традиционным методам терапии



\* Различие показателей ГИ ТТ и ГИ ТТ + ИТ,  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Клиническая эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии у иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ в период обострения

Полученные результаты исследований позволили выделить следующие патологические лабораторные иммунофенотипы ВИД, присутствующие у женщин в период обострения нпХИВЗГТ (рис. 1):

- иммунофенотип ВИД 1 – изолированный дефект Т-клеточного звена ИС в виде снижения количества Т-лимфоцитов  $CD3^+CD19^-$  за счет Т-хелперов  $CD3^+CD4^+$  – встречался в 9,9% случаев;
- иммунофенотип ВИД 2 – дефекты функционирования системы НГ в виде отсутствия адекватного количественного ответа, то есть прироста количества НГ в ответ на обострение хронического воспалительного процесса, и снижения их эффекторных функций – наблюдался у 12,1% женщин;
- иммунофенотип ВИД 3 – комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования системы НГ – встречался в 13,0% случаев;
- иммунофенотип ВИД 4 – комбинированный дефект Т-клеточного звена ИС в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефектом гуморального звена в виде дефицита сывороточных IgG и IgA в ответ на обострение хронического воспалительного процесса – выявлен в 25,2% случаев;
- иммунофенотип ВИД 5 – комбинированный дефект Т-клеточного и гуморального звеньев ИС в сочетании с дефектом функционирования НГ и дефицитом сывороточных ИФН (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\alpha$ /ИФН- $\gamma$ ) – встречался в 39,6% случаев.

Сопоставительный анализ показал, что комбинированные трех-четырёхкомпонентные (иммунофенотипы ВИД 3–5) дефекты ИС имели место у женщин с более длительным (более восьми лет) анамнезом заболевания. У 35% женщин с обострением нпХИВЗГТ, имеющих дополнительные критерии иммунокомпрометированности, в частности наличие вирусных инфекционных проявлений (ГВИ, рекуррентные ОРВИ, ВПЧ-инфекция), лабораторно определялся иммунофенотип ВИД 5 с комбинированным ВИД и дефектами в четырех звеньях ИС.

В результате комплексного исследования ИС у женщин ГИ до лечения выявлен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-4 и ИЛ-10. Однако сопряженности изменений в системе цитокинов с различными иммунофенотипами ВИД у женщин в период обострения нпХИВЗГТ не установлено.

Особенно важно отметить, что среди нарушений ИС преобладали дефекты функционирования НГ – 90,1% пациенток.

Учитывая установленный нами изолированный и комбинированный ВИД, клинически проявляющийся вялотекущим, малосимптомным и затяжным течением обострений ХИВЗГТ, и уточненные лабораторные иммунофенотипы ВИД, была разработана программа иммуномодулирующей терапии препаратом, основной действующей субстанцией которого является ГП. Ранее нами были показаны позитивные плейотропные эффекты ГП на ИС при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых и детей, в том числе у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпХИВЗГТ [18]. В настоящем исследовании в зависимости от выявленных лабораторных иммунофенотипов ВИД нарушений функционирования ИС у женщин с нпХИВЗГТ были оценены клинический и иммунологический эффекты традиционной терапии по сравнению с комплексной терапией, включавшей таргетную иммуномодулирующую терапию ГП.

При оценке клинической эффективности у иммунокомпрометированных женщин с обострением нпХИВЗГТ на фоне проведения только традиционной терапии (ГИ ТТ) отмечалось прекращение выделений из наружных половых органов через  $10,4 \pm 1,8$  дня, боли внизу живота и диспареунии через  $7,8 \pm 1,3$  дня (рис. 2). При оценке отдаленных результатов в ГИ ТТ установлено, что обострение нпХИВЗГТ в течение одного года было зарегистрировано у 59,0% пациенток, в частности через три месяца после лечения – у 13,6%, через шесть месяцев – у 36,4%, через год – у 9,0%.



В группе иммунокомпрометированных женщин, получавших традиционную терапию и иммунотерапию ГП (ГИ ТТ + ИТ) в остром периоде нпХИВЗГТ, наблюдалось прекращение выделений из наружных половых органов через  $7,1 \pm 1,1$  дня, боли внизу живота и диспареунии через  $5,2 \pm 1,0$  дня (см. рис. 2). Таким образом, в ГИ ТТ + ИТ в отличие от ГИ ТТ на два-три дня раньше купировались клинические проявления обострения нпХИВЗГТ ( $p < 0,05$ ). В анамнезе через один год наблюдения у 92,5% пациенток обострения нпХИВЗГТ отсутствовали, у оставшихся 7,5% имели место единичные рецидивы, при этом через три месяца – у 1,0%, через шесть месяцев – у 3,5%, через год – у 3,0%, что свидетельствует о значительном увеличении межрецидивного периода у значительного большинства иммунокомпрометированных женщин, получавших таргетную иммуномодулирующую терапию ГП.

Кроме того, у иммунокомпрометированных женщин после проведения программы лечения с включением препарата Имунофан® (ГИ ТТ + ИТ) сократилась в 2,5–3,0 раза частота развития рекуррентных ОРВИ, а также обострений инфекции, вызванной ВПГ I и II типов, различной локализации. Немаловажно и то, что в 100% случаев как во время лечения препаратом Имунофан®, так и в более поздние сроки после лечения побочных эффектов иммунотерапии не зарегистрировано.

По нашему мнению, у иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ достижение более значимых позитивных клинических эффектов происходит на фоне улучшения/восстановления функционирования ИС.

После проведения традиционной терапии у 13,6% иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ с иммунофенотипом ВИД 1 дефект Т-клеточного иммунитета восстановился до уровня условно здоровых женщин.

У иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ, имевших лабораторный иммунофенотип ВИД 2, восстановление эффекторных функций НГ после лечения наблюдалось в 11,1% случаев.

У пациенток с нпХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 3 было показано восстановление дефекта Т-клеточного звена ИС в 13,7% случаев, функционирования системы НГ – в 10,3%.

У иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 4 восстановление Т-клеточного звена иммунной системы имело место в 8,9% случаев, функционирования НГ – в 5,3%, уровня IgG – в 28,5% случаев.

У иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ с лабораторным иммунофенотипом ВИД 5 восстановление дефектного Т-клеточного звена наблюдалось в 5,6% случаев, однако изменений со стороны гуморального звена и функционирования НГ не зафиксировано. Установлено также восстановление уровня ИФН-α/ИФН-γ в 28,0% случаев, ИФН-γ в 14,0%.

В ГИ ТТ элиминация патогенов при нпХИВЗГТ в результате использования системной и локальной ан-

тибактериальной терапии привела к улучшению иммунологических показателей в наибольшем проценте случаев, что не способствовало достижению «истинной клинико-иммунологической ремиссии» заболевания и не предотвращало рецидивов нпХИВЗГТ при наблюдении в течение одного года.

В отличие от ГИ ТТ у женщин с нпХИВЗГТ, получавших комплексное лечение с включением иммунотерапии препаратом Имунофан®, позитивные клинические эффекты как при обострении нпХИВЗГТ, так и в анамнезе в течение одного года были тесно ассоциированы с полным восстановлением или значительным улучшением работы врожденных и адаптивных механизмов противомикробного иммунитета.

Так, в ГИ ТТ + ИТ после лечения установлены изменения в разных звеньях ИС в зависимости от иммунофенотипа ВИД:

- ✓ при лабораторном иммунофенотипе ВИД 1 – регресс дефектов Т-клеточного звена в 88,0% случаев;
- ✓ лабораторном иммунофенотипе ВИД 2 – восстановление эффекторных функций НГ в 62,0% случаев;
- ✓ лабораторном иммунофенотипе ВИД 3 – восстановление Т-клеточного звена в 72,0% случаев, функционирования НГ в 68,0% случаев;
- ✓ лабораторном иммунофенотипе ВИД 4 – восстановление Т-клеточного звена в 40,0% случаев, функционирования НГ в 32,0% случаев, уровня сывороточного IgG в 42,8% случаев;
- ✓ лабораторном иммунофенотипе ВИД 5 – восстановление Т-клеточного звена и функционирования НГ в 48,0% случаев, гуморального звена, в частности уровня IgA, в 28,5% случаев, а уровня IgG в 42,8% случаев, уровней сывороточных ИФН-α/ИФН-γ в 42,8% случаев, уровня ИФН-γ в 57,0% случаев.

Использование таргетной иммуномодулирующей терапии ГП способствовало улучшению или восстановлению отдельных нарушенных звеньев ИС у иммунокомпрометированных женщин в период обострения нпХИВЗГТ с иммунофенотипами ВИД 1–3, тогда как у женщин с нпХИВЗГТ с иммунофенотипами ВИД 4 и 5, в структуре которых были трех- и четырехкомпонентные нарушения функционирования ИС, отмечалось улучшение прежде всего Т-клеточного звена ИС и функционирования НГ (иммунофенотипы ВИД 4 и 5), а также системы ИФН (иммунофенотип ВИД 5).

### Заключение

У женщин с нпХИВЗГТ, имеющих клинические критерии иммунодефицита: основные признаки – затяжное, часто рецидивирующее и вялотекущее течение заболевания, дополнительные признаки – наличие вирусных инфекционных проявлений (рецидивирование ГВИ, рекуррентные ОРВИ, ВПЧ-инфекция), в 22% случаев обнаружены изолированные ВИД, в 88% случаев – преобладающие комбинированные ВИД. Комплексный подход к оценке функционирования ИС у иммунокомпро-



метированных женщин с нпХИВЗГТ позволил выявить пять лабораторных иммунофенотипов ВИД. Важно отметить, что среди всех лабораторных иммунофенотипов ВИД в период обострения нпХИВЗГТ доминирующими нарушениями были дефекты функционирования НГ.

Использование разработанной таргетной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ имеет весомые преимущества по сравнению с использованием только традиционной терапии, не способствующей устранению дисфункции ИС, вследствие чего наблюдается более медленный регресс воспалительного процесса в генитальном тракте и обострения ХИВЗГТ возникают в более короткие сроки у 59,0% иммунокомпрометированных женщин.

Позитивная клиническая эффективность таргетной иммуномодулирующей терапии с использованием препарата Имунофан® в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ подтверждается сокращением на два-три дня продолжительности всего клинического симптомокомплекса в период обострения заболевания, а также отсутствием рецидивов нпХИВЗГТ у 92,5% женщин в течение одного года наблюдения, то есть впервые достигнутой у данной группы больных длительной ремиссии. Эффективность Имунофана в комплексном лечении иммунокомпрометированных пациенток с нпХИВЗГТ напрямую зависела от выявленных лабораторных иммунофенотипов ВИД. Наиболее выраженный позитивный иммунологический эффект отмечен при ВИД с иммунофенотипами с повреждением одного или двух звеньев ИС, чаще с дефектами Т-клеточного звена и дефицитом эффекторных функций НГ.

При выявлении у иммунокомпрометированных женщин с нпХИВЗГТ более глубоких поврежденных ИС с вовлечением трех или четырех звеньев ИС на фоне проведения таргетной иммуномодулирующей терапии не произошло полноценного восстановления всех выявленных дефектов функционирования ИС, но при этом достигнута хорошая клиническая эффективность в 100% случаев. Эти клиничко-иммунологические особенности эффективности традиционной терапии с включением иммуномодулирующей терапии обосновывают необходимость проведения в дальнейшем повторных курсов таргетной иммунотерапии препаратом Имунофан®, а возможно, и комбинированной иммунотерапии для достижения «истинной клиничко-иммунологической ремиссии».

Установленные нами в настоящем исследовании выраженные в той или иной степени позитивные иммунологические эффекты препарата Имунофан® в отношении всех пяти лабораторных иммунофенотипов ВИД подчеркивают мультивариантность влияний этого синтетического тимического ГП, являющегося аналогом активного центра гормона тимуса тимопоэтина. В первую очередь обращает на себя внимание выявленная нами ярко выраженная его эффективность в отношении дефектов Т-клеточного звена ИС и системы НГ. Мы полагаем, что для поддержания нормального функционирования ИС женщинам с нпХИВЗГТ, у которых была достигнута хорошая клиническая эффективность, но не произошло полноценного восстановления лабораторных иммунофенотипов ВИД (иммунофенотипы ВИД 3–5), необходимо проведение в дальнейшем (через три – шесть месяцев) повторного курса таргетной моно- или комбинированной иммуномодулирующей терапии. 🌟

## Литература

1. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Эффективность дифференцированной таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, ориентированной на патологические иммунофенотипы, у пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Медицинский вестник Юга России*. 2024; 15 (1): 165–175.
2. Дробязко П.А. Этиологические комбинации и клиничко-лабораторные особенности хронической микст-инфекции нижних половых путей у женщин. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019; 7 (85): 67–71.
3. Darville T. Pelvic inflammatory disease due to *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: immune evasion mechanisms and pathogenic disease pathways. *J. Infect. Dis.* 2021; 224 (12 Suppl. 2): S39–S46.
4. Аполихина И.А., Маковская Д.С. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопаразитарную терапию. *Доктор.Ру*. 2023; 22 (5): 101–104.
5. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Арутюнова Е.Э. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2018; 20 (3): 12–15.
6. Park S., Lee S., Kim M., et al. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease. *BMC Womens Health*. 2017; 17 (1): 5.
7. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G., et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex. Transm. Infect.* 2016; 92 (6): 441–446.
8. Cheok Y.Y., Lee C.Y.Q., Cheong H.C., et al. Chronic inflammatory diseases at secondary sites ensuing urogenital or pulmonary *Chlamydia* infections. *Microorganisms*. 2020; 8 (1): 127.
9. Risser W.L., Risser J.M., Risser A.L. Current perspectives in the USA on the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease in adolescents. *Adolesc. Health Med. Ther.* 2017; 8: 87–94.
10. Дубровина С.О. Роль хламидий в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Акушерство и гинекология*. 2017; 2: 119–124.



# ИМУНОФАН

## СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

- Восстанавливает нарушенные показатели клеточного и гуморального иммунитета
- Сокращает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов
- Восстанавливает баланс окислительно-восстановительных реакций организма
- Повышает генетическую стабильность клеток



📍 ООО НПП «БИОНОКС»: 111141, Москва,  
ул. 1-я Владимирская, д. 34, корп. 1, пом. VI, ком. 1-16

☎ Горячая линия 8 800 777 98 81    🌐 [www.imunofan.ru](http://www.imunofan.ru)





11. Unemo M., Lahra M.M., Escher M. WHO global antimicrobial resistance surveillance (GASP/GLASS) for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–2018: a retrospective observational study. *Lancet Microbe*. 2021; 2 (11): 627–636.
12. Puente E., Alonso L., Lagana A.S., et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int. J. Fertil. Steril*. 2020; 13 (4): 250–256.
13. Тутельян А.В. Антибиотики как модуляторы провоспалительных свойств бактериальных патогенов. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20 (38): 62–71.
14. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Позитивная клинико-иммунологическая эффективность препарата Имунофан® в комплексном лечении иммунокомпрометированных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями генитального тракта. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (26): 8–14.
15. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V., et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020; 8 (8): CD010285.
16. Lebedev V.V., Novikov S.A. Hydrophilic hexapeptide Imunofan as a hyperactive regulator of transport proteins for multiple drug resistance. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2006; 142 (6): 693–695.
17. Кузнецова Р.Н., Сысоев К.А., Лебедев В.В. и др. Особенности изменений местного иммунитета у больных с хроническим аденоидитом и возможности их коррекции препаратом имунофан. *Медицинская иммунология*. 2008; 10 (6): 551–562.
18. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Пиктурно С.Н. и др. Плейотропность иммуномодулирующих влияний синтетического тимического гексапептида при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта у иммунокомпрометированных женщин. *Российский иммунологический журнал*. 2024; 27 (2): 307–316.

## Targeted Immunomodulatory Therapy in the Correction of Various Immunophenotypes of Secondary Immunodeficiency in Women with Atypically Occurring Chronic Infectious and Inflammatory Diseases of the Genital Direction

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.<sup>1, 2</sup>, S.V. Kovaleva, MD, PhD<sup>1</sup>, S.N. Pikturno<sup>1</sup>, G.A. Chudilova, DBS<sup>1</sup>, L.V. Lomtadize, PhD<sup>1</sup>, V.N. Chapurina, PhD<sup>1</sup>, D.L. Vanyan<sup>1</sup>, A.M. Chulkova, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University

<sup>2</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

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

*An increase in the number of secondary immunodeficiencies (SID) causes an increase in atypically occurring pelvic inflammatory diseases (aoPID) in women, this necessitates the inclusion of targeted immunomodulatory therapy in complex treatment.*

**Aim** – to clarify the variants of pathological laboratory immunophenotypes of secondary immunodeficiency and to evaluate the clinical and immunological effectiveness of targeted immunomodulatory therapy in the complex treatment of immunocompromised women with aoPID.

**Material and methods.** The study examined women aged 20–40 years with an exacerbation of aoPID: the study group (SG) before treatment ( $n = 222$ ) who received traditional therapy (SG TT,  $n = 22$ ) and complex treatment – traditional therapy + immunotherapy with the pharmaceutical drug Imunofan (SG TT + IT,  $n = 200$ ). The following parameters were evaluated: T- and B-lymphocytes, natural killer cells, phagocytic and microbicidal functions of neutrophil granulocytes (NG), serum levels of IgA, IgM, IgG, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and proinflammatory cytokines.

**Results.** In women with aoPID who have clinical critical signs of SID, the main ones are a prolonged, often recurring and sluggish course of the disease, additional ones are the presence of signs of viral infection (recurrent herpesvirus infections, recurrent acute respiratory viral infections, HPV infection), there are isolated (22%) and combined (88%) SID. 5 laboratory immunophenotypes of the SID were identified with the predominance of defects in the functioning of NG. In SG TT, a short-term positive clinical effect is not accompanied by restoration of the immune system (IS). In SG TT + IT, there is a faster regression of inflammation than in SG TT, and there is no recurrence of aoPID in 92.5% of women after a year of follow-up. A pronounced positive immunological effect was noted in patients with immunophenotypes with damage to one or two arms of the IS, more often the T-cell arm and NG functions. In case of IS defects in three or four arms in SG TT + IT, incomplete repair of defects occurred.

**Conclusion.** The established positive clinical and immunological effects of Imunofan on 5 laboratory immunophenotypes of SID in aoPID emphasize the multivariance of its effects. Further targeted immunomodulatory therapy is necessary to fully restore IS.

