



---

# Аллергология и иммунология

Том 19 № 4  
2018

**Редакционная коллегия**

**Главный редактор      Р.И. СЕПИАШВИЛИ**

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

---

*Москва*

*Издательство «Медицина – Здоровье»*

---

# Аллергология и иммунология

*Официальный орган Союза аллергологов и иммунологов СНГ*

Том 19 № 4  
2018

Volume 19 Number 4  
2018

## Allergology and Immunology

*Official Journal of the CIS Society of Allergology and Immunology*

---

---

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

---

---

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

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

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

### Адрес редакции

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

© 2018 Российская академия наук  
© 2018 Всемирная организация по иммунопатологии  
© 2018 Союз аллергологов и иммунологов СНГ  
© 2018 Издательство «Медицина–Здоровье»

# Аллергология и иммунология

Том 19 № 4  
2018

Статьи и обзоры		Full Papers and Reviews
<b>Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина, Б.А. Молотиллов, Н.И. Баранова, В.А. Типикин</b> <i>Модель типа воспаления дыхательных путей с учетом основных маркеров у больных хронической обструктивной болезнью легких</i>	181	<b>E.M. Kostina, E.Yu. Trushkina, B.A. Molotilov, N.I. Baranova, V.A. Tipikin</b> <i>A model of the airways inflammation type based on the leading markers in COPD patients</i>
<b>Р.И. Сепиашвили, Т.Н. Валишвили, М.В. Чихладзе, С.Л. Гамкредидзе</b> <i>Состояние функции внешнего дыхания у курящих студентов-медиков на основе оценки спирометрических показателей</i>	187	<b>R. Sepiashvili, T. Valishvili, M. Chikhladze, S. Gamkrelidze</b> <i>Estimation of parameters of external respiration in smoking students</i>
<b>Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, М.А. Самотруева, А.М. Симонян, А.В. Кокуев</b> <i>Клинико-диагностическая и прогностическая значимость уровня интерлейкина-22 у детей с атопическим дерматитом и патологией поджелудочной железы</i>	190	<b>L.R. Pakhnova<sup>1,2</sup>, O.A. Bashkina<sup>1</sup>, M.A. Samotrueva<sup>1</sup>, A.M. Simonyan<sup>2</sup>, A.V. Kokuev<sup>2</sup></b> <i>Clinical, diagnostic and prognostic significance of interleukin-22 level in children with atopic dermatitis and pancreatitis</i>
<b>Ц.И. Цискаришвили, А.Г. Кацитадзе, Н.В. Цискаришвили, Н.И. Цискаришвили</b> <i>Оценка эффективности фототерапии и импульсных токов в лечении кожного зуда</i>	194	<b>Ts.I. Tsiskarishvili, A.G. Katsitadze, N.V. Tsiskarishvili, N.I. Tsiskarishvil</b> <i>Evaluation of efficiency of phototherapy and impulse currents in treatment of skin pruritus</i>
<b>О.А. Митковская</b> <i>Результативность применения антигистаминных препаратов для лечения ОРВИ и гриппа у взрослых</i>	198	<b>O.M. Mitkovskaya</b> <i>Effectiveness of antihistamines for the treatment of ARVI and influenza in adults</i>
<b>А.А. Эюбова, Г.Г. Кабулов, Г.И. Джабраилова</b> <i>Роль селена в патогенезе аутоиммунного тиреоидита у детей</i>	202	<b>A.A. Eyyubova, H.H. Gabulov, G.I. Jabrayilova</b> <i>The role of selenium in pathogenesis of autoimmune thyroiditis in children</i>
<b>И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Н.А. Хайлов, Д.П. Огурцов, Е.В. Пономарева, С.И. Гаврилова, Н.А. Дидковский</b> <i>Адаптивный иммунитет, системное воспаление и уровень основных цитокинов у пациентов с болезнью Альцгеймера различных стадий и мягким когнитивным снижением амнестического типа</i>	206	<b>I.K. Malashenkova, S.A. Krynskiy, N.A. Hailov, D.P. Ogurtsov, E.V. Ponomareva, S.I. Gavrilova, N.A. Didkovsky</b> <i>Adaptive immunity, systemic inflammation and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease of different severity and with amnesic mild cognitive impairment</i>
<b>Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, Д.П. Огурцов, С.А. Крынский, Л.А. Бабаева</b> <i>Нейроиммунные механизмы алкоголизма</i>	215	<b>N.A. Didkovsky, I.K. Malashenkova, D.P. Ogurtsov, S.A. Krynskiy, L.A. Babaeva</b> <i>Neuroimmune mechanisms of alcoholism</i>
<b>Л.М. Балашова, Ю.Д. Кузнецова, Л.С. Коробова, Е.П. Кантаржи, В.Е. Мухин, Е.А. Черкашина, С.Н. Быковская</b> <i>Состояние клеточного иммунитета при ретинопатии недоношенных с различными стадиями заболевания</i>	222	<b>L.M. Balashova, Yu.D. Kuznetsova, L.S. Korobova, E.P. Kantarjy, V.E. Muhin, E.A. Cherkashina, S.N. Bykovskaya</b> <i>The state of cellular immunity in retinopathy of prematurity with different stages of the disease</i>
<b>Правила для авторы</b>	180	<b>Author's Instructions</b>
<b>Объявление об отзыве статьи из научно-периодического журнала Аллергология и иммунология</b>	214	<b>Announcement on the retraction of the articles of scientific and periodic journal Allergology and Immunology</b>

## Правила для авторов

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

### Виды публикаций и их объем

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

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

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

### Оформление рукописей

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

На *первой странице* необходимо указать:

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

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

Оригинальные статьи должны содержать:

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

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

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

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

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

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

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

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

### СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

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

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

### КНИГИ

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

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

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

Бумажный и компьютерный варианты рукописи должны быть абсолютно идентичны.

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

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

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

### Рецензирование и принятие статей к публикации

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

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

## МОДЕЛЬ ТИПА ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ С УЧЕТОМ ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина, Б.А. Молотил, Н.И. Баранова, В.А. Типикин*

Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное заболевание с развитием нейтрофильного и эозинофильного фенотипов, следовательно, разным ответом на терапию. В настоящее время обсуждается вопрос о назначении ингаляционных глюкокортикостероидов при ХОБЛ. Целью нашего исследования было разработать модель типа воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ и предложить алгоритм диагностики с учетом ведущих маркеров воспаления. Пациенты были распределены на три группы: I группа – больные с ХОБЛ (n=50), II группа (группа сравнения) – больные с аллергической формой бронхиальной астмы (n=47), III группа – контрольная (n=17). Эозинофильный тип воспаления диагностирован у 10% пациентов с ХОБЛ по совокупности анализа основных маркеров (эозинофилов, нейтрофилов в крови и индуцированной мокроте, эозинофильного катионного белка и нейтрофильной эластазы в сыворотке крови). С помощью многофакторного анализа предложена модель диагностики типа воспаления, позволяющая уточнить диагноз и оптимизировать терапию.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы, воспаление.