**Keywords:** pelvic inflammatory diseases, women, secondary immunodeficiency, immunotherapy, hexapeptide, immunophenotype



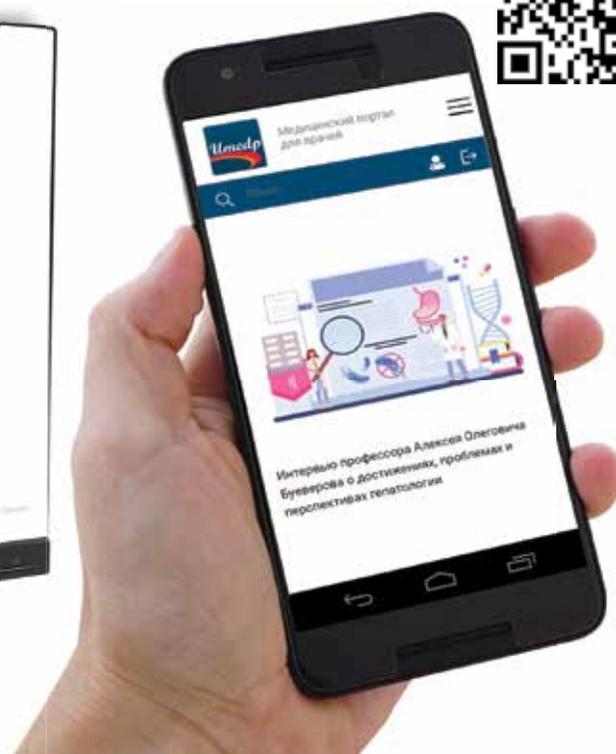
# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



<sup>1</sup> Академия  
постдипломного  
образования  
Федерального  
научно-клинического  
центра Федерального  
медико-биологического  
агентства

<sup>2</sup> Первый Московский  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский  
университет  
дружбы народов  
им. Патриса Лумумбы

<sup>4</sup> Клинико-  
диагностический  
центр «МЕДСИ  
на Белорусской»,  
Москва

# Интегративная программа реабилитации иммунной системы в лечении пациентов с рекуррентными острыми респираторными и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями, ассоциированными с круглогодичным аллергическим ринитом

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.<sup>1, 3, 4</sup>, Е.О. Халтурина, д.м.н.<sup>2, 4</sup>,  
Н.В. Гарскова<sup>1, 4</sup>

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

Для цитирования: Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Гарскова Н.В. Интегративная программа реабилитации иммунной системы в лечении пациентов с рекуррентными острыми респираторными и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями, ассоциированными с круглогодичным аллергическим ринитом. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (13): 24–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-24-34

*Минимальное персистирующее воспаление (МПВ), являющееся следствием нарушения процессов адаптации мукозального иммунитета к воздействию разнообразных факторов окружающей среды, аэроаллергенов, вирусных и бактериальных патогенов с последующим формированием различных нарушений функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы (ИС), лежит в основе формирования инфекционной, аутоиммунной, онко- и аллергопатологии и находится в фокусе внимания современной медицины.*

**Цель** – выявить нарушения функционирования иммунной системы, определить основные клинические и иммунологические критерии иммунокомпрометированности пациентов с рекуррентными острыми респираторными вирусными инфекциями (рекОРВИ) и рецидивирующими хроническими герпесвирусными инфекциями (рециХГВИ), ассоциированными с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), и на этой основе разработать интегративную программу реабилитации ИС и оценить ее клинико-иммунологическую эффективность.

**Материал и методы.** В группу исследования (ГИ) были включены 102 пациента в возрасте от 23 до 63 лет обоего пола, страдающие рециХГВИ и рекОРВИ, ассоциированными с КАР. Группа сравнения включала 50 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ. Всем пациентам ГИ было проведено физикальное и клинико-иммунологическое исследование, включавшее применение серологических (иммуноферментный анализ) и молекулярно-генетических (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени) методов исследования, а также метода проточной цитофлуориметрии. Проведение исследования было одобрено комиссией по вопросам этики. У всех пациентов получено добровольное информированное согласие.

**Результаты.** У пациентов ГИ выявлены клинические и иммунологические критерии иммунокомпрометированности, на основании которых выделены два основных патологических клинико-лабораторных иммунофенотипа (ИФ). Для первого ИФ (ГИ1) характерны нарушение



индуцированной продукции интерферона  $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) – 75% случаев, дефицит естественных киллерных клеток (ЕКК) и снижение количества нейтрофильных гранулоцитов (НГ), частота эпизодов ОРВИ – 7,50 [4,75; 10,50] раза в год, обострений рецХГВИ – 6,5 [5,0; 11,5] раза в год, выраженность симптомов КАР по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 5,5 [4,0; 6,5] балла. Для второго ИФ (ГИ2А и ГИ2В) характерно снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), дефицит ЕКК, дефицит индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  – 100% случаев. Разработанная на основании выделенных ИФ интегративная программа реабилитации ИС пациентов с рекОРВИ и рецХГВИ, ассоциированными с КАР, показала высокую клинко-иммунологическую эффективность, что выражалось в сокращении частоты эпизодов рекОРВИ в три раза, частоты рецидивов рецХГВИ более чем в два раза, улучшении контроля над симптомами КАР в два раза по шкале ВАШ, восстановлении количества ЕКК и ЦТЛ, тенденции к репарации системы ИФН. Установлено выраженное преимущество использования комбинированной таргетной иммунотерапии гексапептидом (препаратом Имунофан®) и глюкозаминилмурамилдипептидом (препаратом Ликопид®) на фоне базисной интерферонотерапии.

**Выводы.** Проведение персонафицированных программ реабилитации ИС у пациентов с рецХГВИ и рекОРВИ, ассоциированными с КАР, приводит не только к достоверному снижению частоты рецидивов вирусных инфекций, но и к улучшению контроля над симптомами КАР, что свидетельствует о снижении активности МПВ и способствует уменьшению объема базисной противоаллергической терапии, а также улучшению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, рекуррентные ОРВИ, рецидивирующие хронические герпесвирусные инфекции, интерферон  $\alpha 2b$ , глюкозаминилмурамилдипептид, гексапептид

## Введение

На протяжении последних десятилетий одной из наиболее острых и актуальных проблем современной медицины является проблема минимального персистирующего воспаления (МПВ), лежащая в основе формирования инфекционной, аутоиммунной, онко- и аллергопатологии [1–3], приводящая к нарушению процессов адаптации, формированию длительно существующих «стрессорных локусов» на слизистой оболочке с последующим развитием различных нарушений функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы (ИС) (дефициту секреторного иммуноглобулина А (sIgA), естественных киллерных клеток (ЕКК) и цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), нарушению функционирования системы нейтрофильных гранулоцитов (НГ), снижению индуцированной продукции интерферонов (ИФН) 1 и 2 типов в различных комбинациях [4–6]. Это способствует формированию коинфицированности, основными агентами которой являются возбудители вирусных инфекций, имеющих рецидивирующий характер течения: рекуррентные острые респираторные вирусные инфекции (рекОРВИ) и рецидивирующие хронические герпесвирусные инфекции (рецХГВИ) [7, 8]. Мультифакторность возникновения и поддержания МПВ включает в себя влияние разнообразных факторов окружающей среды (ирританты, поллютанты и т.д.), аэроаллергенов, вирусных и бактериальных патогенов, являющихся

коинфицирующими агентами и обладающих сенсibiliзирующим действием, что поддерживает персистенцию воспалительного процесса на слизистых оболочках в области «входных ворот» носо- и ротоглотки как аллергического, так и инфекционного генеза [1, 2, 9, 10]. Установлено, что наиболее распространенным заболеванием в структуре аллергопатологии респираторного тракта является аллергический ринит (АР): круглогодичный (КАР) и сезонный (САР) [11, 12]. У пациентов с АР на фоне дисбаланса Т1/Т2-иммунного ответа возникают различные нарушения функционирования клеточного и гуморального звеньев противовирусной иммунной защиты и системы ИФН. Рецидивирующее течение бактериально-вирусных инфекций респираторного тракта и дисбаланс в работе мукозального и системного иммунитета значительно затрудняют терапию КАР, зачастую обуславливая торпидность к этиотропной и противоаллергической терапии, что приводит к утяжелению течения КАР, необходимости увеличения объема терапии и, как следствие, к снижению качества жизни пациентов [4, 11–14].

Поиск персонафицированных подходов, направленных на выявление и таргетную коррекцию различных нарушений в работе локального и системного иммунитета с включением иммуномодулирующих препаратов, позволяющих повысить эффективность классической этиотропной и противоаллергической терапии, снизить частоту обостре-



ний рецХГВИ и эпизодов рекОРВИ, улучшить контроль над симптомами КАР, является приоритетной задачей научного сообщества [7, 11, 15–17]. Интеграция новых комплексных иммунотерапевтических подходов, разработанных на основании алгоритмов диагностики состояния иммунокомпрометированности, станет основой для создания персонализированных программ реабилитации ИС у этих пациентов [7, 11, 18–20].

## Цель исследования

Цель – выявить нарушения функционирования иммунной системы, определить основные клинические и иммунологические критерии иммунокомпрометированности пациентов с рекОРВИ и рецХГВИ, ассоциированными с КАР, и на этой основе разработать интегративную программу реабилитации ИС и оценить ее клинико-иммунологическую эффективность.

## Материал и методы

В группу исследования (ГИ) включены 102 взрослых пациента в возрасте от 23 до 63 лет обоюбого пола, страдающие рецХГВИ и рекОРВИ, ассоциированными с разными формами АР (КАР – 100% пациентов, КАР и САР – 25%) среднетяжелой/тяжелой степени с длительностью течения более трех лет. Группа сравнения (ГС) включала 50 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ.

Исследование было проведено согласно разработанному оригинальному дизайну, предполагающему четыре этапа.

Этап 1. Определение критериев включения пациентов в ГИ и исключения из нее.

Критерии включения:

- ✓ пациенты с частыми эпизодами рекОРВИ и обострениями рецХГВИ, ассоциированными с АР (КАР и КАР в сочетании с САР);
- ✓ отсутствие контроля над симптомами АР на фоне терапии второй и третьей ступени (выраженность симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более пяти баллов);
- ✓ отсутствие в анамнезе хронических заболеваний лор-органов.

Критерии исключения:

- ✓ наличие в анамнезе аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), терапии глюкокортикостероидами (ГКС) системного действия, генно-инженерной биотерапии на основе моноклональных антител в течение года до включения в исследование;
- ✓ беременность любого срока гестации;
- ✓ детский возраст;
- ✓ наличие других аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний, заболеваний крови, хронических вирусных инфекций (ВИЧ/СПИД, парентеральные вирусные гепатиты).

Этап 2. Сбор анамнеза в соответствии с разработанными картами-опросниками, проведение клинического и физикального обследования пациентов ГИ,

а также лабораторных исследований. Обследование и динамическое наблюдение врачом-оториноларингологом (согласно клиническим рекомендациям от 13.06.2024, протокол № 32) [9], по показаниям санация очагов бактериальной инфекции лор-органов. Этап 3. Определение клинических и иммунологических критериев иммунокомпрометированности пациентов ГИ на основе ранее разработанного И.В. Нестеровой и Е.О. Халтуриной критериального подхода к определению этих критериев [18].

Этап 4. На основании выявленных клинических и иммунологических критериев иммунокомпрометированности разработана интегративная программа реабилитации ИС с последующей оценкой ее клинико-иммунологической эффективности.

Для верификации диагноза герпесвирусной инфекции использовали серологический (иммуноферментный анализ (ИФА) крови, Labsystems Multiskan Ascent (Финляндия), тест-система ЗАО «Вектор-Бест» (Россия)) и молекулярно-генетический (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, тест-система «АмплиСенс» (Россия)) методы исследования с детекцией герпесвирусов в различных биологических средах (соскоб с миндалин, слюна и др.). Для оценки основных параметров клеточного звена иммунитета (Т-лимфоциты – CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, ЕКК – CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, В-клетки – CD19<sup>+</sup> и др.), а также спонтанной и индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  применяли метод ИФА (Labsystems Multiskan Ascent (Финляндия), тест-система ЗАО «Вектор-Бест» (Россия)). С целью уточнения спектра сенсибилизации определен уровень специфических IgE к ингаляционным неинфекционным аллергенам (ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, США), ИФА (Labsystems Multiskan Ascent, Финляндия), тест-система ЗАО «Вектор-Бест» (Россия)).

Проведение исследования одобрено комиссией по вопросам этики.

Исследование было выполнено на базе клинико-диагностического центра «МЕДСИ на Белорусской» (Москва).

У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных, согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием стандартных компьютерных программ StatPlus (версия 17.0 для Windows).

Для анализа данных применяли методы непараметрической статистики.

Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3).

Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Исходно все пациенты ГИ отмечали частые эпизоды рекОРВИ и/или частые обострения рецХГВИ, возникающие на фоне проводимой стандартной или про-



лонгированной противогерпетической супрессивной терапии синтетическими атипичными нуклеозидами, которая не приводила к достижению стойкой, длительной ремиссии в течение года до включения в исследование.

В период проведения исследования пациентам ГИ при рецидивах ХГВИ проводились десятидневные курсы противогерпетической терапии синтетическими нуклеозидами, а при возникновении эпизода ОРВИ назначалась локальная антисептическая терапия.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, до включения в исследование и в течение всего периода наблюдения пациенты ГИ получали терапию КАР второй и третьей ступени по системе step up – step down [9]. На фоне проводимой терапии стойкого контроля над симптомами КАР достигнуто не было. При изучении клинических особенностей у пациентов с рекОРВИ и/или частыми обострениями рецХГВИ, ассоциированными с КАР, были выделены три основных клинических критериальных признака иммунокомпрометированности:

- 1) частота эпизодов рекОРВИ в год;
- 2) частота обострений рецХГВИ в год;
- 3) тяжесть течением КАР.

У пациентов ГИ частота эпизодов рекОРВИ составила до шести-семи раз в год, частота обострений рецХГВИ – до 10–11 раз в год, тяжесть течения КАР – в среднем 4,75 балла по десятибалльной ВАШ.

При исследовании основных механизмов противовирусной иммунной защиты у пациентов ГИ выявлены разнообразные нарушения функционирования как клеточных, так и гуморальных эффекторов противовирусного иммунитета в различных комбинациях, а также дефекты в системе ИФН, детектированные у 100% пациентов. У пациентов ГИ в качестве иммунологических критериальных признаков иммунокомпрометированности были исследованы лабораторные маркеры, количественно и функционально отражающие нарушения основных параметров функционирования системы противовирусной иммунной защиты организма и системы ИФН, а именно выявлено снижение количества ЦТЛ, ЕКК, лейкоцитов, лимфоцитов, НГ, снижение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ .

На основании выявленных клинических и иммунологических критериев иммунокомпрометированности у пациентов ГИ нами выделены два основных патологических клинико-лабораторных иммунофенотипа (ИФ) – ИФ1 и ИФ2.

**Таблица 1. Клинические критерии иммунокомпрометированности пациентов ГИ1, ГИ2А, ГИ2В до начала таргетной иммуномодулирующей терапии**

Клинические критерии	ГИ1	ГИ2А	ГИ2В
Частота рецХГВИ в год	6,5 [5,0; 11,5]	6,5 [5,3; 11,5]	6,50 [3,75; 10,50]
Частота рекОРВИ в год	7,50 [4,75; 10,50]	7,5 [4,8; 10,5]	6,5 [5,5; 10,5]
Симптомы КАР по ВАШ, баллы	5,5 [4,0; 6,5]	5,5 [4,0; 6,5]	3,50 [2,62; 4,50]*^

\* Достоверность различий между показателями ГИ1 и ГИ2В (при  $p \leq 0,05$ ).

^ Достоверность различий между показателями ГИ2А и ГИ2В (при  $p \leq 0,05$ ).

Клинико-лабораторный ИФ1 имел место у 32 пациентов, составивших группу исследования 1 (ГИ1). Для ИФ1 характерно нарушение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , обнаруженное в 75% случаев, наряду с дефицитом ЕКК и снижением количества НГ в периферической крови. При оценке клинических критериев иммунокомпрометированности установлено, что частота эпизодов ОРВИ составляла 7,50 [4,75; 10,50] раза в год, а частота обострений рецХГВИ – 6,5 [5,0; 11,5] раза в год. При этом выраженность симптомов КАР по ВАШ составляла 5,5 [4,0; 6,5] балла (табл. 1). У 36,5% пациентов ГИ1 отмечались повторные ОРВИ, ассоциированные с активацией вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вируса человеческого герпеса 6 типа (ВЧГ6), у 35,5% – частые обострения рецХГВИ, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ) 1 и/или 2 типа, у 28,0% пациентов – сочетание частых эпизодов рецХГВИ и рекОРВИ.

Для ИФ2, детектируемого у 70 пациентов, составивших ГИ2, были характерны разнообразные и разнохарактерные нарушения в системе противовирусной иммунной защиты: тенденция к снижению количества  $CD3^+CD8^+$  ЦТЛ, дефицит ЕКК, дефекты системы ИФН, установленные в 100% случаев. Обращал на себя внимание факт отсутствия нейтропении.

Учитывая сходное воздействие некоторых иммунотропных препаратов на ЕКК, ЦТЛ, систему ИФН, мы рандомизировали ГИ2 на ГИ2А и ГИ2В для уточнения таргетного влияния таких иммунотропных препаратов, как синтетический аналог гормона тимуса тимопоэтина гексапептид (ГП) (аргинил- $\alpha$ -аспартиллизил-валил-тирозил-аргинин) (Имунофан®) и глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) (Ликопид®), на дефицит ЕКК, индуцированную продукцию ИФН- $\alpha$  и ЦТЛ, что должно позволить детально изучить и описать особенности влияния этих иммуномодулирующих препаратов на клинико-лабораторные иммунофенотипы ГИ.

Анализ клинического профиля пациентов ГИ2А показал, что частота рекОРВИ у них достигала 7,5 [4,8; 10,5] раза в год, обострений рецХГВИ – 6,5 [5,3; 11,5] раза в год, в то время как выраженность симптомов КАР по ВАШ – 5,5 [4,0; 6,5] балла (см. табл. 1). Повторные эпизоды ОРВИ фиксировались у 46,6% пациентов ГИ2А. При этом в 28,4% случаев отмечалось частое рецидивирование ХГВИ, а в 24,9% случаев имело место сочетание рецХГВИ и рекОРВИ. При изучении особенностей функционирования системы противовирусной им-



**Таблица 2. Сравнительная характеристика иммунологических критериев иммунокомпрометированности у пациентов ГИ и ГС**

Иммунологические критерии	ГС	ГИ1	ГИ2А	ГИ2В
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,7 [4,9; 6,4]	5,2 [3,9; 5,4]	5,4 [4,5; 6,7]	4,8 [4,6; 5,8]
НГ, %	53,20 [48,54; 59,40]	44,0 [38,9; 52,9]*	47,2 [40,0; 55,0]	48,2 [45,7; 58,2]
Лимфоциты, %	34,2 [31,5; 37,8]	41,2 [36,8; 46,4]	39,6 [33,5; 45,7]	40,0 [35,0; 45,9]
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	26,9 [25,4; 29,8]	24,0 [21,1; 27,5]	16,7 [15,1; 25,0]#	16,5 [14,9; 20,7]^
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	15,7 [14,7; 16,8]	2,7 [2,0; 3,6]*	5,1 [1,8; 8,4]#	4,0 [3,8; 4,6]^
ИФН- $\alpha$ , пг/мл	720,0 [640,0; 880,0]	80,0 [61,8; 100,0]*	80,0 [74,5; 120,0]#	20,0 [20,0; 60,0]^&

\* Достоверность различий показателей между ГИ1 и ГС (при  $p \leq 0,05$ ).

# Достоверность различий показателей между ГИ2А и ГС (при  $p \leq 0,05$ ).

^ Достоверность различий показателей между ГИ2В и ГС (при  $p \leq 0,05$ ).

& Достоверность различий показателей между ГИ2А и ГИ2В (при  $p \leq 0,05$ ).

мунной защиты и системы ИФН у пациентов ГИ2А выявлены снижение или нижняя граница нормы содержания CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ЦТЛ, дефицит ЕКК, нарушения индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  в 100% случаев, при этом нейтропении зафиксировано не было (табл. 2).

В ГИ2В частота эпизодов рецХГВИ составляла 6,50 [3,75; 10,50] раза в год, частота рекОРВИ – 6,5 [5,5; 10,5] раза в год, выраженность симптомов КАР по ВАШ – 3,50 [2,62; 4,50] балла. Рекуррентные ОРВИ отмечены у 42,64% пациентов этой группы, рецХГВИ – у 29,11%, а сочетание рекОРВИ и рецХГВИ – у 28,25% пациентов. При изучении иммунологических критериев иммунокомпрометированности у пациентов ГИ2В установлен дефицит ЕКК, дефицит CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ЦТЛ, снижение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  в 100% случаев (см. табл. 2).

При изучении профиля сенсibilизации к неинфекционным аэроаллергенам достоверных межгрупповых различий установлено не было. Ведущую позицию в профиле детектируемых аллергенов занимала бытовая сенсibilизация, которая была выявлена у 36% пациентов ГИ. На грибковую сенсibilизацию

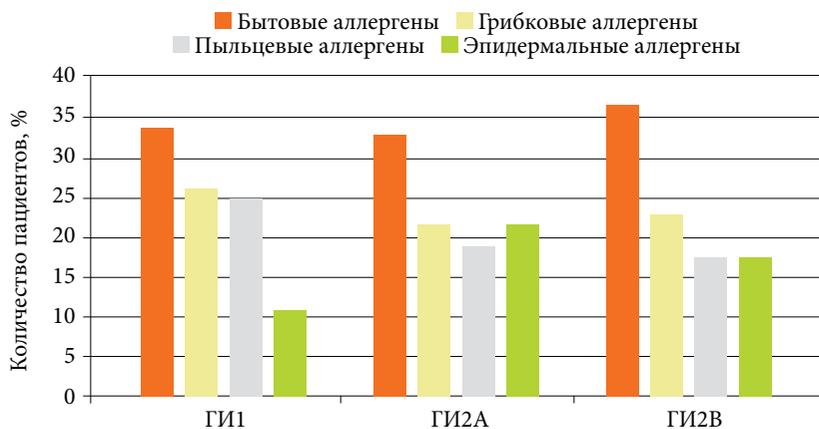
приходилось 24% случаев, на эпидермальную сенсibilизацию – 23%, на сенсibilизацию к различным пыльцевым аллергенам – 15% случаев. Данные профиля сенсibilизации по группам исследования представлены на рис. 1.

Анализ инфицированности пациентов различными типами герпесвирусов не выявил достоверных статистических различий между ГИ1, ГИ2А и ГИ2В. Во всех анализируемых группах преобладали микст-герпесвирусные инфекции (от 62 до 68% случаев) с доминированием ВЭБ-инфекции (рис. 2 и 3).

Принимая во внимание выявленные в ходе исследования клиничко-иммунологические особенности пациентов с рекОРВИ и рецХГВИ, ассоциированными с КАР, нами разработаны персонализированные для каждого из выделенных ИФ программы реабилитации иммунной системы, включающие таргетную интерфероно- и иммуномодулирующую терапию, направленную на коррекцию и восстановление дефектов в основных звеньях противовирусной иммунной защиты и системе ИФН (табл. 3).

Установлено, что у всех пациентов ГИ имело место глубокое нарушение индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , в связи с чем в ГИ1, ГИ2А и ГИ2В проводилась интерферонокорректирующая системная и локальная интерферонотерапия рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$  (рИФН- $\alpha 2b$ ) в комплексе с антиоксидантами. Для системной интерферонотерапии применяли рИФН- $\alpha 2b$  в комплексе с антиоксидантами в форме суппозиторий в начальной суточной дозе 3 млн МЕ ежедневно на протяжении одного месяца с последующим постепенным ее снижением до полной отмены препарата по интермиттирующей схеме. Длительность курса интерферонотерапии составила три месяца. Локальная интерферонотерапия включала использование рИФН- $\alpha 2b$  в форме геля для аппликации на слизистую оболочку носа, заднюю стенку глотки и дужки миндалин.

В интегративную программу реабилитации ИС у пациентов ГИ1 дополнительно к системной и локальной интерферонотерапии был добавлен ГМДП (препарат Ликопид®), действие которого направле-



**Рис. 1. Спектр сенсibilизации к неинфекционным ингаляционным аллергенам у пациентов ГИ1, ГИ2А и ГИ2В**



но на коррекцию выявленного дефицита НГ и ЕКК. Глюкозаминилмурамилдипептид назначали сроком на десять дней каждого месяца в суточной дозе 3 мг в три приема по 1 мг сублингвально. Пациенты ГИ1 получили три курса ГМДП на протяжении трех месяцев.

Пациентам ГИ2А проведена комплексная реабилитация ИС, включавшая наряду с системной и локальной интерферонотерапией прием ГП (препарата Имунофан®) с целью коррекции нарушений функциональной активности ЦТЛ и ЕКК. Гексапептид в форме назального спрея применялся в суточной дозе 180 мкг, курс – по десять дней каждого месяца. Длительность курса терапии составила три месяца.

Пациенты ГИ2В получали таргетную иммуномодулирующую терапию, включавшую наряду с пролонгированной системной и локальной интерферонотерапией чередующиеся курсы интраназальной терапии ГП (десятидневный курс один раз в месяц) и сублингвальной иммунотерапии ГМДП (десятидневный курс один раз в месяц). Таким образом, пациенты ГИ2В получили три курса терапии в течение трех месяцев с пятидневными перерывами между каждым месячным курсом (см. табл. 3).

Оценка клинической и иммунологической эффективности программ комплексной реабилитации ИС у пациентов с реОРВИ и реЦХГВИ, ассоциированными с КАР, проводилась с использованием установленных в ходе исследования критериальных признаков иммунокомпрометированности.

Так, при оценке клинической эффективности программ таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, разработанных в соответствии с выявленными клинико-иммунологическими фенотипами, показано достоверное снижение частоты рецидивирования ХГВИ, урежение эпизодов реОРВИ, улучшение контроля над симптомами КАР во всех трех группах исследования (ГИ1, ГИ2А и ГИ2В) (табл. 4 и рис. 4).

Оценка лабораторных маркеров клинико-иммунологической эффективности программ реабилитации ИС, проводимая на основании описанных ранее им-

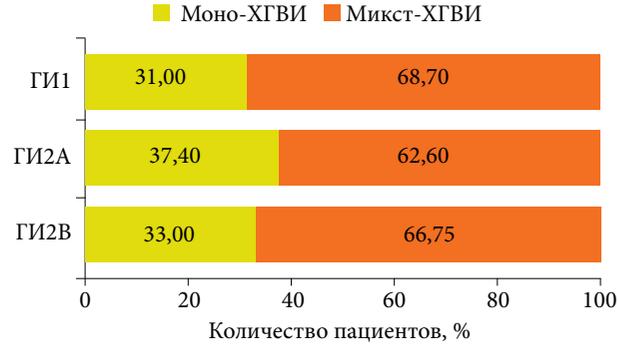


Рис. 2. Соотношение моно- и микст-ХГВИ в ГИ1, ГИ2А и ГИ2В

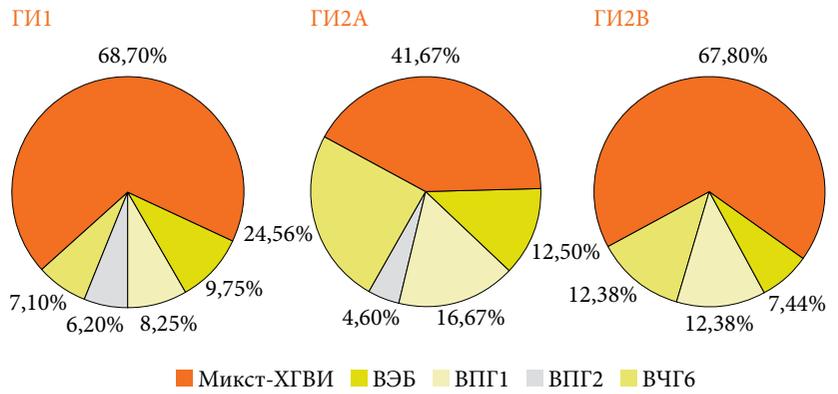


Рис. 3. Распределение типов герпесвирусов в структуре реЦХГВИ у пациентов ГИ1, ГИ2А и ГИ2В

мунологических критериев иммунокомпрометированности, выявила достоверные различия анализируемых показателей до и после терапии, характерные для всех групп исследования (ГИ1, ГИ2А и ГИ2В). Полученные данные представлены в табл. 5. У пациентов ГИ1, ГИ2А и ГИ2В обнаружено увеличение количества ЕКК – CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> наряду с позитивным влиянием на индуцированную продукцию ИФН-α. В то же время у пациентов ГИ1 с ИФ1 отмечено восстановление количества

Таблица 3. Программы таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии

Молекулярные и клеточные механизмы терапии	ГИ1	ГИ2А	ГИ2В
Системная интерферонотерапия для восстановления уровня индуцированной продукции ИФН-α: рИФН-α2b в комбинации с антиоксидантами – препаратом Виферон® в форме суппозиториев	+	+	+
Локальная интерферонотерапия: препарат Виферон® в виде геля для аппликаций на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки и дужки миндалин	+	+	+
Иммуномодулирующая терапия:			
■ для восстановления содержания ЦТЛ и ЕКК – препарат Имунофан® в форме назального спрея в суточной дозе 180 мкг, курс – по десять дней каждого месяца	-	+	-
■ для восстановления содержания НГ и ЕКК – препарат Ликопид® в суточной дозе 3 мг, три десятидневных курса ежемесячно в течение трех месяцев с перерывом 20 дней	+	-	-
■ для восстановления содержания ЦТЛ и ЕКК – чередование курсов препарата Имунофан® в форме назального спрея в суточной дозе 180 мкг, курс по десять дней каждого месяца и препарата Ликопид® в суточной дозе 3 мг, десятидневные курсы ежемесячно в течение трех месяцев с перерывом 20 дней. Курсы препаратов Имунофан® и Ликопид® чередовали с перерывом пять дней между курсами	-	-	+



**Таблица 4. Сравнительная оценка клинической эффективности интегративной программы реабилитации иммунной системы с ориентацией на выделенные клинико-иммунологические иммунофенотипы**

Клинические критерии	ГИ1		ГИ2А		ГИ2В	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Частота рецХГВИ в год	6,5 [5,0; 11,5]	2,5 [1,5; 5,0]*	6,5 [5,3; 11,5]	3,5 [2,3; 5,2]*	6,5 [3,8; 10,5]	2,5 [1,5; 4,3]*
Частота рекОРВИ в год	7,5 [4,8; 10,5]	2,5 [1,5; 3,5]*	7,5 [4,8; 10,5]	2,5 [1,5; 3,5]*	6,5 [5,5; 10,5]	2,0 [1,5; 2,5]*
Симптомы КАР по ВАШ, баллы	5,5 [4,0; 6,5]	2,5 [1,5; 2,5]*	5,5 [4,0; 6,5]	2,5 [1,5; 2,5]*	3,5 [2,6; 4,5]	1,5 [1,5; 2,5]*

\* Достоверность различий по клиническим критериальным признакам до и после применения программ таргетной интерфероно- и иммунотерапии в ГИ1, ГИ2А и ГИ2В ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 5. Сравнительная оценка иммунологических критериев эффективности комплексных программ реабилитации иммунной системы в ГИ1, ГИ2А и ГИ2В**

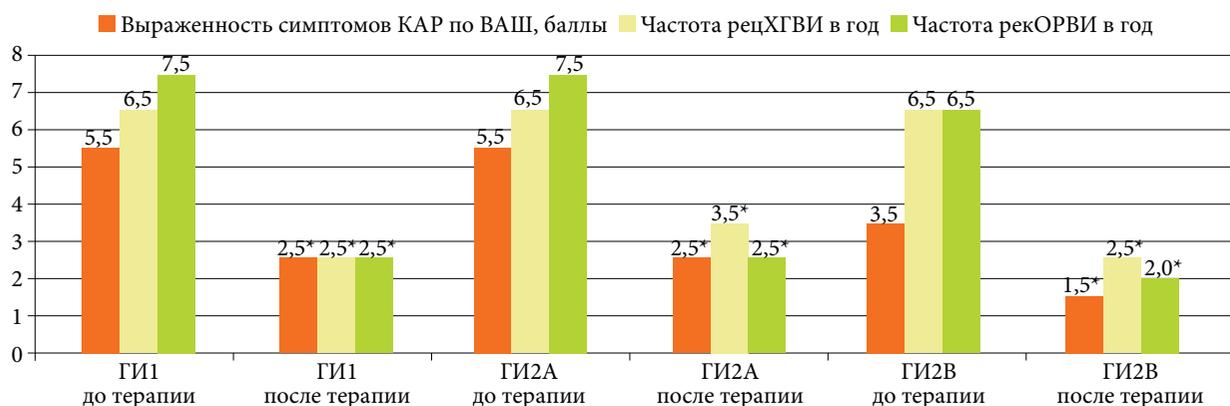
Иммунологические критерии	ГИ1		ГИ2А		ГИ2В	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,15 [3,90; 5,40]	6,2 [5,5; 7,5]*	5,4 [4,5; 6,7]	5,7 [4,9; 7,4]	4,8 [4,6; 5,8]	5,7 [5,6; 6,4]*
НГ, %	44,0 [38,9; 52,9]	55,2 [49,2; 67,2]*	47,2 [40,0; 55,0]	54,8 [48,9; 59,2]	48,2 [45,7; 58,2]	56,0 [50,7; 59,7]*
Лимфоциты, %	41,2 [36,8; 46,4]	33,5 [29,9; 37,5]*	39,6 [33,5; 45,7]	33,6 [30,1; 38,5]	40,0 [35,0; 45,9]	33,6 [30,1; 38,5]
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	24,0 [21,1; 27,5]	25,5 [17,3; 30,9]	16,7 [15,1; 25,0]	27,9 [27,1; 30,7]*	16,5 [14,9; 20,7]	34,3 [31,3; 37,6]*
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	2,7 [2,0; 3,6]	12,3 [10,5; 14,1]*	5,1 [1,8; 8,4]	10,5 [9,1; 16,6]*	4,0 [3,8; 4,6]	8,0 [6,1; 9,9]*
ИФН- $\alpha$ , пг/мл	80,0 [61,8; 100,0]	160,0 [130,0; 320,0]*	80,0 [74,5; 120,0]	160,0 [160,0; 257,0]*	20,0 [20,0; 60,0]	198,0 [160,0; 298,0]*

\* Достоверность различий по критериальным признакам до и после применения программ таргетной интерфероно- и иммунотерапии в ГИ1, ГИ2А и ГИ2В ( $p \leq 0,05$ ).

НГ, лимфоцитов, увеличение количества лейкоцитов в периферической крови. Для пациентов ГИ2А (ИФ2) было характерно восстановление количества и функциональной активности ЦТЛ, а для пациентов ГИ2В (ИФ2) – наиболее выраженный позитивный эффект в виде восстановления индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , увеличения количества лейкоцитов, НГ, ЕКК – CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, ЦТЛ – CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>.

Принимая во внимание результаты собственных исследований и опираясь на опыт других исследователей [19], мы разработали интегративную программу реабилитации ИС у иммунокомпromетированных пациентов с частыми эпизодами рекОРВИ и обострениями рецХГВИ, ассоциированными с КАР,

включающую лечебные мероприятия, направленные на достижение контроля над аллергическим воспалением (ступенчатый подход к терапии КАР, предполагающий использование локальной и системной фармакотерапии антигистаминными препаратами, локальное применение интраназальных ГКС, комбинации интраназальных ГКС с одним или более из следующих: интраназальные антигистаминные препараты, антигистаминные препараты системного действия без седативного эффекта, антагонисты лейкотриеновых рецепторов), исключение и элиминацию причинно-значимых аллергенов, противовирусную терапию (использование синтетических аналогов нуклеозидов), коррекцию микробиоценоза открытых (верхние дыхательные



\* Достоверность различия показателя до и после терапии ( $p \leq 0,05$ ).

**Рис. 4. Оценка эффективности комплексных программ реабилитации иммунной системы по клиническим критериальным признакам**



пути) и закрытых (желудочно-кишечный и урогенитальный тракты) слизистых оболочек, базисную терапию сопутствующих заболеваний, восстановление дефектного функционирования различных звеньев системы противовирусной иммунной защиты и системы ИФН (рис. 5).

**Обсуждение**

В результате проведенного исследования были получены данные, свидетельствующие о наличии клинических критериальных признаков иммунокомпрометированности и различных дефектов функционирования врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы у пациентов, страдающих рекОРВИ и рецХГВИ, ассоциированными с КАР. Полученные данные позволили выделить два основных патологических иммунофенотипа, характерных для изучаемой когорты пациентов. Для ИФ1 характерно снижение количества НГ в периферической крови, ЕКК – CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, дефицит индуцированной продукции ИФН-α. Для ИФ2 свойственно снижение количества ЦТЛ – CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> наряду с дефицитом индуцированной продукции ИФН-α, со снижением количества лимфоцитов врожденного иммунитета (ЕКК – CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), а также со снижением НГ в периферической крови.

Созданные на основании выделенных иммунофенотипов, учитывающих особенности дефектного функционирования системы противовирусной им-

мунной защиты и системы ИФН, таргетные программы реабилитации ИС включали проведение пролонгированной локальной и системной интерферонотерапии рИФН-α2b в комплексе с антиоксидантами (гель и суппозитории в адекватных дозах), а также применение иммуностропных препаратов (ГП и ГМДП), действие которых направлено на коррекцию выявленных нарушений в системе врожденного и адаптивного звеньев иммунитета. Для пациентов ГИ1 с ИФ1 программа коррекции выявленных нарушений в ИС включала применение ГМДП наряду с системной и локальной интерферонотерапией. Рандомизация пациентов ГИ2, имеющих ИФ2, на ГИ2А и ГИ2В позволила провести сравнительную оценкуплейотропных эффектов иммуномодулирующих субстанций на дефектно функционирующие звенья врожденного и адаптивного иммунитета. Пациенты ГИ2А наряду с таргетной интерферонотерапией получали курсы интраназальной терапии ГП, а пациенты ГИ2В – чередующиеся курсы ГП и ГМДП. Разработанная нами на основании выделенных иммунофенотипов иммунопатогенетически обоснованная программа реабилитации иммунной системы у пациентов с рекОРВИ и рецХГВИ, ассоциированными с КАР, показала высокую клинико-иммунологическую эффективность, что клинически выразилось в уменьшении частоты эпизодов рекОРВИ в три раза и частоты рецидивов рецХГВИ более чем в два раза, в улучшении контроля над симптомами КАР,



Рис. 5. Интегративная программа реабилитации иммунной системы у иммунокомпрометированных пациентов с рекОРВИ и рецХГВИ, ассоциированными с КАР



оцениваемыми по ВАШ, в два раза. Показан позитивный иммунологический эффект интегративной программы реабилитации ИС, который выразался в восстановлении количества лимфоцитов врожденного (ЕКК – CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) и адаптивного (ЦТЛ – CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) иммунитета. Необходимо отметить, что у пациентов ГИ2В, получавших иммуномодулирующую терапию, включающую чередование ГП и ГМДП, выявлены статистически значимо более выраженный позитивный эффект в отношении количества НГ, лейкоцитов в периферической крови, а также значительная позитивная динамика в отношении восстановления индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  наряду с выраженной позитивной клинической динамикой (при  $p \leq 0,05$ ).

## Выводы

1. У пациентов, страдающих рецХГВИ и рекОРВИ, ассоциированными с КАР, имеют место клинические и иммунологические критерии иммунокомпрометированности.
2. У пациентов с частыми рецХГВИ и рекОРВИ с сопутствующим КАР возможны различные патологические иммунофенотипы, требующие персонализированного подхода к интерфероно- и иммуномодулирующей терапии для коррекции дефектов противовирусной иммунной защиты и системы ИФН.

3. При оценке клинической эффективности разработанной нами интегративной программы реабилитации ИС у пациентов с рецХГВИ и рекОРВИ, ассоциированными с КАР, отмечено не только достоверное снижение частоты рецидивов ХГВИ и эпизодов ОРВИ, но и улучшение контроля над симптомами КАР, что способствовало снижению объема базисной противоаллергической терапии (step down) и возможности проведения АСИТ.

4. Установлено выраженное преимущество использования комбинированной таргетной иммунотерапии ГП (Имунофан<sup>®</sup>) и ГМДП (Ликопид<sup>®</sup>) на фоне базисной интерферонотерапии, которое выразалось в лучшей иммунологической эффективности, сопряженной с позитивной клинической динамикой.