**Адрес для корреспонденции:** Профессор Е.М. Костина  
Кафедра аллергологии и иммунологии  
Пензенский институт усовершенствования врачей  
440060 Пенза, ул. Стасова, дом 8А  
E-mail: elmihkostina@yandex.ru

УДК 616.24-007.63

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является прогрессирующим обструктивным заболеванием бронхолегочной системы. Актуальность проблемы обусловлена социально-экономической составляющей. Данная патология значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к потере трудоспособности и инвалидизации больных трудоспособного возраста [10].

В современном аспекте ХОБЛ представляет собой гетерогенное заболевание с развитием различных фенотипов, в основе которых лежат патогенетические механизмы, приводящие к формированию различных типов воспаления респираторного тракта, следовательно, разным ответом на проводимую терапию [4].

В настоящее время обсуждается вопрос применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у больных ХОБЛ [1]. Показано улучшение клинических показателей и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения ИГКС [5, 17–18]. Многие авторы отмечают значимый эффект глюкокортикостероидов при эозинофильном фенотипе ХОБЛ и рекомендуют ориентироваться на количество эозинофилов крови у больных с данной патологией при назначении стероидов [16]. Следовательно, определение типа воспаления дыхательных путей имеет важное значение для практического врача и непосредственно определяет эффективность лечения пациентов с ХОБЛ.

Известно, что при ХОБЛ воспаление дыхательных путей в первую очередь опосредовано увеличением количества нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов, их активацией и повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-8), образуя таким образом нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей [2, 6]. Наиболее значимыми маркерами нейтрофильного типа воспаления являются нейтрофилы (абсолютное количество в крови и мокроте) и нейтрофильная эластаза (НЭ).

НЭ синтезируется нейтрофилами и способна разрушать внеклеточный матрикс эластана, коллагена, протеогликана вследствие своих протеолитических свойств. НЭ способствует разрушению механически важных структур слизистой оболочки, таких как коллаген и фибронектин, а также белков мембраны бактерий [3], тем самым данный фермент может играть ключевую роль в ремоделировании ткани [13]. Ремоделирование бронхиального дерева способствует необратимой или частично обратимой обструкции, что характерно для больных ХОБЛ.

Эозинофильный тип воспаления дыхательных путей определяется эозинофильной клеточной инфильтрацией, активацией эозинофилов в очаге воспаления и выбросом из них белков, в частности эозинофильного катионного протеина (ЕСР) [12].

Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина, Б.А. Молотилов, Н.И. Баранова, В.А. Типикин

По данным литературы, больные ХОБЛ с эозинофильным типом воспаления составляют в среднем до 34–38% [14, 15]. Имеющиеся работы по изучению эозинофильного фенотипа ХОБЛ противоречивы и малочисленны. ЕСР сыворотки крови может отражать степень эозинофильной активации, что служит пусковым фактором развития воспаления респираторного тракта [11]. Классическим примером эозинофильного воспаления является аллергическая форма бронхиальной астмы (АБА) [9]. Но также отмечено увеличение эозинофилов и активация ЕСР в сыворотке крови у больных ХОБЛ [7–8, 19]. Эозинофильный тип воспаления респираторного тракта приводит к формированию другого фенотипа ХОБЛ, отличного от нейтрофильного клиническими проявлениями, патогенетическими механизмами и эффективностью противовоспалительной и бронхолитической терапии. При определении эозинофильного типа воспаления бронхообструктивных заболеваний клиницисты ориентируются на количество эозинофилов в крови и мокроте пациентов; на наш взгляд, добавление анализа по оценке ЭСР может служить дополнительным критерием, позволяющим более точно диагностировать данный тип воспаления. Таким образом, воспаление дыхательных путей является центральным патогенетическим звеном, которое определяет фенотип ХОБЛ, клиническое течение и эффективность терапии.

Цель исследования: разработать модель типа воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ и предложить алгоритм диагностики с учетом ведущих маркеров воспаления.

## Материалы и методы исследования

На базе ГБУЗ «Клиническая больница № 4» Пензы, в отделении пульмонологии, и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующая ЦНИЛ – доцент, д.б.н. Н.И. Баранова) обследованы 114 человек

Все обследованные лица были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести течения заболеваний. Диагнозы бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ установлены в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и согласительными документами GINA 2014 и GOLD 2014.

Критерии включения в исследование: больные с АБА средней и тяжелой степени тяжести, больные с диагнозом ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения, вне обострения, возраст больных от 40 до 65 лет; получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Критерии исключения: неаллергическая форма БА, легкая и крайне тяжелая степень тяжести ХОБЛ, постоянный прием пероральных глюкокортикостероидов, психические заболевания, туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе, тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы, тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания, беременность и период лактации, нежелание участвовать в исследовании.

Больные были разделены на две группы. I группу (n=50) составили больные с ХОБЛ, II группу (n=47) – больные с АБА. Данная группа взята как группа сравнения классического эозинофильного типа воспаления дыхательных путей. Диагноз АБА поставлен на основании отягощенного аллергологического анамнеза, подтвержденного положительными результатами специфических IgE-антител к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам. Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с изучаемыми группами.

Общее клиническое обследование включало: клинический осмотр пациентов, сбор анамнеза, оценку тяжести течения заболевания, общий анализ крови с подсчетом количества эозинофилов в процентном содержании (%) и в абсолютных цифрах ( $10^9/л$ ), количества нейтрофилов в процентном содержании (%) и в абсолютных цифрах ( $10^9/л$ ). Исследование общего анализа индуцированной мокроты (ИМ) проводилось путем приготовления нативного препарата мокроты с последующей окраской по Романовскому–Гимзе с подсчетом эозинофилов и нейтрофилов в процентном содержании. Проведено спирометрическое исследование и постбронходилатационный тест с определением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>, л, %), индекса Тиффно (ИТ, %) для установки диагноза ХОБЛ. Используются опросники Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) и модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета оценки одышки (mMRC).

Исследование уровня ЕСР в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи тест-системы “Human Eosinophil Cationic Protein Elisa Kit” (Aviscera Bioscience, США). Полученные оптические плотности измеряли на иммуноферментном анализаторе “Stat Fax” 3200. Концентрацию выражали в нг/мл.

Уровень НЭ в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем для ИФА “Human PMN-Elastase Platinum ELISA” (eBioscience, Австрия). Оптические плотности измеряли на иммуноферментном анализаторе “Stat Fax” 3200. Концентрацию выражали в нг/мл.

Протокол клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом ПИУВ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 108 от 19.11.2014).

Подана заявка на изобретение «Способ дифференциальной диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких» (принята к рассмотрению по существу, № 2017137570/15 от 26.10.2017).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6,0” на персональном компьютере. При сравнении групп между собой использовали критерий Манна–Уитни. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей (P<sub>25%</sub>; P<sub>75%</sub>). Исследование взаимосвязи между изучаемыми показателями проводилось с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции (r). Для построения модели проведен многофакторный анализ. Результаты считались статистически значимыми при p<0,05.

Таблица 1

**Маркеры типов воспаления дыхательных путей у больных с ХОБЛ**

Показатель		ХОБЛ (n=50) Me / [P <sub>25%</sub> ; P <sub>75%</sub> ]	АБА (n=47) Me / [P <sub>25%</sub> ; P <sub>75%</sub> ]	Контрольная группа (n=17) Me / [P <sub>25%</sub> ; P <sub>75%</sub> ]
Эозинофилы крови	абс. (10 <sup>9</sup> /л)	0,05** / [0,01-0,17]	0,20* / [0,12-0,33]	0,01 / [0,01-0,06]
	(%)	1,00** / [0,00-1,06]	3,00* / [1,00-4,00]	0,50 / [0,00-1,00]
Эозинофилы индуцированной мокроты (%)		1,00** / [0,00-2,00]	10,00* / [7,00-13,00]	0,00 / [0,00-1,00]
ЕСР (нг/мл)		10,41** / [9,06-18,98]	21,30* / [20,20-22,60]	9,25 / [8,46-22,10]
Нейтрофилы крови	абс. (10 <sup>9</sup> /л)	7,30*,** / [5,70-8,40]	3,96 / [3,13-5,40]	3,92 / [2,88-4,20] /
	(%)	72,00*,** / [64,00-75,00]	56,00 / [49,00-62,00]	54,00 / [48,00-58,50]
Нейтрофилы индуцированной мокроты (%)		78,00*,** / [72,00-82,00]	62,00 / [57,00-64,00]	61,00 / [57,50-63,50]
НЭ (нг/мл)		175,00*,** / [140,00-320,00]	70,00 / [50,00-110,00]	80,00 / [60,00-120,00]

**Примечание:** \*статистически значимое различие показателей между группами больных ХОБЛ, АБА и здоровыми донорами (Mann-Whitney тест, p<0,05); \*\*статистически значимое различие показателей между группами больных АБА и ХОБЛ (Mann-Whitney тест, p<0,05).

**Результаты и обсуждение**

Нами проведен сравнительный анализ изучаемых параметров у больных ХОБЛ в сравнении со значениями, полученными у пациентов с АБА и здоровыми донорами (табл. 1).

Отмечено значимое различие в содержании нейтрофилов как в сыворотке крови, так и в ИМ у больных ХОБЛ в сравнении со значениями у пациентов с АБА (p<0,05). Уровень НЭ крови был в 2,5 раза выше у больных ХОБЛ по сравнению с полученными значениями у пациентов АБА (p<0,05). НЭ определяет функциональную активность нейтрофилов и является ведущим маркером нейтрофильного типа воспаления. Полученные данные подтверждают преобладание нейтрофильного типа воспаления при ХОБЛ.

Однако при проведении частотного анализа было отмечено, что у части больных с диагнозом ХОБЛ наблюдалось повышение числа эозинофилов наряду с повышенными значениями нейтрофилов или без таковых. Эозинофилия в крови (количество эозинофилов более 300 кл/1 мл) выявлена у 7 (14%) больных ХОБЛ. При цитологическом исследовании ИМ повышенный уровень эозинофилов более 3% установлен у 8 (16%) пациентов ХОБЛ. У 5 (10%) больных было выявлено повышение уровня ЕСР от 6,88 до 24,20 нг/мл. Уровень ЕСР отражает активность эозинофилов и их участие в воспалении при изучаемой патологии. Являясь продуктом эозинофилов, ЕСР считается важным маркером эозинофильного типа воспаления дыхательных путей. В соответствии с полученными данными, у 5 (10%) пациентов выставлен диагноз эозинофильного фенотипа ХОБЛ. Однако в целом значения ЕСР у больных ХОБЛ составили 10,41 нг/мл, что в 2 раза меньше, чем у пациентов с АБА (p<0,05).

По данным литературы, для дифференциации типов воспаления дыхательных путей акцент делается на процентном содержании эозинофилов в мокроте и абсолютном количестве эозинофилов в крови. Однако, как мы видим в реальной клинической практике, данные показатели могут не полностью отражать тип воспали-

ния, меняться под влиянием различных факторов (активности воспалительного процесса, терапии стероидами) и значительно различаться друг с другом. Так, при повышенном содержании эозинофилов в мокроте их количество в крови в абсолютных значениях может быть нормальным. Применение дополнительных маркеров, таких как ЕСР и НЭ, позволяет более точно поставить диагноз предполагаемого типа воспаления, но и эти медиаторы могут иметь нормальное значение даже при повышенных показателях как эозинофилов, так и нейтрофилов в абсолютных значениях или процентах. Перед практическими врачами стоит сложная задача: как определить тип воспаления у пациентов с ХОБЛ? Оптимальным решением в данной ситуации может быть комплексный учет всех параметров в предложенной формуле (модели), в которой клиницист мог бы достаточно легко получить решение данного вопроса и определиться с выбором терапии. В связи с этим нами был проведен корреляционный и многофакторный анализ взаимосвязи изучаемых параметров.

По результатам многофакторного анализа наиболее значимыми показателями оказались количество нейтрофилов в абсолютных цифрах, содержание эозинофилов ИМ в процентном количестве, уровень ЕСР и НЭ в крови. На основании этих значимых маркеров воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ была разработана модель, дающая возможность дифференцировать воспаление дыхательных путей на нейтрофильный и эозинофильный тип. Построение модели осуществлялось методом пошагового регрессионного анализа. Теоретически влияние на построенную модель могут оказывать основные факторы и второстепенные (изменяющие ее ценность). В связи с этим пошагово проведен регрессионный анализ и установлено, что вклад основных факторов, включенных в модель, составляет 66,6% от общей суммы квадратичных отклонений параметра Y (тип воспаления), а 33,4% вносят неучтенные (случайные) факторы, это свидетельствует об информационной способности модели. С уровнем значимости p<0,0000 модель можно считать значимой и достоверной.