5. С учетом полученной позитивной клинико-иммунологической эффективности всех трех разработанных нами подходов к проведению таргетной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии, базирующихся на проведении иммуно- и алергодиагностического лабораторного исследования, необходимо применять принцип персонализированного иммунофенотипирования при разработке интегративных программ реабилитации ИС для иммунокомпрометированных пациентов, страдающих рекОРВИ и рецХГВИ, ассоциированными с КАР. 🍌

## Литература

1. Storms W.W. Minimal persistent inflammation, an emerging concept in the nature and treatment of allergic rhinitis: the possible role of leukotrienes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (2): 131–140.
2. Canonica G.W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 158 (3): 260–271.
3. Naclerio R., Ansotegui I.J., Bousquet J., et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants: Impact of air pollution on patients with AR: current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (3): 100106.
4. Бычкова Н.В. CD3+CD294+Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа и их роль в развитии аллергического воспаления. *Медицинская иммунология.* 2022; 24 (5): 955–966.
5. Козлов В.А., Савченко А.А., Симбирцев А.С. и др. К вопросу о диагностике иммунопатологических состояний. *Цитокины и воспаление.* 2024; 21 (1): 54–60.
6. Егоров В.И., Савлевич Е.Л., Джамалудинов Ю.А. и др. Оценка показателей системного и локального иммунного ответа при полипозном риносинусите. М.: ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, 2023.
7. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Максимова А.В., Левкова Е.А. Герпетическая инфекция и аллергия как глобальная проблема современной медицины. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (28): 24–29.
8. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Ярилина Л.Г. и др. Аллергический ринит и коморбидность с инфекциями. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (32): 8–14.
9. Максимова А.В., Татаурщикова Н.С. Иммунокомпрометированный пациент: современные возможности патогенетической иммулотропной терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (38): 72–76.
10. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2018; 22 (1): 29–42.
11. Аллергический ринит. *Клинические рекомендации,* 2024–2026.
12. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy.* 2023; 78 (11): 2851–2874.
13. Romano M., James S., Farrington E., et al. The impact of perennial allergic rhinitis with/without allergic asthma on sleep, work and activity level. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 81.
14. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Левина Л.А. и др. Реальные возможности оптимизации лечения больных аллергическим ринитом. *Медицинский совет.* 2022; 16 (8): 98–104.
15. Трухан Д.И., Алексеенко В.А., Калашникова Н.М. и др. Опыт применения комбинированных препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении аллергических ринитов. *Врач.* 2021; 32 (3): 73–81.

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, герпес, пневмония, вирусные гепатиты, цитомегаловирусная и энтеровирусная инфекции, менингит и др.)



Разрешен детям с первого дня жизни и беременным женщинам<sup>1</sup>



Схема применения, разработанная специально для лечения часто и длительно болеющих детей



Лауреат медицинской премии Russian Pharma Awards «Препарат выбора для часто и длительно болеющих детей»<sup>2</sup>



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей<sup>3</sup>

Реклама



Для медицинских работников и фармацевтов

ВИФЕРОН® Суппозитории

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

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

2. Премия Russian Pharma Awards 2023. Инструкция по медицинскому применению P N000017/01, P N001142/02 и P N001142/01.

3. Интерферон альфа-2b, действующее вещество препарата ВИФЕРОН®, в клинических рекомендациях и стандартах Минздрава РФ: minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspn.ru; nnoi.ru.



16. Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 98 (2): 185–194.
17. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и противовирусный ответ. Эффективная фармакотерапия. 2018; 14: 14–21.
18. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Малиновская В.В. Алгоритм клинико-иммунологической диагностики вариантов патологических иммунофенотипов, ассоциированных с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Инфекционные болезни.* 2023; 21 (1): 96–103.
19. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных коинфекций. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 58–63.
20. Нестерова И.В., Татаурщикова Н.С. Адаптивная медицинская иммунология – перспективное научное направление. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (26): 26–32.

## The Integrative Program of Rehabilitation of Immune System in the Treatment of Patients with Recurrent Acute Respiratory and Recurrent Herpes Virus Infections Associated with Year-Round Allergic Rhinitis

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, E.O. Khalturina, MD, PhD<sup>2,4</sup>, N.V. Garskova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

<sup>4</sup> MEDSI Clinical Diagnostic Center at Belorusskaya, Moscow

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

*Minimal persistent inflammation (MPI), which is the result of a violation of the processes of adaptation of mucosal immunity to the action of various environmental factors, aeroallergens, viral and bacterial pathogens, with the subsequent formation of various disorders of the functioning of the cellular and humoral links of the immune system, underlies the formation of infectious, autoimmune, onco- and allergopathology and is in the focus of attention of modern medicine.*

**Aim** – to identify disorders of the immune system, to determine the main clinical and immunological criteria for immunocompromising patients with recurrent acute respiratory viral infections (recARVI) and recurrent chronic herpesvirus infections (recCHVI) associated with year-round allergic rhinitis (YAR), on this basis to develop an integrative program for the rehabilitation of the immune system (IS) and assess its clinical and immunological effectiveness.

**Material and methods.** The study group (SG) included 102 patients aged 23 to 63 years, of both sexes, suffering from recARVI and recCHVI associated with YAR. The comparison group consisted of 50 conditionally healthy individuals, comparable in sex and age with SG patients. All patients SG underwent a physical and clinical immunological examination, which included the use of serological (enzyme immunoassay) and molecular genetic (polymerase chain reaction in real time) research methods, as well as the method of flow cytometry. The study was approved by the Ethics Commission. All patients have received voluntary informed consent.

**Results.** Immunocompromised clinical and immunological criteria were identified in SG patients, on the basis of which two main pathological clinical and laboratory immunophenotypes (IF) were identified. The first IF (SG1) is characterized by: violation of the induced production of IFN- $\alpha$  – 75% of cases, EKK deficiency and a decrease in the number of NG, the frequency of recARVI episodes is 7.50 [4.75; 10.50] times a year, and the frequency of recCHVI is up to 6.5 [5.0; 11.5] times a year, symptoms of YAR on the VAS 5.5 [4.0; 6.5] points. The second IF (SG 2A and SG 2B) is characterized by a decrease in CTL, EKK, deficiency of induced IFN- $\alpha$  – 100% of cases. The integration program of IS rehabilitation for patients with recARVI and recCHVI developed on the basis of the allocated IF, associated with YAR, showed high clinical and immunological efficacy, which was expressed in a decrease in the frequency of episodes of ARVI by 3 times, relapse rate of recCHVI by more than 2 times, improvement in control of YAR symptoms by 2 times on the VAS, recovery of the number of EKK and CTL, trends towards repair of the IFN system. A pronounced advantage of the use of combined targeted immunotherapy with hexapeptide (Imunofan®) and glucosaminylmuramyl dipeptide (Lycopid®) against the background of basic IFN-therapy has been established.

**Conclusions.** Conducting personalized programs for the rehabilitation of IS in patients with recARVI and recCHVI associated with YAR leads not only to a significant decrease in the frequency of recurrence of viral infections, but also to an improvement in the control of YAR symptoms, which indicates a decrease in MPI activity and contributes to a decrease in the volume of basic antiallergic therapy, and an improvement in the quality of life of patients.

**Keywords:** allergic rhinitis, recurrent acute respiratory viral infections, recurrent chronic herpesvirus infections, interferon  $\alpha$ 2b, glucosaminylmuramyl dipeptide, hexapeptide



Евразийский международный  
медицинский форум

**ЕММФ 2025**



Посвящается 80-летию Победы  
советского народа над фашизмом

20  
22  
МАЯ

BRICS

г. Екатеринбург, ЭКСПО-бульвар, д. 2А (МВЦ «Екатеринбург-ЭКСПО»)

Выставка продукции фармпроизводителей, медтехники, средств реабилитации.  
Также вашему вниманию будут представлены стенды, посвященные работе  
ведущих ЛПУ региона

### ОРГАНИЗАТОР

Министерство здравоохранения Свердловской области

### ПРИ УЧАСТИИ, ПОДДЕРЖКЕ И ПАТРОНАЖЕ

Совета Федерации Федерального Собрания РФ, Минздрава РФ, Общественной палаты РФ, Торгово-промышленной палаты РФ, Минцифры РФ, Минпрома РФ, Управления делами Президента РФ (ЦГМА), Фонда «Защитники Отечества», Индийского бизнес-альянса, Российско-Китайской палаты, Ассоциации российских фармацевтических производителей, Ростеха, Сбербанка, ВТБ, Яндекса

### ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Медфорум» (Москва)

### ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ

- Приоритеты в реализации Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь 2025–2030»
- СВО – социальные и медицинские аспекты реабилитации участников СВО
- Экспорт медицинских услуг
- Высокотехнологичная медицина: тренды развития в регионе
- Технологии эффективного здравоохранения
- Акцент на медицинскую профилактику и здоровый образ жизни
- Цифровое здравоохранение и искусственный интеллект
- Международные аспекты сотрудничества Россия – БРИКС (Урал – Сибирь)

РЕКЛАМА

**СПЕЦИАЛЬНЫЕ ГОСТИ:** страны СНГ, Индия, Китай, Турция, Иран, страны Африки

**Экспертное сообщество:** академики ведущих вузов Москвы и Санкт-Петербурга, директора НМИЦ



+7 (916) 155-21-33

+7 (495) 234-07-34

EMMF.RU



# Региональные различия в профилях аллергенов: молекулярная аллергодиагностика для характеристики наиболее распространенных пищевых аллергенов

Х.Б. Пугоева, А.В. Максимова, к.м.н., Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Хяди Бамаггиреевна Пугоева, pugoeva.khadi@mail.ru

Для цитирования: Пугоева Х.Б., Максимова А.В., Татаурщикова Н.С. Региональные различия в профилях аллергенов: молекулярная аллергодиагностика для характеристики наиболее распространенных пищевых аллергенов. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (13): 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-36-42

*С помощью молекулярной аллергодиагностики изучены региональные различия в сенсibilизации к пищевым аллергенам в городах Москве и Магасе (Республика Ингушетия). В анализ были включены 28 пациентов (по 14 человек из Москвы и Магаса) в возрасте от 18 до 55 лет. Для сбора данных использовали стандартизированные опросники по аллергологическому анамнезу, пищевым привычкам и социально-экономическим факторам. Молекулярная диагностика была направлена на специфические группы аллергенных белков (термолабильный рибонуклеазоподобный белок (PR-10), белки – переносчики липидов (LTP) и глобулины). Ее результаты свидетельствуют о значительных различиях в профилях пищевой аллергии в двух городах. В Москве наиболее распространенными аллергенами были арахис (Ara h 8), яблоки (Mal d 1) и соя (Gly m 4), в то время как в Магасе – яблоко (Mal d 1), пшеница (Tri a aA\_1) и молоко коровье (Equ s\_mil). Белки коровьего молока не имели решающего значения в спектре сенсibilизации у пациентов из Москвы, в то время как у пациентов из Магаса они были одной из самых частых причин развития атопии. Региональные различия наблюдались и по группам белков. Так, у пациентов из Москвы преобладали PR-10 (с высокой перекрестной реактивностью с пыльцой березы), у пациентов из Магаса – LTP. Кроме того, сенсibilизация к пшенице была значительно более выражена в популяции из Магаса.*

*На различия в сенсibilизации могут влиять факторы окружающей среды, пищевые привычки и генетическая обусловленность. Дифференцированный учет этих факторов имеет решающее значение для целенаправленной профилактики и лечения пищевой аллергии.*

**Ключевые слова:** региональные различия, молекулярная диагностика аллергии, пищевые аллергены, сенсibilизация

## Введение

Пищевая аллергия является результатом сложного взаимодействия генетических, иммунологических и экологических факторов. Генетическая обусловленность увеличивает риск развития аллергической реакции на определенные продукты [1]. Факторы окружающей среды, такие как воздействие аллергенных веществ в раннем детстве, могут выступать в качестве триггера.

Пищевая аллергия является растущей проблемой здравоохранения во всем мире, при этом ее встречаемость значительно варьируется в различных географических регионах. Кроме того, в разных

регионах отмечается свой спектр пищевых аллергенов, что требует дифференцированного подхода к диагностике и выбору профилактических мероприятий [2]. Следует ожидать, что в регионах с различными условиями жизни и привычками питания будут различаться не только профили аллергенов, но и показатели сенсibilизации к различным пищевым аллергенам [3].

В настоящее время аллергические заболевания затрагивают почти 30% населения мира и проявляются симптомами со стороны разных структур мукозального иммунитета, в том числе органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и кожи [4].

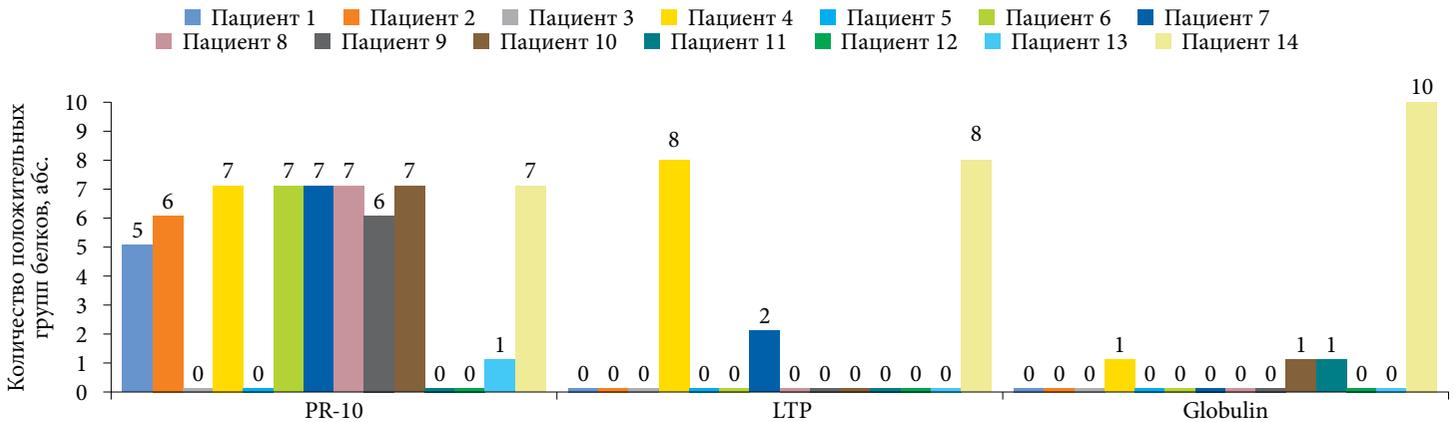


Рис. 1. Количество положительных групп белков на пищевые аллергены в московской когорте

Молекулярные методы являются не только золотым стандартом диагностики аллергии, но и ключевой технологией для лучшего понимания глубинных механизмов развития пищевой аллергии [5]. Выявление специфических аллергенов позволяет определить различия в профилях сенсибилизации между разными группами населения и оценить их клиническую значимость.

В последние годы молекулярная аллергодиагностика зарекомендовала себя как ценный метод идентификации наиболее распространенных пищевых аллергенов и их специфических белков.

В данном исследовании оценивались различия в профилях аллергенов в двух контрастных географических и культурных регионах – в городе Москве и городе Магаса (Республика Ингушетия.)

Главный вопрос исследования – каковы региональные различия в сенсибилизации к пищевым аллергенам?

Анализ молекулярных профилей сенсибилизации и их клинического значения позволит получить полное представление о вариабельности пищевой аллергии для совершенствования диагностических и терапевтических подходов.

## Методология исследования

Методология исследования включала сбор клинических данных, проведение молекулярной диагностики пищевых аллергенов и статистического анализа полученных результатов для оценки региональных различий в сенсибилизации.

Набор участников исследования проводился из клинических учреждений городов Москвы и Магаса.

Всего в исследование были включены 28 пациентов, разделенных на две группы. Первую группу составили 14 человек из Москвы, вторую группу – 14 человек из Магаса. Возраст участников исследования варьировался от 18 до 55 лет, средний возраст составил 35,7 года.

В качестве критериев включения в исследование выбраны наличие клинического диагноза пищевой аллергии и желание участвовать в исследовании.

От всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Сбор клинических данных осуществлялся с помощью стандартизированных анкет, в которых фиксировались данные аллергоанамнеза, симптомы заболевания, пищевые привычки и социально-экономические факторы.

Для молекулярной характеристики были проанализированы белки (термолабильный рибонуклеазоподобный белок (PR-10), белки – переносчики липидов (LTP), глобулины (Globulin) (11S Globulin, 7/8S Globulin, 11S Globulin subunit)) таких распространенных продуктов питания, как арахис (Ara h 8), соя (Gly m 4), пшеница (Tri a aA\_T1), рис (Ory s), кукуруза (Zea m 14), киви (Act d 2), яблоко (Mal d 1), банан (Mus a), молоко коровье (Equ c\_mil), яичный желток (Gal d 5) и яичный белок (Gal d 4).

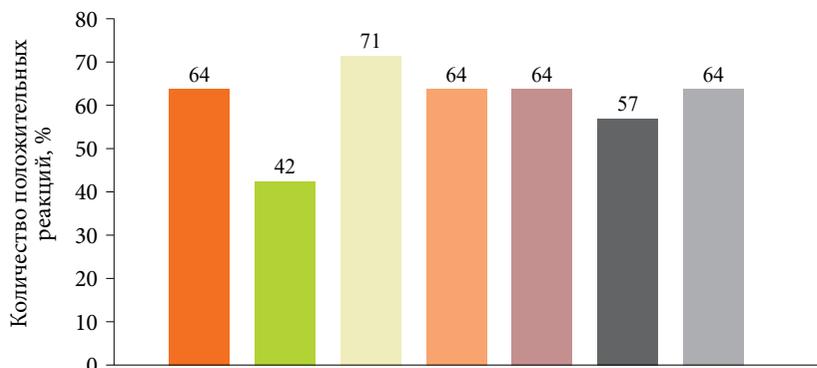
Обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистических методов. Рассчитаны описательные статистические данные по распределению положительных результатов тестов и наиболее распространенных источников аллергенов. Для сравнения показателей сенсибилизации между двумя регионами использован тест хи-квадрат.