Таблица 2

Степень влияния факторов на критерий риска

Фактор	ВЕТА	Степень влияния $K_j$ , %
Эозинофилы ИМ (%)	0,077693	17,55457869
Нейтрофилы крови в абсолютном значении ( $10^9/л$ )	0,071349	16,12116452
ЕСР (нг/мл)	0,072655	16,41625262
НЭ (нг/мл)	0,072875	16,46596118

Тип воспаления дыхательных путей обозначили  $y$ ,  $x_1$  – содержание эозинофилов в индуцированной мокроте (%),  $x_2$  – количество нейтрофилов в крови ( $10^9/л$ ),  $x_3$  – количество ЕСР в крови (нг/мл),  $x_4$  – количество НЭ в крови (нг/мл). Модель для дифференциальной диагностики типов воспаления дыхательных путей при ХОБЛ можно представить следующим образом:

$$y = 0,0206 \times x_1 - 0,0583 \times x_2 + 0,0205 \times x_3 - 0,0011 \times x_4 + 0,582$$

Знаки коэффициентов модели отражают прямую (коэффициенты со знаком «+») и обратную (коэффициенты со знаком «-») связь типа воспаления дыхательных путей с независимыми факторами. Исходно задано значение 0 – нейтрофильный тип воспаления, 1 – эозинофильный тип воспаления.

Степень влияния независимых факторов на критерий принадлежности пациентов к нейтрофильному или эозинофильному типу воспаления дыхательных путей рассчитывался, исходя из величины стандартизованных коэффициентов регрессии ВЕТА (табл. 2) с помощью формулы:

$$K_j = \frac{100 \times \text{ВЕТА}_j}{\sum_j |\text{ВЕТА}_j|} \times R^2, \text{ в \%}$$

Таким образом, наибольшее влияние на критерий принадлежности к нейтрофильному или эозинофильному типу воспаления дыхательных путей оказывает фактор эозинофилов ИМ (17,6%), чуть меньше НЭ (16,5%), ЕСР (16,4%) и нейтрофилы крови в абсолютном содержании (16,1%).

Полученная модель дифференциации типа воспаления респираторного тракта у больных ХОБЛ позволяет путем подстановки в формулу значений показателей эозинофилов ИМ (%), нейтрофилов крови в абсолютном содержании ( $10^9/л$ ), ЕСР и НЭ получить критерий принадлежности к нейтрофильному или эозинофильному типам воспаления.

При значении:  $y=0-0,4$  – это нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ;  $y=0,6$  и выше – это эозинофильный тип воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ. В диапазоне от 0,41 до 0,59 возможно сочетание двух типов воспаления, при этом вопрос о диагнозе нужно решать индивидуально.

Предложенная модель повышает точность диагноза типа воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ, что позволяет персонализировано подходить к терапии ИГКС.

Клинические примеры

**Пример 1.** Больной С., 49 лет, жалобы на затрудненное дыхание, хрипы, свисты и ощущение заложенности в грудной клетке, одышка при незначительной физической нагрузке, приступообразный кашель в течение суток.

Из анамнеза: длительный стаж курения, индекс курящего 20 пачка/лет, работает каменщиком. Часто переохлаждается. Обострения в межсезонье. Аллергологический анамнез не отягощенный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожа нормальной окраски, лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка эмфизематозная. При перкуссии грудной клетки коробочный звук. При аускультации дыхание ослабленное везикулярное, выслушиваются единичные сухие хрипы. ЧДД 18/мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 78/мин. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Постбронходилатационный тест: ОФВ<sub>1</sub> – 1,03 л, 52%, ИТ – 64%. Результаты опросника: САТ 13, mMRC 2

Диагноз: ХОБЛ среднетяжелое течение, выраженные клинические симптомы, низкий риск обострения (группа В).

Проведено обследование больному по предлагаемому способу, в результате которого получены следующие показатели: содержание эозинофилов в ИМ – 14%, количество нейтрофилов в крови –  $6,09 \times 10^9/л$ , количество ЕСР в крови – 25,49 нг/мл, количество НЭ в крови – 70 нг/мл.

$$y = 0,0206 \times 14 - 0,0583 \times 6,09 + 0,0205 \times 25,49 - 0,0011 \times 70 + 0,582 = 0,96$$

Выявлен эозинофильный тип воспаления дыхательных путей у больного с хронической обструктивной болезнью легких. Диагностирован эозинофильный фенотип ХОБЛ. К бронхолитической терапии добавлены ИГКС.

**Пример 2.** Больная В., 57 лет, жалобы на приступообразный кашель с трудноотделяемой мокротой, затрудненное дыхание, ощущение заложенности в грудной клетке, одышка при физической нагрузке.

Из анамнеза: длительный стаж курения, индекс курящего 80 пачка/лет, работала лаборанткой в фармацевтическом цехе. Хроническим бронхитом страдает много лет, обострения в межсезонье. Аллергологический анамнез не отягощенный.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы нормальной окраски, лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка эмфизематозная. При перкуссии грудной клетки коробочный звук. При аускультации дыхание ослабленное везикулярное, разнотональные сухие хрипы выслушиваются по всем легочным полям., ЧД 19/мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 78/мин. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Постбронходилатационный тест: ОФВ<sub>1</sub> – 0,71 л, 41%, ИТ – 53%. Результаты опросника: САТ 12, mMRC 2. Диагноз: Хроническая обструктивная болезнь легких, среднетяжелое течение,

выраженные клинические симптомы, высокий риск обострения (группа В).

Проведено обследование больной по предлагаемому способу, в результате получены следующие показатели: содержание эозинофилов в ИМ – 1%, количество нейтрофилов в крови –  $8,23 \times 10^9/\text{л}$ , количество ECP в крови – 9,68 нг/мл, количество НЭ в крови – 250 нг/мл.

$$y = 0,0206 \times 1 - 0,0583 \times 8,23 + 0,0205 \times 9,68 - 0,0011 \times 250 + 0,582 = 0,04$$

Выявлен нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей у больной ХОБЛ.