## Результаты

Данные в отношении положительных групп белков (PR-10, LTP и Globulin (11S Globulin, 7/8S Globulin, 11S Globulin subunit)) на пищевые аллергены для каждого из 14 пациентов из Москвы представлены на рис. 1. Доминирующей группой белков является PR-10. Так, у большинства пациентов (4, 6–10, 14) из Москвы отмечена положительная реакция на PR-10 – по семи положительным группам. У пациентов 1, 2 и 9 имеет место меньшее количество положительных групп – пять и шесть соответственно. Положительная реакция на PR-10 отсутствует у пациентов 3, 5, 11 и 12. LTP встречается реже, чем PR-10. Пациент 4 демонстрирует наибольшее количество положительных групп для LTP – восемь. У пациента 7 выявлено умеренное количество положительных групп – две. У остальных пациентов (1–3, 5, 6, 8–13) положительные реакции на LTP не обнаружены. Globulin

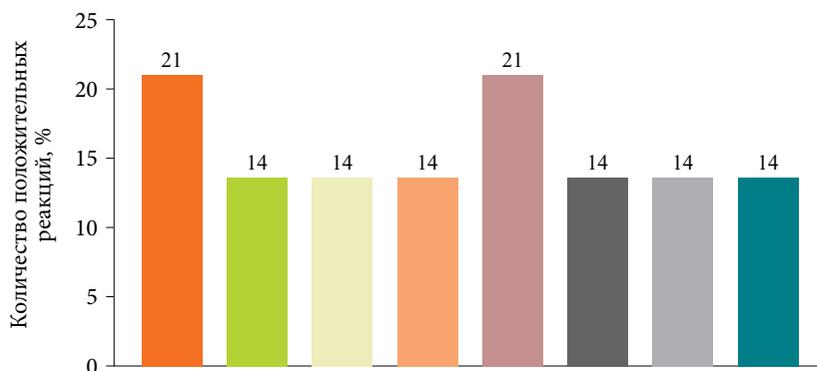


■ Ara h 8 (арахис)    ■ Gly m 4 (соя)    ■ Fra a 1 + 3 (клубника)    ■ Mal d 1 (яблоко)  
■ Api g 1 (сельдерей)    ■ Dau c 1 (морковь)    ■ Cor a 1.0401 (фундук)



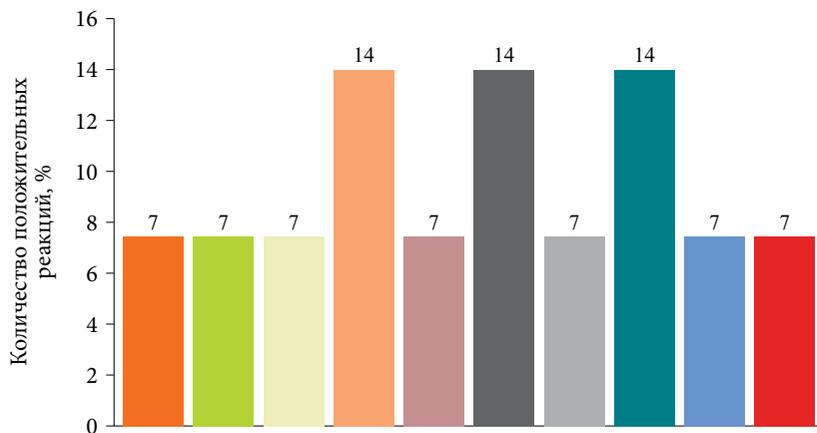
**Рис. 2.** Количество положительных реакций на разные молекулы аллергенов из группы PR-10 в московской когорте

■ Ara h 8 (арахис)    ■ Zea m 14 (кукуруза)    ■ Mal d 3 (яблоко)    ■ Pru p 3 (персик)  
■ Vit v 1 (виноград)    ■ Api g 2 (сельдерей)    ■ Cor a 8 (фундук)    ■ Jug r 3 (грецкий орех)



**Рис. 3.** Количество положительных реакций на разные молекулы аллергенов из группы LTP в московской когорте

■ Ara h 1 (арахис)    ■ Ara h 3 (арахис)    ■ Gly m 4 (соя)    ■ Gly m 6 (соя)  
■ Cor a 9 (фундук)    ■ Cor a 11 (фундук)    ■ Jug r 4 (грецкий орех)  
■ Jug r 6 (грецкий орех)    ■ Pis v 2 (фисташка)    ■ Pis v 3 (фисташка)



**Рис. 4.** Количество положительных реакций на разные молекулы аллергенов из группы Globulin (11S Globulin, 7/8S Globulin, 11S Globulin subunit) в московской когорте

представлен в анализе очень слабо. Положительные реакции обнаружены только у пациентов 4, 10, 11 – по одной положительной группе. У пациента 14 зафиксировано десять положительных групп. У остальных пациентов (1–3, 5–9, 12, 13) положительных реакций на Globulin не установлено.

Результаты выявления положительных аллергических реакций на различные молекулы, входящие в группу PR-10, у пациентов из Москвы представлены на рис. 2. Как известно, PR-10 вызывают перекрестные реакции между разными продуктами питания и пылью. Наибольшее число положительных реакций получено для Fra a 1 + 3 (клубника) (71%), наименьшее число – для Gly m 4 (соя) (42%). Это свидетельствует о том, что в московской популяции соя ассоциируется с меньшей частотой аллергических реакций по сравнению с другими протестированными аллергенами из группы PR-10. Для остальных молекул (Ara h 8 (арахис), Mal d 1 (яблоко), Api g 1 (сельдерей), Dau c 1 (морковь), Cor a 1.0401 (фундук)) частота встречаемости аллергических реакций варьируется от 57 до 64%. Это может указывать на общую молекулярную структуру или перекрестную реактивность. Перекрестные реакции с аллергенами пыльцы березы (Bet v 1) могут играть центральную роль, поскольку белки из группы PR-10 часто выявляются у страдающих аллергией на пыльцу березы.

Результаты оценки аллергенспецифических реакций на ЛТР показаны на рис. 3. Этот класс аллергенов представлен в некоторых растениях и продуктах питания. Самое высокое содержание было зафиксировано для Ara h 9 (арахис) и Vit v 1 (виноград) – по 21%. Следовательно, эти две молекулы могут быть одними из наиболее агрессивных аллергенов из группы ЛТР в Москве. В частности, Ara h 9 известен своей ролью в развитии тяжелых аллергических реакций на арахис. Для остальных протестированных молекул (Zea m 14 (кукуруза), Mal d 3 (яблоко), Pru p 3 (персик), Api g 2 (сельдерей), Cor a 8 (фундук), Jug r 3 (грецкий орех)) получены сходные результаты – 14% положительных реакций. Это может свидетельствовать о том, что данные аллергены из группы ЛТР реже присутствуют в пищевых продуктах.

На рисунке 4 приведены данные о случаях повышения содержания иммуноглобулинов E (IgE) – специфических антител (АТ) к различным молекулам из группы Globulin (11S Globulin, 7/8S Globulin, 11S Globulin subunit) у пациентов из Москвы. Данные молекулы относятся к семейству белков хранения (глобулинов), которые часто встречаются в качестве аллергенов в разных продуктах питания.

Для молекул Gly m 6 (соя), Cor a 11 (фундук) и Jug r 6 (грецкий орех) получены самые высокие значения – 14% положительных реакций. Для остальных молекул (Ara h 1 (арахис), Ara h 3 (арахис), Gly m 4 (соя), Cor a 9 (фундук), Jug r 4 (грецкий орех), Pis v 2 (фисташка), Pis v 3 (фисташка)) этот показатель составляет 7%. Следовательно, эти глобулины с меньшей

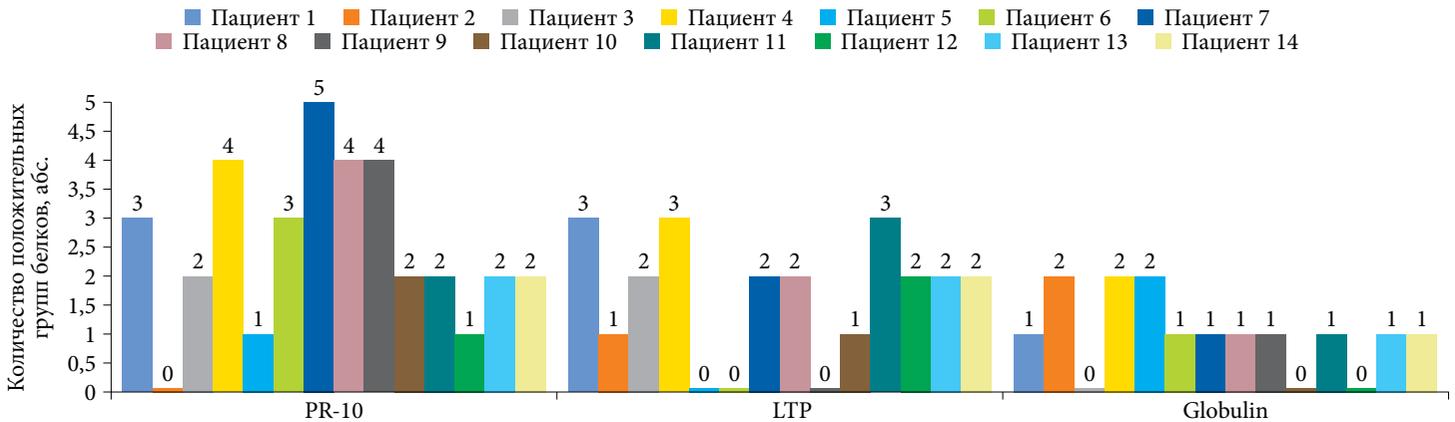


Рис. 5. Количество положительных групп белков на пищевые аллергены у пациентов из Магаса

вероятностью могут вызывать аллергические реакции в Москве. При этом некоторые молекулы из группы Globulin обладают более сильной аллергенной активностью, в частности Gly m 6 (соя), Cor a 11 (фундук) и Jug r 6 (грецкий орех).

Результаты положительных тестов на три группы белков-аллергенов (PR-10, LTP и Globulin) у 14 пациентов из Магаса продемонстрированы на рис. 5.

PR-10 – белки, тесно связанные с растительной пищей и часто вступающие в перекрестные реакции с аллергенами пыльцы. Количество положительных реакций варьируется от нуля до пяти, при этом наибольшая частота (пять положительных реакций) отмечена у пациента 7.

LTP – белки для переноса липидов, известные своей стабильностью и высокой аллергенностью. Число положительных реакций на них варьируется от нуля до трех, в среднем – 1,71. Максимальное количество (три) положительных реакций зарегистрировано у пациентов 1, 4 и 11.

Globulin – белки хранения, содержащиеся в семенах и орехах. Частота положительных реакций на них варьируется от нуля до двух.

Пациенты с высокими значениями PR-10, как правило, имеют умеренные или высокие показатели и в других категориях, что может указывать на общую сенсibilизацию. Четкой корреляции между уровнями LTP и Globulin не установлено.

Анализ данных показывает, что PR-10 является группой белков с самыми высокими средними значениями положительных реакций, за ней следуют группы LTP и Globulin. У некоторых пациентов наблюдается множественная сенсibilизация, особенно при высоком уровне PR-10. Полученные данные могут указывать на региональные различия в сенсibilизации, на которые, возможно, влияют генетические, экологические или диетические факторы.

Результаты оценки положительных реакций на конкретные аллергены из группы PR-10 у пациентов из Магаса представлены на рис. 6. Так, у 50% пациентов обнаружено повышение содержания аллергенспецифических IgE-АТ к Ara h 8 (арахис), что является признаком умеренной сенсibilизации к арахису

Ara h 8 (арахис) Gly m 4 (соя) Fra a 1 + 3 (клубника) Mal d 1 (яблоко)  
 Api g 1 (сельдерей) Dau c 1 (морковь) Cor a 1.0401 (фундук)

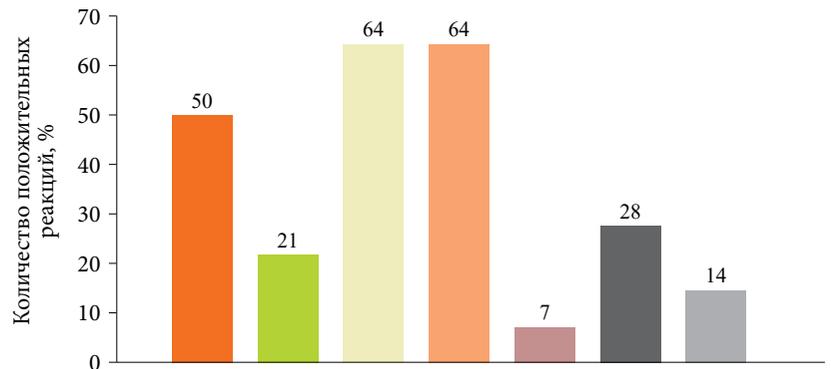


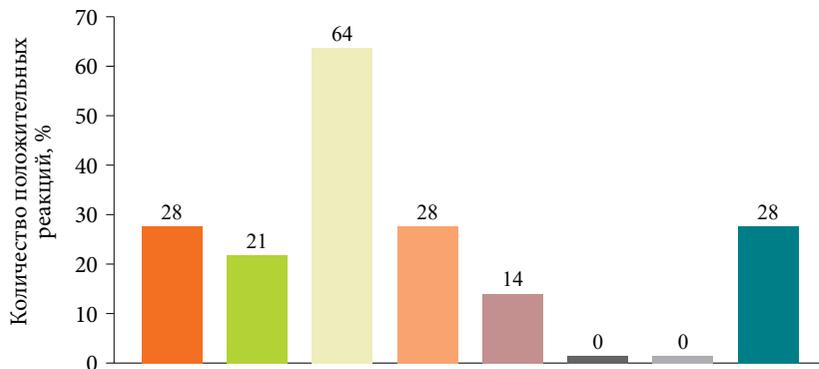
Рис. 6. Количество положительных реакций на разные молекулы аллергенов из группы PR-10 у пациентов из Магаса

в группе PR-10. Gly m 4 (соя) при положительной реакции в 21% случаев демонстрирует один из самых низких уровней сенсibilизации среди протестированных молекул. Для Fra a 1 + 3 (клубника) и Mal d 1 (яблоко) получен самый высокий уровень сенсibilизации – 64% положительных реакций. Следовательно, клубника и яблоко являются наиболее сенсibilизирующими аллергенами в этой группе белков. Самый низкий уровень сенсibilизации демонстрирует Api g 1 (сельдерей) – 7% положительных реакций. Dau c 1 (морковь) характеризуется умеренной сенсibilизацией – 28% положительных реакций. Для Cor a 1.0401 (фундук) уровень сенсibilизации составляет 14%, что также считается относительно низким показателем.

Представленные данные свидетельствуют о четких различиях в уровне сенсibilизации к разным молекулам PR-10. Клубника и яблоко являются наиболее частыми триггерами, за ними по значимости следуют арахис и морковь. Соя, фундук и сельдерей играют второстепенную роль. Полученные результаты могут указывать на региональные особенности питания, факторы окружающей среды или генетическую обусловленность.



■ Ara h 8 (арахис)    ■ Zea m 14 (кукуруза)    ■ Mal d 3 (яблоко)    ■ Pru p 3 (персик)  
■ Vit v 1 (виноград)    ■ Api g 2 (сельдерей)    ■ Cor a 8 (фундук)    ■ Jug r 3 (грецкий орех)



**Рис. 7.** Количество положительных реакций на разные молекулы аллергенов из группы LTP у пациентов из Магаса

Данные, представленные на рис. 7, отражают распределение положительных реакций на различные молекулы LTP в Магасе. Mal d 3 (яблоко) – эта молекула имеет самый высокий показатель сенсибилизации (64%). Она является доминирующим аллергеном из группы LTP в данном регионе. Ara h 9 (арахис), Pru p 3 (персик) и Jug r 3 (грецкий орех) – эти молекулы демонстрируют умеренную сенсибилизацию – по 28%. Уровень сенсибилизации к Zea m 14 (кукуруза) находится в нижней части среднего диапазона – 21%. У Vit v 1 (виноград) относительно низкий уровень сенсибилизации – 14%. Увеличения уровня аллергенспецифических IgE-АТ к Api g 2 (сельдерей) и Cor a 8 (фундук) не выявлено, что указывает на низкую значимость этих аллергенов в данном регионе.

Результаты анализа распространенности сенсибилизации к различным молекулам группы Globulin (11S Globulin, 7/8S Globulin, 11S Globulin subunit) у пациентов из Ингушетии приведены на рис. 8. Полученные данные дают представление об аллергологических особенностях региона.

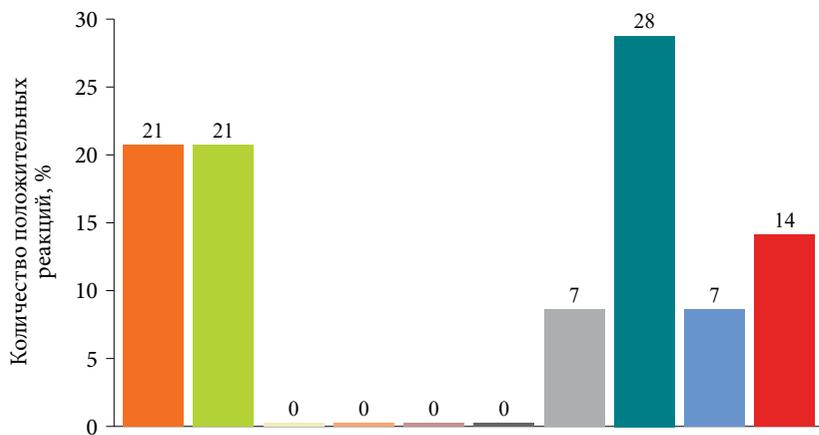
Ara h 1 (арахис) и Ara h 3 (арахис) – обе молекулы показывают умеренную частоту сенсибилизации (21%). Это означает, что аллергия на арахис имеет определенную актуальность в данном регионе. Jug r 6 (грецкий орех) – при 28% положительных реакций эта молекула имеет самый высокий уровень сенсибилизации в группе Globulin. В отношении Pis v 3 (фисташка) получено 14% положительных реакций. Эта молекула демонстрирует умеренную значимость. Умеренная частота сенсибилизации к Pis v 3 (14%) по сравнению с сенсибилизацией к Pis v 2 (7%) показывает, что фисташка имеет значение для некоторых пациентов, но в целом играет меньшую роль, чем грецкие орехи или арахис. Обе молекулы Jug r 4 (грецкий орех) и Pis v 2 (фисташка) имеют уровень сенсибилизации 7% и играют второстепенную роль. Для таких молекул, как Gly m 4 (соя), Gly m 6 (соя) и Cor a 9 (фундук), Cor a 11 (фундук), сенсибилизации не обнаружено (0%).

Следовательно, в Ингушетии из группы глобулиновых белков наиболее аллергологически значимыми молекулами являются Jug r 6 (грецкий орех), а также Ara h 1 (арахис) и Ara h 3 (арахис). Молекулы сои и фундука не имеют клинического значения, а молекулы фисташки играют умеренную роль в развитии аллергических реакций.

Данные на рис. 9 дают представление о частоте встречаемости положительных реакций на различные аллергены у пациентов из Москвы. Эти данные позволяют проанализировать наиболее частые аллергические реакции на конкретные продукты и вещества, а также возможные региональные особенности.

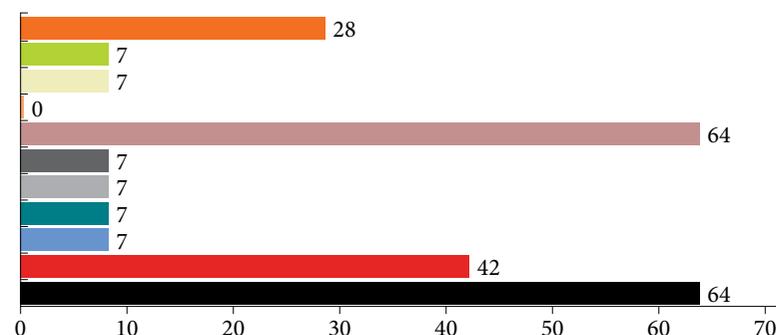
Для Ara h 8 (арахис) получено максимум положительных реакций – 64%. Арахис является одним из наиболее распространенных аллергенов в Москве, что указывает на широкое распространение сенсибилизации к этому продукту. Mal d 1 (яблоко) также демонстрирует высокий уровень сенсибилизации – 64%,

■ Ara h 1 (арахис)    ■ Ara h 3 (арахис)    ■ Gly m 4 (соя)    ■ Gly m 6 (соя)  
■ Cor a 9 (фундук)    ■ Cor a 11 (фундук)    ■ Jug r 4 (грецкий орех)  
■ Jug r 6 (грецкий орех)    ■ Pis v 2 (фисташка)    ■ Pis v 3 (фисташка)



**Рис. 8.** Количество положительных реакций на разные молекулы аллергенов из группы Globulin (11S Globulin, 7/8S Globulin, 11S Globulin subunit) у пациентов из Магаса

■ Gal d 4 (яичный белок)    ■ Gal d 5 (яичный желток)    ■ Equ c\_mil (молоко коровье)  
■ Mus a (банан)    ■ Mal d 1 (яблоко)    ■ Act d 2 (киви)    ■ Zea m 14 (кукуруза)  
■ Ory s (рис)    ■ Tri a aA\_TI (пшеница)    ■ Gly m 4 (соя)    ■ Ara h 8 (арахис)



**Рис. 9.** Количество положительных реакций на различные аллергены в московской когорте, %



что указывает на широкую распространенность аллергической реакции на данный фрукт в Москве. На Gly m 4 положительно реагируют 42% пациентов, что указывает на значительную распространенность аллергии на сою в регионе. К Gal d 5 (яичный желток) уровень сенсibilизации составляет 7%, что свидетельствует об умеренной встречаемости аллергии на яйца в исследуемой популяции. Tri a aA\_T1 (пшеница), Ory s (рис), Zea m 14 (кукуруза), Act d 2 (киви), Equ c\_mil (молоко коровье) – каждый из этих аллергенов демонстрирует низкий уровень сенсibilизации (7%). Это указывает на то, что они реже вызывают аллергические реакции. Mus a (банан) имеет уровень сенсibilизации 0%. Следовательно, данный аллерген не вызывает аллергических реакций в исследуемой когорте.

Наиболее частые аллергические реакции на конкретные продукты и вещества в Магасе представлены на рис. 10. Эти данные позволяют проанализировать возможные региональные особенности.

Для Mal d 1 получен самый высокий уровень положительных реакций в Магасе – 64%, что указывает на высокую распространенность аллергии на яблоко в регионе. На Tri a aA\_T1 (пшеница) положительно реагируют 56% пациентов, что делает этот аллерген важным триггером аллергических реакций. Еще одним значимым аллергеном является молоко коровье (Equ c\_mil). Для него показатель сенсibilизации составляет 42%. Уровень сенсibilизации к Ory s (рис) и Gal d 5 (яичный желток) составляет 28%, что указывает на умеренную значимость этих аллергенов. Для Zea m 14 (кукуруза) и Gal d 4 (яичный белок) уровень сенсibilизации составляет 21%, что делает их менее частыми, но все же значимыми аллергенами. В отношении Mus a получено 14% положительных реакций. Следовательно, банан является одним из менее распространенных аллергенов в этом регионе. Act d 2 (киви) имеет относительно низкую частоту сенсibilизации – 7%.

## Обсуждение

Представленные данные дают ценную информацию о частоте сенсibilизации к различным пищевым аллергенам в двух городах – Москве и Магасе, расположенных в разных географических районах России. Частота сенсibilизации в Москве. Согласно полученным данным, в Москве увеличение уровня аллергенспецифических IgE-АТ отмечено к белкам арахиса (Ara h 8) и яблока (Mal d 1) – по 64% положительных реакций. Следовательно, эти два продукта являются значимыми в аллергическом профиле пациентов из Москвы. Еще одной белковой молекулой с высоким уровнем сенсibilизации является Gly m 4 (42% положительных реакций), что указывает на значительную распространенность аллергии на сою. Яйцо (Gal d 4 и Gal d 5), пшеница (Tri a aA\_T1), рис (Ory s) и кукуруза (Zea m 14) демонстрируют низкий уровень сенсibilизации – 7%, что указывает на то, что эти продукты вызывают аллергические реакции реже. По сравнению с другими пищевыми аллерги-

■ Gal d 4 (яичный белок) ■ Gal d 5 (яичный желток) ■ Equ c\_mil (молоко коровье)  
■ Mus a (банан) ■ Mal d 1 (яблоко) ■ Act d 2 (киви) ■ Zea m 14 (кукуруза)  
■ Ory s (рис) ■ Tri a aA\_T1 (пшеница)

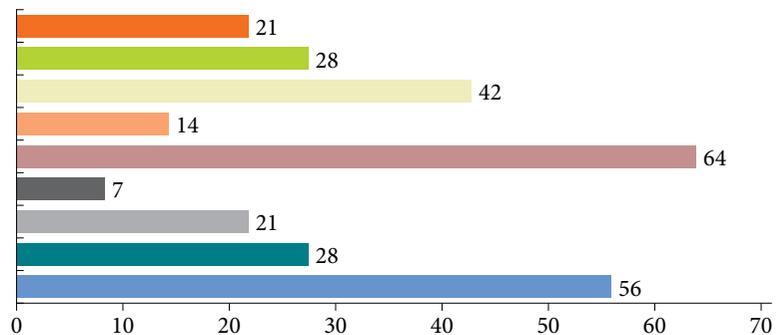


Рис. 10. Количество положительных реакций на различные аллергены у пациентов из Магаса, %

нами, такими как киви (Act d 2) или банан (Mus a), которые имеют еще меньшую распространенность в Москве, яблоко, арахис и соя представляют особый интерес для исследования.

Частота сенсibilизации в Магасе. В Магасе яблоко (Mal d 1) также занимает первое место среди аллергенов с показателем сенсibilизации 64%, что делает его одним из самых распространенных аллергенов в этом регионе. Пшеница (Tri a aA\_T1) также является одним из доминирующих аллергенов – 56% положительных реакций. Положительные реакции на молоко коровье (Equ c\_mil) в Магасе встречаются чаще, чем в Москве, – 42%. В Москве положительной реакции на молоко коровье не было зафиксировано. Рис (Ory s) и яичный желток (Gal d 5) демонстрируют умеренную сенсibilизацию – 28% положительных реакций. Это указывает на то, что рис и яйцо играют более важную роль в возникновении аллергических реакций в Магасе, чем в Москве. В Магасе кукуруза (Zea m 14) также имеет значение в развитии аллергических реакций. Так, для кукурузы уровень сенсibilизации составляет 21%. Это указывает на то, что кукуруза вызывает немного больше аллергических реакций в данном регионе, чем в Москве, где в отношении нее получено только 7% положительных реакций.

Редко встречающиеся аллергены. Для кукурузы (Zea m 14), киви (Act d 2) и банана (Mus a) продемонстрированы более низкие показатели сенсibilизации в обоих городах. Однако кукуруза характеризуется более высоким уровнем сенсibilизации в Магасе, чем в Москве, – 21 против 7%. Киви и банан, по-видимому, имеют меньшее значение в развитии аллергических реакций и в Магасе, и в Москве.

## Выводы

В исследовании показаны значительные различия в сенсibilизации к пищевым аллергенам между пациентами, проживающими в Москве и Магасе (Республика Ингушетия).

К основным выводам исследования можно отнести следующие.



1. В Москве наиболее распространенными аллергенами являются арахис (*Ara h 8*), яблоко (*Mal d 1*) и соя (*Gly m 4*), в то время как в Магасе – яблоко (*Mal d 1*), пшеница (*Tri a aA\_T1*) и молоко коровье (*Equ c\_mil*).

2. Различная распространенность некоторых аллергенов может быть объяснена региональными привычками питания. Так, более высокое потребление продуктов из молока коровьего в Магасе является правдоподобным объяснением более высокой чувствительности к данному продукту.

3. В Москве чаще выявлялась сенсibilизация к PR-10, которые обладают высокой перекрестной реактивностью с пылью березы. В Магасе, напротив, чаще сенсibilизировали LTP, что может быть связано с региональными пищевыми привычками.

4. В Магасе продемонстрирована значимость сенсibilизации к пшенице. Так, сенсibilизация к пшенице в Магасе была значительно выше, чем в Москве, – 56 против 7%. Это может быть связано с большей распространенностью в Ингушетии продуктов, содержащих пшеницу.

5. Диагностика и лечение пищевой аллергии должны проводиться с учетом региональных различий в сенсibilизации. Образовательные мероприятия по распространенным аллергенам также должны быть адаптированы к региональным особенностям (например, акцент на пшенице и молоке коровьем в Магасе, на арахисе и сое в Москве). Учет перекрестных реакций (например, между PR-10 и пыльцевыми аллергенами) может способствовать более точной диагностике.

Проведенное исследование подтверждает, что профили сенсibilизации к пищевым аллергенам зависят от региональных факторов. Молекулярная аллергодиагностика представляет ценный инструмент для выявления специфических аллергенов и может помочь в разработке индивидуальных стратегий лечения. Для подтверждения результатов и дальнейшего определения причин региональных различий в сенсibilизации необходимы исследования на более крупной выборке. 🍌

## Литература

1. Podzhilkova A., Nagl C., Hoffmann-Sommergruber K. Molecular allergology and its application in prevention, diagnosis and therapy. *Front. Allergy*. 2023; 4: 1260902.
2. Tanno L.K., Demoly P. Food allergy in the World Health Organization's International Classification of Diseases (ICD)-11. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022; 33 (11): e13882.
3. Sampath V., Abrams E.M., Adlou B., et al. Food allergy across the globe. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148 (6): 1347–1364.
4. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., et al. Molecular aspects of allergens and allergy. *Adv. Immunol.* 2018; 138: 195–256.
5. Lis K., Bartuzi Z. Selected technical aspects of molecular allergy diagnostics. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023; 45 (7): 5481–5493.

### Regional Differences in Allergen Profiles: Molecular Allergodiagnosics to Characterise the Most Common Food Allergens

Kh.B. Pugoyeva, A.V. Maksimova, PhD, N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof.

*Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba*

Contact person: Khyadi B. Pugoyeva, pugoeva.khadi@mail.ru

*The study is based on an analysis of 28 patients (14 each from Moscow and Magas) aged 18 to 55 years. Standardized questionnaires on allergy history, eating habits, and socio-economic factors were used to collect the data. Molecular diagnostics was aimed at specific groups of allergenic proteins (thermolabile ribonuclease-like protein PR-10, lipid transporter proteins LTP and globulins) to conduct an accurate analysis of sensitization. The results showed significant differences in the profiles of food allergies in the two cities. In Moscow, the most common allergens were peanuts (*Ara h 8*), apples (*Mal d 1*), and soy (*Gly m 4*), while in Magas, a higher percentage were allergens: apple (*Mal d 1*), wheat (*Tri a aA\_T1*), and cow's milk (*Equ c\_mil*). Cow's milk proteins were not crucial in the spectrum of sensitization of patients in Moscow, while milk proteins were one of the most common causes of atopy in Magas. Regional differences were also observed in protein groups. Thus, in Moscow, PR-10 (with high cross-reactivity with birch pollen) prevailed, while in Magas, LTP caused sensitization more often. In addition, wheat sensitization was significantly more pronounced in Magas than in Moscow.*

*Differences in sensitization can be influenced by environmental factors, dietary habits, and genetic conditioning. Differentiated consideration of these factors is crucial for the targeted prevention and treatment of food allergies.*

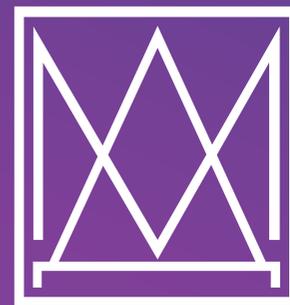
**Keywords:** regional differences, molecular diagnosis of allergy, food allergens, sensitization

XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

27–29 МАЯ 2025 ГОДА

ТЕХНОПАРК «СКОЛКОВО»  
МОСКВА, ТЕР. ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА «СКОЛКОВО»,  
БУЛ. БОЛЬШОЙ, Д. 42, СТР. 1



МЕДИЦИНСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА

2025



**БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!**

## В РАМКАХ ФОРУМА

- XIX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2025»
- XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2025»
- XVIII Научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов
- XVII Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека «МЕДиагностика-2025»



 **МЕДИ Экспо** | Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо» | Тел.: +7 (495) 721-88-66 | E-mail: expo@mediexpo.ru



# Роль герпесвирусной инфекции и аллергии в косметологической практике

Ю.А. Валько<sup>1, 2</sup>, Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Юлия Александровна Валько, valko\_yulya@mail.ru

Для цитирования: Валько Ю.А., Татаурщикова Н.С. Роль герпесвирусной инфекции и аллергии в косметологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (13): 44–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-44-50

*Наиболее проблемными среди пациентов эстетического профиля являются пациенты с хроническими герпесвирусными инфекциями и аллергическими заболеваниями, в частности с атопическим дерматитом.*

*В статье рассмотрены особенности иммунологии кожи у пациентов с атопическим дерматитом, связанные с дефектами эпидермального барьера, снижением экспрессии антимикробных пептидов, измененным врожденным и адаптивным иммунитетом, и патофизиологии обострения герпесвирусных инфекций на этом фоне. Охарактеризованы факторы риска развития осложнений эстетических процедур у данной группы пациентов. В контексте клинико-иммунологической готовности пациентов эстетического профиля к проведению малоинвазивных косметических процедур следует оценивать инфицированность герпесвирусами, наличие которых увеличивает риск формирования инфекционно-аллергических осложнений, длительность периода реабилитации, риск психосоматических нарушений, а также снижает комплаенс при повторных обращениях и эффективность косметических процедур.*

**Ключевые слова:** герпесвирусная инфекция, атопический дерматит, аллергия, эстетические процедуры

## Введение

Статистика национальных и зарубежных исследований по герпетической инфекции показывает неутешительный рост инфицирования вирусом простого герпеса (ВПГ) во всем мире, причем заболеваемость герпетической инфекцией опережает естественный прирост населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире 3,8 млрд (64,2%) человек в возрасте до 50 лет инфицированы вирусами герпеса. При этом ВПГ инфицировано около 90% взрослого населения, что ставит данный вирус на второе место среди вирусных поражений после гриппа [1].

В последние годы интерес к проблеме герпесвирусных инфекций возрастает. Не являются исключением пациенты, осуществляющие эстетическую коррекцию, особенно с использованием инвазивных методик. Наиболее частым осложнением таких процедур считается обострение герпесвирусной инфекции, что может, однако, помешать процессу заживления и, следовательно, получению эстетического результата [2]. Любая косметическая процедура, связанная с омоложением кожи лица или устранением рубцовых деформаций, приводит к потере целостности кожного покрова, что значительно



нарушает защитный барьер и повышает риск обострения герпесвирусной инфекции в постпроцедурном периоде. Реактивацию латентного ВПГ могут спровоцировать не только различные стимулы, связанные с травмой кожи, но и поддерживающие состояние иммуносупрессии внутренние триггеры, такие как сопутствующие аллергические заболевания [3]. Крайне негативным является то, что большинство первичных инфекций, вызванных ВПГ 1 типа (ВПГ1), протекают бессимптомно [4]. Впоследствии вирус вызывает латентную инфекцию в нейронах сенсорных ганглиев. Персистенция и латентность вируса были продемонстрированы в тройничном, лицевом и вестибулярном ганглиях [5, 6]. Считается, что в 33% случаев реактивация может произойти из-за наличия в анамнезе герпетической инфекции [7, 8]. Поэтому у всех пациентов, проходящих различные эстетические процедуры, следует собирать подробный анамнез с тщательным поиском случаев герпетической инфекции и уточнением статуса аллергических заболеваний.

Согласно данным зарубежной и отечественной литературы, в последние годы у пациентов эстетического профиля методом выбора для профилактики обострения герпесвирусной инфекции были короткие курсы противовирусной терапии препаратами ацикловира. Конечно, такие меры снижали риск постпроцедурных инфекционных осложнений, однако не гарантировали их полного отсутствия.

Не менее актуальной медико-социальной проблемой является неуклонный рост аллергопатологии. Аллергические заболевания по своей природе сложны и многофакторны. Развитие и фенотипическая экспрессия атопической патологии зависят от генетических особенностей, воздействия аллергенов окружающей среды, влияния неспецифических адъювантных факторов (курение, загрязнение воздуха и другие инфекции). Дисбаланс Th1- и Th2-лимфоцитов у страдающих атопическими заболеваниями определяет сдвиг в сторону преобладания Th2-иммунного ответа, что сопровождается продукцией соответствующих провоспалительных цитокинов [9–11]. В связи с индустриализацией, внедрением в жизнь новейших достижений гигиены и снижением числа некоторых инфекционных заболеваний произошло увеличение наряду с аллергическими заболеваниями классических Th1-заболеваний, таких как диабет и рассеянный склероз.

### **Особенности патогенеза герпесвирусной инфекции и аллергии**

В зарубежных и отечественных источниках неоднократно упоминается о взаимосвязи и взаимозависимости герпетической инфекции и аллергических заболеваний. Связь между аллергическими заболеваниями и ВПГ мало изучена,

однако, согласно некоторым данным, 95% пациентов, имеющих аллергические заболевания, являются носителями герпесвирусных инфекций.

Проникновению и репликации ВПГ способствуют множественные микротравмы кератинового слоя. Вирус реплицируется литически в эпителиальных клетках, производя новые инфекционные вирусные частицы, которые достигают нервных окончаний периферических нейронов, где ВПГ1 становится латентным.

Отмечено, что инфицирование ВПГ1 пациентов атопиков ассоциировано с достоверно более высоким уровнем общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови [12, 13]. По причине того что сами инфекционные (вирусные) агенты могут выступать в качестве причинно-значимого аллергена, возможно и обратное действие – влияние аллергии на активность инфекционного процесса.

Полученные в последние годы данные свидетельствуют, что обострение ВПГ1-инфекции у пациентов с аллергией связано с дефицитом компонентов, которые являются «главной силой» защиты: интерфероновым звеном и цитотоксическими Т-клетками. В этом случае на фоне незавершенного или недостаточно специфичного иммунного ответа вирусы получают возможность выживания, мутации и латенции.

### **Реактивация герпесвирусной инфекции на фоне косметических процедур**

Косметология является одной из наиболее развивающихся отраслей медицины. Согласно данным Американского общества пластических хирургов, в 2023 г. было выполнено 2 175 880 процедур по введению ботулинического нейротоксина и 1 877 156 процедур по введению препаратов на основе гиалуроновой кислоты (ГК) [14]. С одной стороны, это объясняется большой востребованностью косметических процедур в современном обществе, особенно у женщин, стремящихся быть эстетически привлекательными в любом возрасте. С другой стороны, косметологический бум, безусловно, связан с приходом в эту область медицины высоких технологий молекулярной биологии, достижений физики и фармацевтической химии.

До введения в клинические протоколы ацикловира специалисты эстетической косметологии не имели специального препарата для лечения обострения ВПГ1-инфекции. Большинство пациентов с анамнезом данной инфекции были либо исключены из числа кандидатов на проведение ряда косметических процедур, связанных с высоким риском травматизации, либо получали эстетическую помощь, но с высоким риском инфекционно-аллергических осложнений. Доступность прямых противовирусных препаратов позволила многим таким пациентам осуществить вмешательства, ранее им непоказанные [15].



Установить реальную частоту реактивации ВПГ1 после эстетических процедур довольно трудно, поскольку проведение проспективного плацебо-контролируемого исследования не представляется возможным. Именно поэтому был осуществлен анализ зарубежных исследований по применению противовирусных препаратов ацикловира в лечебно-профилактических целях при выполнении эстетических процедур и подготовке к ним. В частности, обзор, проведенный S. Gilbert до появления ацикловира и посвященный влиянию дермабразии и химического пилинга, показал 50%-ную частоту реактивации ВПГ1 у пациентов с клинической историей лабиального герпеса [16]. Существует множество исследований, в которых, исходя из ретроспективного дизайна, рассматривалась реактивация ВПГ1 у пациентов, которые прошли противовирусную профилактику после дермабразии и химического пилинга, а пионером среди них является серия работ S.W. Perkins и соавт., появившаяся десять лет назад. Основная трудность в оценке результатов этих исследований проистекает из неоднородности режимов и доз имеющихся противовирусных препаратов. Важно подчеркнуть, что при использовании дермабразии и химического пилинга сообщалось о реактивации вируса приблизительно в 10% случаев [17–21].