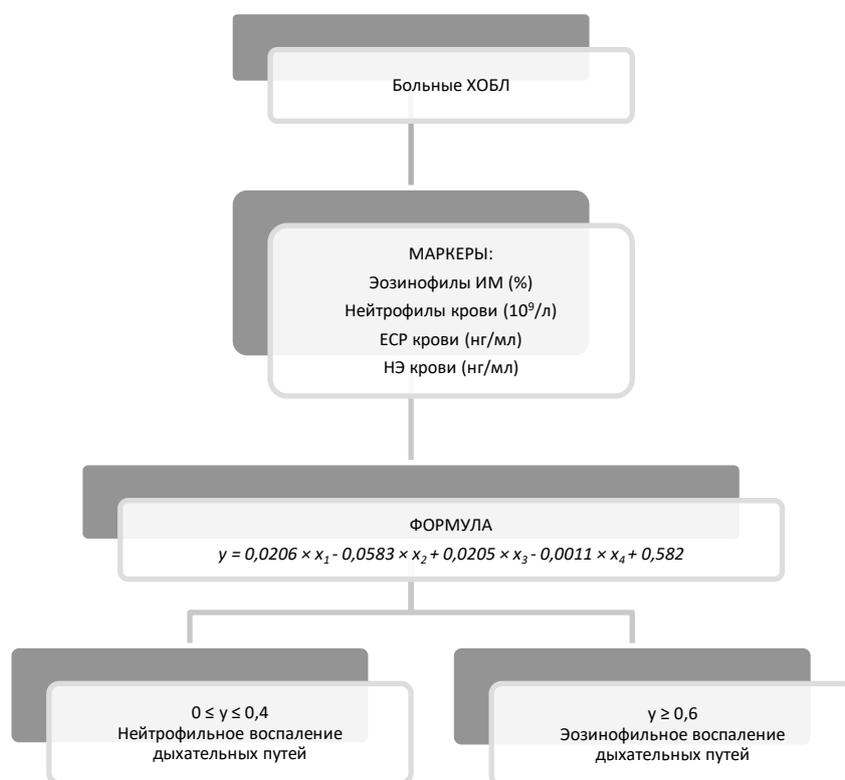


Рис. 1. Алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ.

На основании построенной математической модели, мы предлагаем алгоритм для диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ (рис. 1).

### Заключение

Значимыми маркерами эозинофильного типа воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ являются содержание эозинофилов в ИМ, количество ЕСР в кро-

ви, а нейтрофильного типа воспаления – количество нейтрофилов в крови и НЭ в крови.

Предложенная модель для определения типов воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ является обоснованной, современной и удобной для применения в клинической практике.

Разработанный алгоритм диагностики типов воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ может применяться в практике врача, что позволит дифференцированно подойти к оптимальной терапии.

### Литература

1. Визель И.Ю., Визель А.А., Амиров Н.Б. Ретроспективный анализ эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Практическая медицина*. 2016. № 3 (95). С. 29–32.
2. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммуннокоррекции // *Вестник ВГМУ*. 2014. Том 13. № 4. С. 102–109.

3. Bardoel B.W., Kenny E.F., Sollberger G. et al. The balancing act of neutrophils // *Cell. Host. Microbe*. 2014. Vol. 15. # 5. P. 526–536.
4. Barrecheguren, M., Miravittles M. COPD heterogeneity: implications for management // *Multidiscip Respir. Med*. 2016. Vol. 11. P. 14.
5. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J*. 2003. Vol. 22. P. 912–919.
6. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J. Suppl*. 2001. 50s-59s.
7. Fiorini, G., Crespi S., Rinaldi M. et al. ECP and MPO are increased during exacerbations of chronic bronchitis with airway obstruction // *Biomed Pharmacother*. 2000. Vol. 54. # 4. P. 640–646.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated 2014 // <http://www.ginasthma.org>
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention (GOLD). National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated 2014 // <http://www.goldcopd.org>
10. Guo C.L., Sun X.M., Wang X.W. et al. Serum Eosinophil Cationic Protein Is a Useful Marker for Assessing the Efficacy of Inhaled Corticosteroid Therapy in Children with Bronchial Asthma // *Tohoku J. Exp. Med*. 2017. Vol. 242. # 4. P. 263–271.
11. Holgate S.T., Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma // *Nat. Rev. Immunol*. 2008. Vol. 38. P. 1847–1857.
12. Kupczyk M., Wenzel S. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? // *J. Internal Medicine*. 2012. Vol. 272. # 2. P. 121–132.
13. Leigh R., Pizzichini M.M., Morris M.M. et al. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment // *Eur. Respir. J*. 2006. Vol. 27. # 5. P. 964–971.
14. McDonald V.M., Higgins I., Wood L.G. et al. Multidimensional assessment and tailored interventions for COPD: respiratory utopia or common sense? // *Thorax*. 2013. Vol. 68. # 7. P. 691–694.
15. Miravittles M., Cosio B.G., Arnedillo A. et al. A proposal for the withdrawal of inhaled corticosteroids in the clinical practice of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir Res*. 2017. Vol. 18. # 1. P. 198
16. O'Donnell D.E., Sciruba F., Celli B. et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD // *Chest*. 2006. Vol. 130. P. 647–656.
17. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J*. 2003. Vol. 21. P. 74–81
18. Yang Q.F., Lu T.T., Shu C.M. Eosinophilic biomarkers for detection of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with or without pulmonary embolism // *Exp. Ther. Med*. 2017. Vol. 14. # 4. P. 319–3206.

## A model of the airways inflammation type based on the leading markers in COPD patients

Е.М. Костина, Е.Ю. Трушина, Б.А. Молотилов, Н.И. Баранова, В.А. Типикин

Penza Institute of Postgraduate Medical Education, Penza, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous disease with the development of neutrophilic and eosinophilic phenotypes, therefore, having a different response to therapy. Currently, the question about the administration of inhaled glucocorticosteroids in COPD discusses. The objective of our study was to develop a model of the airways inflammation type in COPD patients and to suggest a diagnostic algorithm based on the leading inflammation markers. Patients were divided into three groups: patients with COPD was in first group (n=50), 2d comparison group (n=47) consisted of patients with allergic bronchial asthma and 3d group (n=17) was control. Eosinophilic inflammation type was diagnosed in 10% of COPD patients by a combination of analysis of the main markers (eosinophils, neutrophils in blood and induced sputum, eosinophilic cationic protein and neutrophilic elastase in blood serum). Using a multifactor analysis, a model of diagnosing of the inflammation type, which allows to clarify the diagnosis and optimize therapy is suggested.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes, inflammation.

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У КУРЯЩИХ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ СПИРОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

*Р.И. Сепиашвили<sup>1</sup>, Т.Н. Валишвили, М.В. Чихладзе<sup>2,3</sup>,  
С.Л. Гамкрелидзе*

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии  
Академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия

<sup>3</sup>Государственный университет им. А. Церетели, Кутаиси, Грузия

Курение весьма распространено среди студентов-медиков, причем его интенсивность возрастает в процессе обучения в вузе. Широко известно, что вещества, образующиеся в процессе курения, влияют на организм человека и, следовательно, нормальное функционирование всех систем, особенно органов дыхательной системы. Курение лежит в основе причин широкого спектра заболеваний респираторной и сердечно-сосудистой систем, в том числе хронической обструктивной болезни легких [6, 7]. Риск заболеваний значительно увеличивается, когда человек начинает курить с раннего возраста, когда дыхательная система, механизмы нервной регуляции функции дыхания не до конца функционально сформированы [14].

**Ключевые слова:** студенты, курение, функция внешнего дыхания, хроническая обструктивная болезнь легких.

**Адрес для корреспонденции:** Профессор М.В. Чихладзе  
Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии  
Академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия  
E-mail: iaaci@mail.ru

УДК 613.84:(616.248+616.24-036.12)

К сожалению, проблема раннего курения становится все более и более актуальной, так как численность курящего молодого населения растет с каждым годом, параллельно растет и распространенность таких хронических заболеваний дыхательной системы, как хронический бронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, эмфизематозное поражение легких.

Вещества, образующиеся в процессе курения, влияют на организм человека и, следовательно, нормальное функционирование всех систем, особенно органов дыхательной системы. Постоянное раздражение слизистых оболочек дыхательных путей в результате курения приводит к их повреждению, что является одним из важнейших факторов развития хронических обструктивных заболеваний дыхательной системы [1–6, 7, 9, 11, 13].

Ранняя диагностика как структурных, так и функциональных изменений со стороны дыхательных путей, а также принятие соответствующих мер по профилактике заболеваемости является существенной проблемой не только современной медицины, но и весомой социальной проблемой [8, 10, 12, 14].

В настоящем исследовании оценивали функциональное состояние дыхательной системы и определяли особенности спирометрических показателей у студентов-курильщиков табака.

### Материалы и методы

Методом случайной выборки было обследовано 86 студентов в возрасте от 18 до 23 лет (женского пола – 38, мужского пола – 48). Применялось спирометрическое обследование с помощью «Spirolab 3». Исследование проводилось на базе медицинского факультета Государственного университета им. Акакия Церетели (Кутаиси, Грузия) и Института клинической иммунологии, аллергологии и астмы Академии наук Грузии (Цхалтубо, Грузия).

Методом спирометрии оценивали следующие параметры: ЖЕЛ (жизненную емкость легких); ФЖЕЛ (форсированную жизненную емкость легких); ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду); ПОС (пиковую объемную скорость форсированного выдоха); индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ); ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (объем форсированного выдоха за 1 с, форсированная жизненная емкость легки); МОС<sub>75</sub> (максимальную скорость выдоха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ); МОС<sub>50</sub> (максимальную скорость выдоха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ); МОС<sub>25</sub> (максимальную скорость выдоха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ); СОС<sub>25-75</sub> (среднюю объемную скорость форсированного выдоха, усредненную в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ).

Р.И. Сепиашвили, Т.Н. Валишвили, М.В. Чихладзе, С.Л. Гамкрелидзе

Выполнение маневров для определения жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких проводилось последовательно. В процессе одного исследования использовалось три повторных измерения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ . Интерпретация показателей спирометрии проводилась между группами, а также по отношению к расчетным показателям нормы.

## Результаты

Для достижения поставленных целей обследуемые студенты были разделены на две группы. Первая группа состояла из 55 студентов-курильщиков, вторая контрольная группа – из 31 студента (категорически отрицавших употребление табака).

Исследование функции внешнего дыхания проводилось методом компьютерной спирометрии на основании международно признанных рекомендаций ATS/ERS.

У студентов-курильщиков было выявлено статистически достоверное снижение следующих спирометрических показателей ( $p < 0,05$ ): ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ПОС, индекс Тиффно, МОС<sub>25-75</sub>. СОС<sub>25-75</sub> отражает состояние мелких дыхательных путей и более значима, чем ОФВ<sub>1</sub> в выявлении ранней обструкции дыхательных путей. СОС<sub>25-75</sub> – независимый от усилия показатель. Также

было снижено усилие выдоха  $>150$  мл и длительность форсированного выдоха (FET)  $<6$ /мин, что доказывает дефекты выдоха у студентов курильщиков. Результаты оценки спирометрических показателей приведены в таблице 1.

Границей нормальных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС, индекс Тиффно, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>25</sub>, СОС<sub>25-75</sub> этих показателей считается 80% от должной величины. Как показывают исследования, все показатели находятся в пределах возрастной нормы, хотя можно заметить некоторые тенденции.

У студентов-курильщиков не было обнаружено серьезных структурно-функциональных изменений со стороны дыхательной системы: не были зафиксированы такие изменения, как ОФВ<sub>1</sub>  $<70\%$ , или ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ  $<70\%$ .

Кроме того, в исследуемой группе спирометрия была проведена со слабым усилием, которое подтверждает, что большинство курящих студентов, в отличие от некурящих, неправильно выполняли спирометрию технически, несомненно, из-за преждевременного начала употребления табака.

При исследовании специально изучены характеристики показателей функции внешнего дыхания при компьютерном обследовании.

Исследование также продемонстрировало необходимость проведения таких исследований во всех возрастных группах в разных популяциях, что действительно представляет задачи нашей дальнейшей работы. Поэтому оценка показателей спирометрии и их последующий мониторинг у студентов-курильщиков даёт возможность планировать своевременные и целенаправленные меры профилактики.

Таблица 1

Функциональные показатели внешнего дыхания у курящих студентов-медиков (n=86, M±m)

Параметры спирометрии	I группа n=55			II группа n=31			p
	Predicted	Pretest	Pretest <sup>6</sup> %	Predicted	Pretest	Pretest, %	
ЖЕЛ	3,66±0,121	4,005±0,045	109,5±4,5	5,80±0,417	5,501±0,209	99±5,25	>0,05
ФЖЕЛ	3,64±0,110	3,46±0,110	85,5±6,0	5,55±0,394	5,363±0,145	98±10,20	<0,05
ОФВ <sub>1</sub>	3,19±0,070	3,33±0,115	86,6±3,60	4,59±0,316	4,54±0,056	100±8,38	<0,05
ПОС	7,02±0,157	5,28±0,111	74,5±0,79	10,31±0,447	9,28±0,575	90±2,16	<0,05
Индекс Тиффно	84,4±2,701	86,5±6,550	84,5±7,5	82,7±1,221	85,7±0,90	104±1,41	<0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	79,4±2,701	78,2±3,901	88,5±1,41	82,7±1,221	82,7±1,221	99±0,81	<0,05
МОС <sub>75</sub>	2,19±0,025	1,845±0,758	100±8,5	2,225±0,225	2,270±0,020	87±6,0	>0,05
МОС <sub>50</sub>	4,52±0,062	3,925±1,220	87,0±5,0	5,870±0,320	5,46±0,085	94,5±2,5	>0,05
МОС <sub>25</sub>	6,21±0,091	4,745±0,135	76,5±3,5	5,201±0,396	4,69±0,08	84±7,0	>0,05
СОС <sub>25-75</sub>	4,1±0,0301	3,445±0,305	84±7,0	8,880±0,460	9,35±0,455	98±7,0	<0,05