Среди исследований, заслуживающих внимания, – исследование T.S. Alster и соавт. [22]. Ученые провели проспективное наблюдение за 99 пациентами, перенесшими лазерную шлифовку кожи. Пациенты были рандомизированы на две группы, которым в профилактических целях назначили фамцикловир либо в дозе 250 мг два раза в день, либо в дозе 500 мг два раза в день за сутки до вмешательства и в течение десяти дней после этого. Частота реактивации ВПГ1 отмечена у 10 (10,1%) пациентов. У шести пациентов из десяти диагноз был поставлен на основании результатов вирусологического исследования, у четырех – на основании клинических данных. У одного пациента, несмотря на начало лечения максимальной дозой (500 мг три раза в день) фамцикловира, наблюдалась кожная диссеминация ВПГ1 с генерализованными поражениями лица, что свидетельствует о способности вируса распространяться при нарушении эпидермального барьера. Состояние пациента улучшилось после того, как препарат был заменен на валацикловир в дозе 1 г три раза в день. В исследовании, опубликованном W.H. Veeson и соавт. в 2002 г. [23], приняли участие 120 пациентов, также прошедших процедуру лазерной шлифовки кожи с использованием CO<sub>2</sub>. Им случайным образом назначили валацикловир в дозе 500 мг два раза в день в течение 10 дней или ту же дозу в течение 14 дней со дня, предшествующего вмешательству. Перед операцией был задокументирован серологический статус пациентов

и проведено культивирование клеток для определения предыдущего контакта с ВПГ и наличия вируса. У 70% пациентов в анамнезе отсутствовали ВПГ1-инфекции, несмотря на положительную серологию.

## **Особенности течения осложнений в косметологии**

Многие побочные эффекты после инъекций наполнителей на основе ГК были широко описаны и обсуждены в литературе, однако данных о реактивации ВПГ1 после таких процедур недостаточно. Это может быть связано с недостаточной диагностической конкретизацией группы осложнений. Очень часто герпетическая инфекция имеет не классическую клиническую манифестацию обострения, а проявляется только в виде атипичного отека или болевого синдрома. К тому же мало данных об особенностях обострения ВПГ1-инфекции после проведенных косметических процедур у пациентов эстетического профиля, имеющих отягощенный аллергоанамнез. Исходя из данных зарубежной литературы, вызванные проведением малоинвазивных косметических процедур инфекционные осложнения составляли не более 5%, в то время как у пациентов с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией и аллергией риск подобных осложнений достигал крайне высокой степени [24].

Инъекционные тканевые наполнители, применяемые в эстетических целях, могут вызвать серьезные осложнения, включая миграцию продукта, что повлечет за собой постоянное триггерное воздействие на афферентные чувствительные нервные волокна, неожиданные поздние отеки, природу которых зачастую не сразу возможно идентифицировать (аллергические или воспалительные), воспалительные тканевые реакции (острые в раннем постпроцедурном периоде или поздние) [25]. К сожалению, причина неудачи – связана она с процедурой или с препаратом, который был использован при ее проведении – часто остается неуточненной. Увеличивается количество доступных рассасывающихся наполнителей, однако некоторые из них могут демонстрировать долгосрочные побочные эффекты. Актуальность проблемы сохраняется [26, 27]. И несмотря на постоянное совершенствование как технологии изготовления препаратов на основе ГК, так и техник их введения, даже при невысокой частоте проведенных процедур с использованием наполнителей процент пациентов, страдающих от осложнений, продолжает расти [28].

В зарубежной литературе описан случай развития обширного аллергического дерматита на препарат ГК. Среди клинических проявлений замедленной воспалительной реакции, вызванной ГК, указаны рецидивирующий локализованный твердый отек с эритемой и болезненностью,



узлами в месте инъекции, опосредованные Т-лимфоцитами, а не антителами. Из возможных причин подобной реакции обсуждались недостаточное очищение ГК после бактериальной ферментации с сохраненными молекулами белка, бактериальными нуклеиновыми кислотами или стабилизаторами [29]. Они способны действовать как антигены и стимулировать реакцию гиперчувствительности, что в свою очередь может привести к агрегации иммунных клеток и высвобождению воспалительных факторов [30]. Чтобы свести к минимуму количество процедур, специалисты все чаще отдают предпочтение инъекционным косметическим наполнителям с пролонгированным эффектом, что подразумевает более длительное нахождение препарата в мягких тканях. Однако в связи с возможностью развития нежелательных последствий продолжительная аугментация потенциально может способствовать более частым реакциям отторжения.

Степень сшивания и концентрация ГК наряду с другими характеристиками определяют деградацию и, следовательно, локальную стойкость вещества в тканях [31]. Хотя ГК является естественной молекулой организма, именно манипуляция с молекулой (например, сшивание, физическая форма в виде частиц) приводит к распознаванию наполнителя как инородного тела [32]. Таким образом, в дополнение к первоначальной воспалительной реакции нейтрофильных гранулоцитов сразу после инъекции может развиться реакция инородного тела. Степень тяжести реакции инородного тела в конечном итоге приводит к неблагоприятному эффекту. Действительно, сообщалось, что биосовместимость материала на основе ГК снижается с увеличением количества модификаций, которым подвергался этот полисахарид. Известно, что сшивание цепей ГК может привести к тому, что иммунные реакции макрофагов станут либо более фиброзными, либо более воспалительно-ориентированными. Однако следует понимать, что в дополнение к характеристикам продукта сама по себе процедура, представляющая собой травму кожи с выраженным нарушением целостности эпидермального барьера, способна приводить к развитию побочных эффектов [33].

На основании данных, представленных зарубежными авторами, было выдвинуто предположение, что поздние побочные реакции после инъекции рассасывающихся тканевых филлеров на основе ГК могут быть связаны со степенью сшивания цепей ГК в инъекционных тканевых филлерах. Это определяет кинетику и динамику деградации и абсорбции введенного препарата [34]. Плотность сшивания препарата обуславливает дальнейшее ферментативное и химическое расщепление, а фрагменты распада могут локально активировать макрофаги с провоспалительной активностью и влиять на экспрессию генов

в них [35]. Для оценки возможного ответа макрофагов и их дальнейшего созревания в макрофаги M1 после воздействия биоматериалов может быть запущена индукция цитокинов в макрофагах. Для макрофага M1, более связанного с провоспалительным ответом, можно оценивать уровни таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  [36].

При анализе зарубежной литературы авторами статьи была сделана попытка обобщить последние достижения в понимании развития воспалительных процессов при кожных аллергических заболеваниях, в частности при атопическом дерматите. В целом все патогенные механизмы атопического дерматита связаны с одной основной проблемой – нарушением кожного барьера. Структурные и функциональные изменения, касающиеся эпидермиса, особенно верхнего слоя, называемого роговым, могут повысить уязвимость кожи для вторжения антигенов, появления дисбаланса pH и сухости из-за потери воды.

Снижение уровня белка филаггрина является одной из наиболее хорошо изученных причин атопического дерматита. Иммунологические механизмы поддерживают подавление экспрессии филаггрина и других белков, которые определяют барьерную функцию кожи. До сих пор неизвестно, что имеет первостепенное значение в патогенезе атопического дерматита – нарушение внешнего барьера или внутренние иммунологические изменения. Тем не менее нарушение регуляции кожного барьера и иммунный ответ идут рука об руку. Считается, что врожденные лимфоидные клетки 2 типа инициируют адаптивный иммунный ответ, активируя Th2-лимфоциты. Лимфоциты Th2 в первую очередь управляют процессом воспаления при атопическом дерматите. Они секретируют ИЛ-1 и ИЛ-6, которые стимулируют выработку антител IgE и эозинофилов, одновременно снижая экспрессию филаггрина [37]. Во время вирусного инфекционного периода также обсуждается изменение уровня IgE с точки зрения возможных клеточных иммунных механизмов, которые могут этот процесс контролировать [38]. Активность герпетической инфекции связана с поражением клеточной иммунной системы. Поврежденные клетки эпидермиса также выделяют больше воспалительных цитокинов. Весомый вклад в формирование перекреста иммунологических путей и поддержание воспаления вносит гиперергический тонус афферентных чувствительных нервных волокон.

Последние научные исследования в рамках анализа зарубежной литературы свидетельствуют о том, что выраженность воспалительных процессов в тканях зависит от изменений в иммунной системе в виде активации иммунных клеток и выработки воспалительных цитокинов, однако она также определяется взаимодействием иммунной и нервной систем.



Чувствительные афферентные нервные волокна, которые отвечают за передачу ощущений, таких как боль и зуд, расположены в непосредственной близости от активных иммунных клеток в эпидермисе и дерме. Все чувствительные нервные волокна, иннервирующие кожу и переносящие возбуждающие сигналы, берут свое начало от ганглиев задних корешков и ганглиев тройничного нерва. Предполагается, что компоненты как нервной, так и иммунной системы работают вместе, чтобы усиливать воспаление посредством механизма, известного как нейроиммунные перекрестные помехи.

Структура реактивации герпетической инфекции у пациентов с иммуносупрессией кожного барьера при проведении косметических процедур включает местную травму вследствие нанесения прямого повреждающего воздействия аксонов иглой, воспалительную реакцию на введенный препарат, системный дистресс [39]. Последние данные, касающиеся кожного барьера, раскрывают новую информацию о его структуре и роли в механико-иммунологической защите.

Особую актуальность приобретают различные клинические варианты обострения герпесвирусной инфекции у пациентов эстетического профиля. Стоит отметить как классические везикулярные, так и атипичные (эритематозная, папулезная, зудящая и отечная) формы. Последние могут быть расценены не как проявление вирусной инфекции ввиду трудности диагностики, а как аллергические проявления на тот или иной фактор (дезинфицирующий агент, компонент используемой местной анестезии, реакция на введенный препарат или индивидуальная неутонченная непереносимость). Обострение инфекции, вызванной ВПГ, у пациентов эстетического профиля может привести к развитию плотного хронического отека, нарастающего от рецидива к рецидиву. Такие пациенты уже составляют группу с отсроченными осложнениями и получают неспецифическую противовоспалительную терапию.

Разрешение герпетической инфекции зачастую влечет за собой риск формирования дополнительных эстетических дефектов на кожных покровах в виде атрофии и пигментации, что сводит на нет ожидаемые результаты от косметических манипуляций, значительно усиливает дискомфорт, снижает качество жизни пациентов. Впоследствии пациенты могут обращаться с целью повторной эстетической коррекции постгерпетических изменений кожи, таких как неглубокие мелкие рубчики, пигментные пятна и отек.

При планировании эстетической процедуры, связанной с повреждением кожи и слизистых оболочек, необходимо уточнить клинико-иммунологический статус пациента для оценки иммунологической готовности и применения необходимых лечебно-профилактических алгоритмов.

Любая инвазивная методика, будучи травмирующей, является стрессом, который оказывает негативное влияние на противомикробный иммунитет. Множественные связи нервной и иммунной систем прослеживаются во многих исследованиях последних десятилетий. Психонейроиммунология подробно описала связь между поведением пациента, иммунными реакциями и здоровьем кожи. Стресс можно рассматривать как психофизиологический процесс, который является продуктом оценки не только ситуации как потенциально неблагоприятной, но и способности индивидуума (воспринимаемой или фактической) справиться с этой потенциально неблагоприятной ситуацией. События или ситуации, представляющие потенциальную угрозу, называются стрессорами. Проведение косметических процедур сопряжено с определенным уровнем тревоги, которого порой достаточно для разрушительного действия звеньев иммунитета у иммунокомпрометированных пациентов эстетического профиля. Клинические наблюдения, подразумевающие воздействие психологического стресса на активность заболевания у пациентов с аллергией, подтверждаются исследованиями, продемонстрировавшими, что аллергические реакции могут модулироваться настроением и психологическими стрессорами. Психосоциальный стресс связан с нарушением баланса между Th1 и Th2 в сторону Th2. Поэтому неудивительно, что стресс может усугублять течение аллергических заболеваний. Кожа образует механический и иммунный барьер, регулирующий потерю воды из внутренней во внешнюю среду и защищающий организм от внешних агрессивных, таких как микроорганизмы, ультрафиолетовое излучение и физическая травма [40].

При проведении косметических процедур обрабатываемая зона представляет собой сплошную раневую поверхность. Развивающийся после этих процедур герпес относится к так называемому раневому.

## Выводы

На основании анализа данных литературы можно отметить, что, несмотря на возрастающую актуальность методик малоинвазивных косметических процедур, отсутствуют эффективные алгоритмы клинико-иммунологической диагностики герпесвирусной инфекции у пациентов эстетического профиля, вследствие чего значительно затруднена оценка их иммунологической готовности к проведению малоинвазивных эстетических процедур, своевременная постановка диагноза, дача рекомендаций по подготовке к процедурам и адекватной терапии. Пациенты эстетического профиля с герпесвирусной инфекцией и аллергическими заболеваниями продолжают находиться в группе риска развития побочных реакций после проведения косметических процедур. Кроме того, существующие современные



подходы к терапии герпесвирусной инфекции у данной группы пациентов, основанные на этиопатогенетических принципах, не учитывают необходимость коррекции имеющихся нарушений функционирования системы противовирусной иммунной защиты организма. Меры профилактики обострения герпетической инфекции у пациентов данного профиля сводятся к назначению коротких эпизодических курсов ациклических нуклеозидов. Именно поэтому проблема герпесвирусной инфекции у пациентов эстетического профиля с аллергией требует разработки клинико-иммунологических алгоритмов и иммунопатогенетически

обоснованной иммунотерапии, что позволит улучшить эффективность проводимых малоинвазивных косметических инъекционных процедур, снизить риск осложнений после проведенных вмешательств, повысить качество и удовлетворенность результатами эстетических коррекций. В связи с этим разработка таких клинико-иммунологических диагностических алгоритмов и лечебно-профилактических программ для пациентов эстетического профиля с герпесвирусной инфекцией и аллергией является весьма актуальным направлением научных и клинических исследований. 🌟

## Литература

1. <https://www.who.int/ru/news/item/11-12-2024-over-1-in-5-adults-worldwide-has-a-genital-herpes-infection-who>.
2. Wagner R.D., Fakhro A., Cox J.A., Izaddoost S.A. Etiology, prevention, and management of infectious complications of dermal fillers. *Semin. Plast. Surg.* 2016; 30 (2): 83–86.
3. Krupka-Olek M., Bożek A., Kawczyk-Krupka A. The immunological and allergen profiles of patients with atopic dermatitis or psoriasis. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (3): 367.
4. Gazzola R., Pasini L., Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet. Surg. J.* 2012; 32 (6): 770–772.
5. Croen K.D., Ostrove J.M., Dragovic L.J., et al. Latent herpes simplex virus in human trigeminal ganglia. Detection of an immediate early gene 'anti-sense' transcript by in situ hybridization. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (23): 1427–1432.
6. Theil D., Arbusow V., Derfuss T., Strupp M. Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol.* 2001; 11 (4): 408–413.
7. Egan K.P., Wu S., Wigdahl B., Jennings S.R. Immunological control of herpes simplex virus infections. *J. Neurovirol.* 2013; 19 (4): 328–345.
8. Wan J., Shin D.B., Syed M.N., et al. Risk of herpesvirus, serious and opportunistic infections in atopic dermatitis: a population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2022; 186 (4): 664–672.
9. Nguyen A.V., Soulika A.M. The dynamics of the skin's immune system. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (8): 1811.
10. Mesjasz A., Zawadzka M., Chałubiński M., Trzeciak M. Is Atopic Dermatitis only a skin disease? *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (1): 837.
11. Shirley S.N., Watson A.E., Yusuf N. Pathogenesis of inflammation in skin disease: from molecular mechanisms to pathology. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (18): 10152.
12. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2013.
13. Lagacé-Simard J., Portnoy J.D., Wainberg M.A. High levels of IgE in patients suffering from frequent recurrent herpes simplex lesions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77 (4): 582–585.
14. Urdiales-Gálvez F., Delgado N.E., Figueiredo V., et al. Preventing the complications associated with the use of dermal fillers in facial aesthetic procedures: an expert group consensus report. *Aesthet. Plast. Surg.* 2017; 41 (3): 667–677.
15. Silverman A.K., Laing K.F., Swanson N.A., Schaberg D.R. Activation of herpes simplex following dermabrasion. Report of a patient successfully treated with intravenous acyclovir and brief review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 13 (1): 103–108.
16. Gilbert S. Improving the outcome of facial resurfacing-prevention of herpes simplex virus type 1 reactivation. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001; 47 (Suppl. T1): 29–34.
17. Bernstein L.J., Kauvar A.N., Grossman M.C., Geronemus R.G. The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol. Surg.* 1997; 23 (7): 519–525.
18. Nanni C.A., Alster T.S. Complications of carbon dioxide laser resurfacing. An evaluation of 500 patients. *Dermatol. Surg.* 1998; 24 (3): 315–320.
19. Perkins S.W., Sklarew E.C. Prevention of facial herpetic infections after chemical peel and dermabrasion: new treatment strategies in the prophylaxis of patients undergoing procedures of the perioral area. *Plast. Reconstr. Surg.* 1996; 98 (3): 427–433.
20. Gold M.H. Dermabrasion in dermatology. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003; 4 (7): 467–471.
21. Brody H.J. Complications of chemical peeling. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989; 15 (9): 1010–1019.
22. Alster T.S., Nanni C.A. Famciclovir prophylaxis of herpes simplex virus reactivation after laser skin resurfacing. *Dermatol. Surg.* 1999; 25 (3): 242–246.



23. Beeson W.H., Rachel J.D. Valacyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection or infection recurrence following laser skin resurfacing. *Dermatol. Surg.* 2002; 28 (4): 331–336.
24. Wood L.D., Warner N.M., Billingsley E.M. Infectious complications of dermatologic procedures. *Dermatol. Ther.* 2011; 24 (6): 558–570.
25. Diotallevi F., Offidani A. Skin, autoimmunity and inflammation: a comprehensive exploration through scientific research. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (21): 15857.
26. El-Khalawany M., Fawzy S., Saied A., et al. Dermal filler complications: a clinicopathologic study with a spectrum of histologic reaction patterns. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015; 19 (1): 10–15.
27. Humzah D., Molina B., Salti G., et al. Intradermal injection of hybrid complexes of high- and low-molecular-weight hyaluronan: where do we stand and where are we headed in regenerative medicine? *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (6): 3216.
28. Micheels P., Porcello A., Bezzola T., et al. Clinical perspectives on the injectability of cross-linked hyaluronic acid dermal fillers: a standardized methodology for commercial product benchmarking with inter-injector assessments. *Gels.* 2024; 10 (2): 101.
29. Guo F., Xia Y., Wei Q., et al. Unveiling the hidden dangers: massive allergic dermatitis after hyaluronic acid injection. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2024; 17: 2117–2121.
30. Pellett P.E., Roizman B. *Fields Virology*. 6<sup>th</sup> ed. Volume 2. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2013. Herpesviridae; pp. 1802–1822.
31. Iaconisi G.N., Lunetti P., Gallo N., et al. Hyaluronic acid: a powerful biomolecule with wide-ranging applications—a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (12): 10296.
32. Hong G.-W., Wan J., Park Y., et al. Manufacturing process of hyaluronic acid dermal fillers. *Polymers (Basel).* 2024; 16 (19): 2739.
33. Rana H., Truong N.R., Sirimanne D.R., Cunningham A.L. Breaching the barrier: investigating initial herpes simplex viral infection and spread in human skin and mucosa. *Viruses.* 2024; 16 (11): 1790.
34. Fundarò S.P., Salti G., Malgapo D.M.H., Innocenti S. The rheology and physicochemical characteristics of hyaluronic acid fillers: their clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10518.
35. De Jong W.H., Jennen D., Keizers P.H.J., et al. Evaluation of adverse effects of resorbable hyaluronic acid fillers: determination of macrophage responses. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (13): 7275.
36. Upadhyay P.R., Seminario-Vidal L., Abe B., et al. Cytokines and epidermal lipid abnormalities in atopic dermatitis: a systematic review. *Cells.* 2023; 12 (24): 2793.
37. Zaniboni M.C., Samorano L.P., Orfali R.L., Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An. Bras. Dermatol.* 2016; 91 (4): 472–478.
38. Perelmutter L., Potvin L., Phipps P. Immunoglobulin E response during viral infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 64 (2): 127–130.
39. Huang X., Li F., Wang F. Neural regulation of innate immunity in inflammatory skin diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16 (2): 246.
40. Whitley R.J., Kimberlin D.W., Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26 (3): 541–553.