**Примечание:** ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПОС – пиковая объемная скорость форсированного выдоха; индекс Тиффно – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – объем форсированного выдоха за 1 с, форсированная жизненная емкость легких; МОС<sub>75</sub> – максимальная скорость выдоха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ; МОС<sub>50</sub> – максимальная скорость выдоха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ; МОС<sub>25</sub> – максимальная скорость выдоха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ; СОС<sub>25-75</sub> – средняя объемная скорость форсированного выдоха, усредненная в интервале выдоха от 25 до 75% ФЖЕЛ.

## Литература

1. Косовский Г.Ю., Славянская Т.А. Оценка эффективности комбинированной лимфотропной иммунотерапии у больных внегоспитальной пневмонией на фоне базисной антибактериальной терапии. // *Аллергология и иммунология*. 2003. Т. 4. № 2. С. 51-53.
2. Кудрявцева И.В., Славянская Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Уровни аутоантител к ядерным днк, лактоферрина и некоторые иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 1999. Т. 19. № 3-4. С. 66-68.
3. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии. // *Аллергология и иммунология*. 2005. Т. 6. № 2. С. 42.
4. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации. // *Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation)*. 1999. № 11. С. 70.
5. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации. // *Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation)*. 1999. № 11. С. 70.
6. Academic Development: Office of Tobacco Control, Department of Disease Control, Ministry of Public Health: Tobacco smoking among Thai youth (in Thai). Thailand. 2010. P. 319-338.
7. Burchfiel C.M., Marcus E., Maclean C. et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function // *Am J Respir Crit Care Med* 1995. Vol. 151. P. 1778-1785
8. Gold D.R., Wang X., Wypij D. et al. Effects of cigarette smoke on lung function in adolescent boys and girls // *N Engl J Med*, 1996. Vol. 335. P. 931-937.
9. Kuperman A.S., Riker J.B. The variable effect of smoking on pulmonary function // *Chest*. 1973. Vol. 63. P. 655-660.
10. Prokhorov A.V., Emmons K.M., Pallonen U.E., et al. Respiratory response to cigarette smoking among adolescent smokers: a pilot study. // *Prev Med*. 1996. Vol. 25. P. 633-640.
11. Urrutia I., Capelastegui A., et al. Smoking habit, respiratory symptoms and lung function in young adults // *Eur J Public Health*. 2005. Vol. 15. P. 160-165
12. Walter S., Nancy N.R., Collier C.R. Changes in the force Respiratory spirogram in young male smokers // *Am Rev Respir Dis*. 1979. Vol. 119. P. 717-724.
13. Withers R.T., Bourdon P.C., Crockett A. Lung volume standards for healthy male lifetime nonsmokers // *Chest*. 1988. Vol. 93. P. 91-97.
14. Xu X., Dockery D., Ware J, et al. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment // *Am Rev Respir Dis*. 1992. Vol. 146. P. 1345-1348.

## Estimation of parameters of external respiration in smoking students

R. Sepiashvili<sup>1</sup>, T. Valishvili, M. Chikhladze<sup>2,3</sup>, S. Gamkrelidze

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Institute of Allergology, Asthma and Clinical Immunology, Georgian Academy of Sciences, Tskhaltubo, Georgia

<sup>3</sup>Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

Smoking is a common and wide-spread habit among medical students, and its intensity increases in the process of studying at the university. It is widely known that substances formed in the process of smoking, affect the human's body and, consequently, the normal functions of all systems, especially the respiratory system. Smoking underlies a wide range of respiratory and cardiovascular diseases, including chronic obstructive pulmonary disease. The risk of disease increases significantly when a person starts smoking in an early age, while the respiratory system, mechanisms of the nerve regulation of the respiratory function, are not fully functionally formed. Unfortunately, the problem of early smoking is becoming more and more relevant, as the number of the young smokers grows every year, and the prevalence of chronic diseases of the respiratory system, is growing in parallel. The aim of our study was to estimate parameters of external respiration in smoking students. By random sampling, 86 students aged from 18 to 23 (38 females, 48 males) were involved in the study. They took computer spirometry with Spirolab in order to achieve the goals. The surveyed, a group of students was divided into 2 groups. The first group was composed of 55 smokers; the second group was a control group of 31 students (who strictly denied the use of tobacco). The external respiration function was studied by computer spirometry on the basis of internationally recognized ATS/ERS recommendations. The investigation of the smoking students has shown that the external respiration function had the following characteristics: in pretest spirometry parameter such as FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/VC, PEF, MEF 25-75% were statistically decreased in the first group in smoking student as in students from the second group. Early diagnosis of both structural and functional changes on the part of the respiratory tract, as well as the establishment of appropriate measures for the prevention of morbidity is an important problem not only of modern medicine, but also a significant social problem. Based on the above mentioned, the purpose of the study is to assess the functional state of the respiratory system, determine the characteristics of spirometric indicators in tobacco smoking students.

**Key words:** smoking students, respiratory system, obstructive pulmonary disease.

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-22 У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ПАТОЛОГИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Р. Пахнова<sup>1,2</sup>, О.А. Башкина<sup>1</sup>, М.А. Самотруева<sup>1</sup>, А.М. Симонян<sup>2</sup>,  
А.В. Кокуев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань,

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань,

Статья посвящена изучению количественных показателей интерлейкин-22 (ИЛ-22) в сыворотке крови у пациентов детского возраста с atopическим дерматитом и панкреатитом. В ходе исследования выявлена тенденция к повышению сывороточной концентрации ИЛ-22 у детей с коморбидной патологией, что позволяет рекомендовать ИЛ-22 в качестве прогностического маркера течения дерматита и панкреатита.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, интерлейкин-22, реактивный панкреатит, дети.