## The Role of Herpes Virus Infection and Allergies in Cosmetology Practice

Yu.A. Valko<sup>1,2</sup>, N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> LLC 'Meditsina AlfastraKhovaniye', Moscow

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba

Contact person: Yulia A. Valko, valko\_yualya@mai.ru

*The most problematic among patients of the aesthetic profile are patients with chronic herpes virus infections and allergic diseases, in particular atopic dermatitis.*

*The article considers the features of the skin immunology of patients with atopic dermatitis associated with defects in the epidermal barrier, decreased expression of antimicrobial peptides, altered innate and adaptive immunity and the pathophysiology of exacerbation of herpes virus infections against this background.*

*The review characterizes the risk factors for complications of aesthetic procedures in this group of patients.*

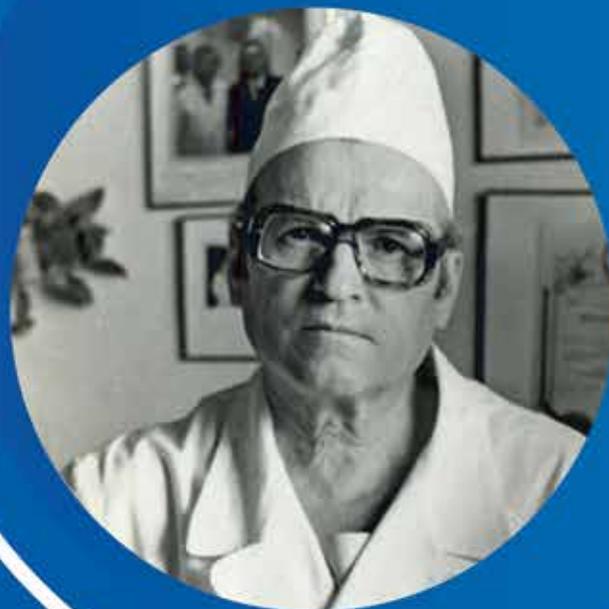
*In the context of clinical and immunological readiness of patients of the aesthetic profile for minimally invasive cosmetic procedures, it is necessary to assess infection with herpes viruses, the presence of which leads to the risk of developing infectious and allergic complications, prolongs the rehabilitation period, forms the development of psychosomatic disorders, reduces compliance with repeated visits and the effectiveness of cosmetic procedures.*

**Keywords:** herpes virus infection, atopic dermatitis, allergy, aesthetic procedures

Научно-практическая конференция  
с международным участием

# «Скобелкинские чтения. Лазерные технологии в медицине»

4 июня 2025



ФАКУЛЬТЕТ НЕПРЕРЫВНОГО  
МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8  
(Медицинский институт РУДН)

НМО



eventumc.com



здесь учатся врачи



# Новости в локальной терапии иммунозависимых дерматозов: бактериальная целлюлоза и гиалуроновая кислота. Перспективы использования

Н.М. Ивлева, Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Наталья Максимовна Ивлева, n.ivleva11@gmail.com

Для цитирования: Ивлева Н.М., Татаурщикова Н.С. Новости в локальной терапии иммунозависимых дерматозов: бактериальная целлюлоза и гиалуроновая кислота. Перспективы использования. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (13): 52–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-13-52-54

*Бактериальная целлюлоза, являясь химически чистым продуктом, способна к биodeградации и биосовместима с тканями человека. Кроме того, сегодня бактериальную целлюлозу рассматривают как носитель дополнительных активных веществ, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Бактериальную целлюлозу также рассматривают как носитель дополнительных активных веществ для получения композиционных материалов медицинского назначения. Таким дополнительным активным веществом является гиалуроновая кислота, которая представляет собой сложный углеводный полимер. Основой для применения гиалуроновой кислоты в лечении иммунозависимых дерматозов служат ее противовоспалительное, репаративное, регенерирующее и ранозаживляющее свойства. Именно поэтому особенно перспективным представляется использование этих двух компонентов в одной лекарственной форме. В статье рассматривается опыт применения комплекса гиалуроновой кислоты и бактериальной целлюлозы.*

**Ключевые слова:** бактериальная целлюлоза, гиалуроновая кислота, иммунозависимые дерматозы

## Введение

Разработка и применение новых форм бактериальных компонентов с целью оптимизации ранозаживления при проведении терапии иммунозависимых дерматозов, широкое освещение вопросов улучшения способов ранозаживления кожи являются важной и актуальной задачей [1].

Анализ клинических возможностей и перспектив научных исследований в области применения медицинских изделий на основе фиксированных комбинаций гиалуроновой кислоты (ГК) и бактериальной целлюлозы (БЦ) при врожденных и приобретенных дефектах кожи помогает детально рассмотреть направления изучения клинико-иммунологического профиля комплексных препаратов ГК и БЦ у пациентов с чувствительной кожей и неосложненной раневой поверхностью кожи.

Основным вопросом является рассмотрение особенностей ранозаживления и влияния на иммунологический воспалительный каскад комплекса высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и бактериальной целлюлозы.

## Гиалуроновая кислота

Высокомолекулярная ГК является противовоспалительным агентом. Она приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов в локусах воспаления и играет активную роль в поддержании иммунологической

толерантности, способствует индукции регуляторных Т-клеток, подавляет фагоцитарную активность моноцитов и реакцию «антиген – антитело», препятствует активации лимфоцитов [2].

Известно, что применение ГК при взрывной ране мягких тканей улучшает перфузионные характеристики микроциркуляции, положительно влияет на трофику и окислительный метаболизм скелетных мышц, сокращает сроки заживления раны [3–5].

*Гиалуроновая кислота в патогенезе воспалительных заболеваний.* ГК и ее связывающие белки регулируют экспрессию воспалительных генов, привлечение воспалительных клеток, высвобождение воспалительных цитокинов и могут ослаблять воспаление, обеспечивая защиту тканей от повреждения [6]. Однако про- или противовоспалительный потенциал ГК напрямую зависит от размера ее молекулы. В здоровых тканях ГК существует в виде высокомолекулярного соединения. В случае воспаления и повреждения тканей ГК значительно более полидисперсна и содержит полимеры различной длины. Крупные полимеры ГК служат сигналом целостности тканей и подавляют воспалительную реакцию.

Наличие волокон гиалуроновой кислоты в местах воспаления тканей может выполнять функцию противовоспалительного полимера [7].



Установлено, что низкомолекулярная ГК индуцирует активацию кератиноцитов, которые реагируют продуцированием  $\beta$ -дефензина 3. При этом индуцированная активация кератиноцитов не сопровождается воспалительной реакцией. Травматизация кожи, например во время расчесов, сама по себе может запустить распад ГК до более мелких молекул и тем самым способствовать выработке дефензинов [1].

**Иммунотерапевтические свойства гиалуроновой кислоты.** На проявление иммуностропных эффектов ГК также влияет уровень экспрессии ее рецепторов – гиалуронан-связывающих белков на мембранах различных иммунокомпетентных клеток, фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток [6].

С учетом уникальных иммунологических свойств ГК и гиалуронан-связывающих белков возможно развитие новой стратегии локальной иммуномодулирующей терапии для восстановления нормальных свойств чувствительной и сверхчувствительной кожи, а также для профилактики и лечения острых и хронических иммуноопосредованных дерматозов, профилактики фотостарения кожи.

### Бактериальная целлюлоза

Текущие исследования БЦ направлены на поиск новых способов применения и промышленного производства *Acetobacter xylinum*. Бактериальная целлюлоза может продуцироваться грамотрицательными (*Acetobacter*, *Azotobacter*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Alcaligenes*) и грамположительными (*Sarcina ventriculi*) бактериями.

Бактериальная целлюлоза обладает трехмерной нанопористой структурой, которая придает ей комплекс свойств, необходимых в медицине и биологии [8–12]. Она может изготавливаться в форме мембран, пленок, пенек, гидрогелей и гранул.

Бактериальная целлюлоза обладает почти всеми свойствами, необходимыми для раневых повязок, в том числе поддерживает влажную среду, защищает от бактериальных заражений и вторичных инфекций, не вызывает аллергических реакций [13].

Гели на основе БЦ обладают высокой удельной поверхностью, пластичностью, хорошей адсорбцией и способностью удерживать влагу и могут быть загружены достаточным количеством препаратов для усиления их местной доставки [14]. Трехмерная сетчатая структура БЦ позволяет контролировать скорость высвобождения лекарственного средства.

В многочисленных исследованиях оценивалось медицинское применение бактериальной целлюлозы, в том числе в качестве повязки на рану для лечения различных кожных заболеваний, в качестве гидрогелевого каркаса для регенерации костей, в качестве матричного материала для антибактериальных агентов и в составах для лечения рака [15].

Бактериальная целлюлоза характеризуется высокой чистотой, экстраординарной прочностью и при этом эластичностью, повышенной влагоудерживающей способностью и гидрофильностью, ультрадисперсной сетчатой архитектурой, колоссальной прочностью на растяжение,

нежели у ее растительного аналога, и прекрасной формой. Бактериальная целлюлоза устойчива к воздействию химических сред, в том числе при высоких температурах.

Полученные с помощью *Acetobacter xylinum* пленки БЦ нашли различное применение в медицине. Так, при смазывании физраствором пленка БЦ приобретает свойства искусственной кожи, схожие со свойствами человеческой кожи: прозрачность, эластичность и плотность [16]. Способность БЦ удерживать значительные объемы влаги обеспечивает необходимый уровень влажности в месте поражения кожи, что имеет решающее значение для процесса заживления. Одновременно с этим благодаря высокой сорбционной способности пленка БЦ удаляет экссудат с раневой поверхности.

Бактериальная целлюлоза используется для регенерации кожи при лечении трофических язв и незаживающих ран [17].

Проведены исследования, показавшие хорошую клиническую эффективность обработки традиционных перевязочных средств БЦ.

В дополнение к известному свойству отводить экссудат из раны БЦ позволяет абсорбировать жидкие лекарственные формы и доставлять их к месту повреждения [14]. Многие исследователи рассчитывают применять пленки БЦ как универсальное покрытие при разных видах травм. В будущем гель-пленка БЦ может быть использована как матрица-носитель для различных лекарственных средств наряду с существующими трансдермальными терапевтическими системами.

### Комбинированная пленка

С учетом описанных выше свойств ГК и возможности БЦ выступать в роли носителя лекарственных средств комбинирование БЦ и ГК представляется перспективным направлением совершенствования методов терапии иммунозависимых дерматозов [18].

Области возможного применения комбинированной пленки, состоящей из бактериальной целлюлозы, связанной с гиалуроновой кислотой, следующие:

- хирургия: лечение чистых и гнойных ран, длительно не заживающих ран, трофических язв, ожогов;
- дерматология: атопический дерматит, восстановление «сухой кожи», восстановление и увлажнение чувствительной кожи, лечение обострений атопического дерматита, лечение микротрещин, небольших ран (небольшие пластыри, замещающие бактерицидные аналоги);
- регенеративная медицина: ГК участвует в процессах регенерации;
- использование ГК с БЦ как носителя иммуностропных субстанций и/или антисептиков, антибактериальных препаратов в лечении поверхностных рецидивирующих гнойных процессов на коже, гнойных ран, инфицированных, длительно не заживающих ран.

Опыт применения медицинских изделий, содержащих ГК и БЦ, свидетельствует об улучшении результатов послеоперационного периода, в том числе об улучшении заживления послеоперационных ран и рубцовых деформаций.



## Выводы

Создание и применение препаратов на основе ГК различной молекулярной массы в комбинации с БЦ является перспективным направлением, так как позволяет

реализовать стратегии локальной иммуномодулирующей терапии поврежденной кожи, в том числе в рамках купирования обострений иммунозависимых дерматозов. 🌟

## Литература

- Sumikawa Y, Asada H, Hoshino K, et al. Induction of beta-defensin 3 in keratinocytes stimulated by bacterial lipopeptides through toll-like receptor 2. *Microbes Infect.* 2006; 8 (6): 1513–1521.
- Шперлинг И.А., Семакин Р.В., Шулепов А.В. и др. Изменения микроциркуляции и метаболической активности в мягких тканях после локального применения гиалуроновой кислоты в разных режимах при экспериментальной взрывной травме. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022; 1: 90–97.
- Alkabl J. Recent advances in the development of chitosan/hyaluronic acid-based hybrid materials for skin protection, regeneration, and healing: a review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2024; 279 (Pt. 3): 135357.
- Graça M.F.P., Miguel S.P., Cabral C.S.D., Correia I.J. Hyaluronic acid-based wound dressings: a review. *Carbohydr. Polym.* 2020; 241: 116364.
- Cortes H., Caballero-Florán I.H., Mendoza-Muñoz N., et al. Hyaluronic acid in wound dressings. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2020; 66 (4): 191–198.
- Михайлова Н.П., Кочурова И.В., Базарный В.В. Иммунотропные эффекты гиалуроновой кислоты в дерматологии. *Мезотерапия.* 2012; 17 (1): 30–36.
- Black K.E., Collins S.L., Hagan R.S., et al. Hyaluronan fragments induce IFN $\beta$  via a novel TLR4-TRIF-TBK1-IRF3-dependent pathway. *J. Inflamm. (Lond).* 2013; 10 (1): 23.
- Кабак В.А., Бычичко Д.Ю., Лемперт А.Р. и др. Гемостатическое покрытие на основе модифицированной бактериальной целлюлозы: структура и свойства. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022; 64 (1): 94–104.
- Зиновьев Е.В., Лукьянов С.А., Цыган В.Н. и др. Оценка эффективности раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы с фукоиданом при ожогах кожи. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2019; 21 (1): 148–152.
- Тимченко Е.В., Тимченко П.Е., Алехин М.С. и др. Оценка состава биоматериалов на основе бактериальной целлюлозы с добавлением клотримазола с помощью оптических методов. *Лазеры. Измерения. Информация.* 2024; 4 (2): 33–39.
- Cavalcanti L.M., Pinto F.C.M., Oliveira G.M., et al. Efficacy of bacterial cellulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and controlled trial. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2017; 44 (1): 72–80.
- Da Silva J.G.M., de Melo I.M.F., Alves E.R., et al. Melatonin associated with bacterial cellulose-based hydrogel improves healing of skin wounds in diabetic rats. *Acta Cir. Bras.* 2024; 39: e399024.
- Ahmeda J., Gultekinoglu M., Edirisinghe M. Bacterial cellulose micro-nano fibres for wound healing applications. *Biotechnol. Adv.* 2020; 41: 107549.
- Mohammadi S., Jabbari F., Babaeipour V. Bacterial cellulose-based composites as vehicles for dermal and transdermal drug delivery: a review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023; 242 (Pt. 3): 124955.
- Tan L., Wu S., Liu L., et al. Bacterial cellulose based gel of glycyrrhizic acid gel for atopic dermatitis: design, optimization, in vitro and in vivo investigation. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025; 286: 138425.
- Moradpoor H., Mohammadi H., Safaei M., et al. Recent advances on bacterial cellulose-based wound management: promises and challenges. *Int. J. Polymer Sci.* 2022; 2022 (1): 121473.
- Wahid F., Zhao X.-J., Zhao X.-Q., et al. Fabrication of bacterial cellulose-based dressings for promoting infected wound healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2021; 13 (28): 32716–32728.
- Volova T.G., Prudnikova S.V., Kiselev E.G., et al. Bacterial cellulose (BC) and BC composites: production and properties. *Nanomaterials (Basel).* 2022; 12 (2): 192.

## Novelties in Topical Therapy of Immune-Related Dermatoses: Bacterial Cellulose and Hyaluronic Acid. Prospects for Use

N.M. Ivleva, N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof.

*Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba*

Contact person: Natalia M. Ivleva, n.ivleva11@gmail.com

*Being a chemically pure product, bacterial cellulose is biodegradable and biocompatible to human tissues. In addition, bacterial cellulose is now considered a carrier of additional active substances, including those with immunomodulatory properties. Bacterial cellulose is also considered a carrier of additional active substances for obtaining composite materials for medical purposes. An example of such an additional active substance is hyaluronic acid, which is a complex carbohydrate polymer. The basis for hyaluronic acid application in treating immune-related dermatoses is its anti-inflammatory, reparative, regenerating, wound-healing properties. Therefore, it is especially promising to use these two components in one dosage form. The article overviews the experience of combining hyaluronic acid and bacterial cellulose.*

**Keywords:** bacterial cellulose, hyaluronic acid, immune-related dermatoses



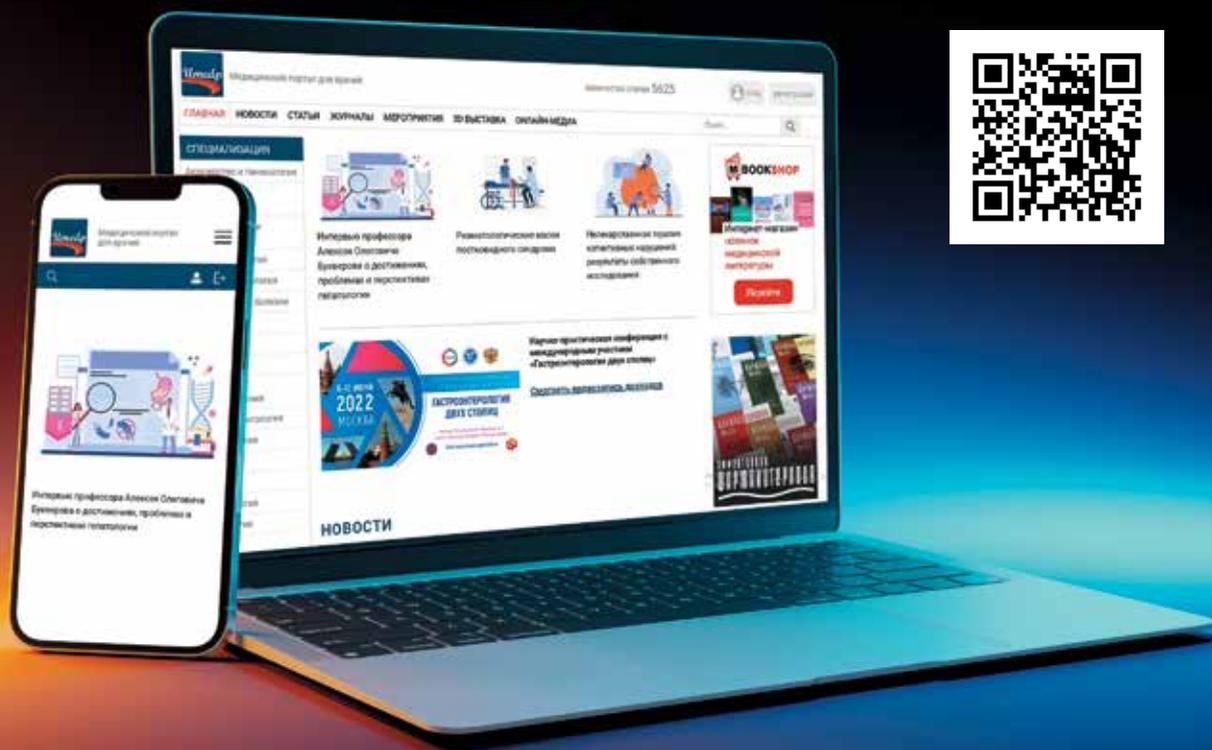
# Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



## Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

## Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