**Адрес для корреспонденции:** Л.Р. Пахнова

Астраханский государственный медицинский университет

414024 Астрахань, ул. Волжская, 54 — 92

E-mail: pahnova@mail.ru

УДК 616.5-001-009.16-053.2:616.37:575.113

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных atopических заболеваний у детей, которое характеризуется неуклонно рецидивирующим течением и нередким развитием фармакорезистентности. В связи с этим изучению патоморфогенеза и иммуногенеза данной патологии было посвящено большое количество работ. Сложилось представление о том, что АД может быть одним из этапов на пути atopического марша, и у значительной части пациентов детского возраста с отягощенной аллергологической наследственностью данное заболевание будет не только сопровождать их на протяжении всей жизни, но и перейдет в бронхиальную астму [1]. Остается неясным, какие именно механизмы утяжеляют течение заболевания и/или способствуют дальнейшей atopической трансформации.

В последние годы большое значение в плане прогноза заболевания исследователи стали придавать коморбидности при АД. В многочисленных исследованиях у больных АД детей выявлена высокая частота сопутствующей патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, поджелудочной железы [2].

Однако в настоящее время не существует объективных критериев оценки значимости коморбидной патологии поджелудочной железы в патогенезе АД у детей, отсутствуют информативные лабораторные критерии прогнозирования течения и степени тяжести данного заболевания.

В качестве возможных дополнительных иммунохимических тестов можно рассматривать определение высокочувствительных маркеров активации моноцитарного звена клеточного иммунитета и биохимических

изменений, индуцируемых цитокинами, которые определяют активность воспаления различной этиологии при ряде заболеваний аллергического, иммуновоспалительного и аутоиммунного генеза. В частности, интерес представляет интерлейкин-22 (ИЛ-22).

ИЛ-22 продуцируется различными клетками, ответственными за реализацию как врожденного, так и приобретенного иммунитета, но преимущественно – субпопуляцией CD4<sup>+</sup>, которые выделяют более 50% ИЛ-22 периферической крови. ИЛ-22, относящийся к семейству цитокинов ИЛ-10, участвует в патогенезе значительного числа заболеваний человека, таких как псориаз, ревматоидный артрит, интерстициальные заболевания легких и онкологическая патология [8, 15].

Биологические эффекты ИЛ-22 осуществляются благодаря связыванию с его рецептором, представляющим собой гетеродимер, который состоит из ИЛ-22R1 и ИЛ-10R2 и экспрессируется на множестве эпителиальных тканей. Несмотря на то, что ИЛ-10R2 экспрессируется повсеместно, ИЛ-22R1 преимущественно ограничивается эпителиальными клетками, причем его самая высокая экспрессия обнаруживается в клетках поджелудочной железы и коже. Кроме того, установлено, что лиганд-рецепторный комплекс ИЛ-22/ИЛ-22R играет ключевую роль в регуляции иммунных реакций [5].

Обнаружена роль ИЛ-22 в активации пролиферативных процессов и антиапоптотических сигнальных путей. ИЛ-22 регулирует регенерацию тканей и защитные функции на поверхности слизистых оболочек организма. Считают, что его благоприятное воздействие исходит из его роли в поддержании целостности эпителия [4, 6, 10, 13, 14, 16, 17].

По данным Т. Ito и др., ИЛ-22 – цитокин, связанный с клетками Th17, – участвует в регуляции аллергического воспаления, вызванного антиген-специфическими Th2-клетками, что подтверждено экспериментально у лабораторных животных с дефицитом ИЛ-22 [7].

Установлено, что ИЛ-22 индуцирует продукцию лектина С-типа Reg3 $\gamma$  (C-type lectin regenerating islet-derived protein 3 $\gamma$ ) из эпителиальных клеток через активацию STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Лектинами типа С являются множество белков, выполняющих различные функции, в том числе межклеточное взаимодействие, иммунный ответ и апоптоз. Доказано, что ИЛ-22 индуцирует образование Reg3 $\gamma$  из эпителиальных клеток и препятствует развитию аллергического воспаления, возможно, путем ингибирования продукции цитокинов из эпителиальных клеток [7].

ИЛ-22 также дифференцированно регулирует экспрессию рецептора гастрин-рилизинг пептида (GRPR) на кератиноцитах кожи при АД. Количество клеток GRPR в коже коррелирует с тяжестью АД и интенсивностью зуда. Установлено, что ИЛ-22 повышает экспрессию Th2 хелперов, а также цитокинов, секретируемых клетками эпителия (тимус-стромальный лимфопозитин и ИЛ-33), и GRP в первичных кератиноцитах. GRP не только активирован секретцию тимус-стромального лимфопоэтина, но также увеличивает экспрессию ИЛ-33 и GRPR синергически с ИЛ-22. Важно отметить, что у пациентов с АД экспрессия GRP возрастает. Эти результаты показывают, что ИЛ-22 играет важную патогенетическую роль в иницировании и развитии АД, частично путем индукции образования цитокинов и активации пути GRP/GRPR [12].

Ряд исследований показывают, что активация провоспалительного ИЛ-22 инициирует гиперпролиферацию кератиноцитов путем ингибирования miR-6731-5p и активации кальций-связывающий белка A7 (S100A7) [19]. Иммуногистохимическими методами продемонстрированы значительно повышенные уровни экспрессии S100A7 при атопических поражениях кожи. miR-6731-5p подавляет пролиферацию, ускоряет апоптоз в кератиноцитах, стимулированных ИЛ-22, и уменьшает экспрессию S100A7, ИЛ-12 $\beta$ , ИЛ-23, ФНО $\alpha$  [11].

Подтверждением важной роли ИЛ-22 в патогенезе атопических процессов является тот факт, что ИЛ-22 регулирует равновесие Th1 и Th2 в сторону доминирования Th2, приводя к развитию аутоиммунных нарушений, в частности АД. Повышенная экспрессия цитокина ИЛ-22 является характерным признаком аллергических процессов в коже. Так, в эксперименте было установлено, что в коже мышей после эпикутантной сенсибилизации аллергенами пылевых клещей уровень ИЛ-22 был значительно повышен. Показано также, что специфическое эпикутантное воздействие аллергена и повышенная экспрессия ИЛ-22 в коже мышей вызвала хронический дерматит с характерным зудом и воспалением кожи, связанными с Th2-локальным и системным иммунным ответами, подавлением генов комплексной эпидермальной дифференцировки [9].

Подтверждающим возможную роль ИЛ-22 в развитии коморбидной патологии является тот факт, что ИЛ-

22 активно секретируется в ответ на формирование воспалительных процессов в ткани поджелудочной железы. Эндокринотропные эффекты ИЛ-22 проявляются в виде повышенной экспрессии GRP не только в дермальных иммунных клетках, но и в поджелудочной железе, желудке, коре надпочечников и головном мозге, сенсорных афферентных клетках и в иннервирующих оболочках сенсорных нейронов [18]. Доказано, что ИЛ-22 препятствует патологическому воздействию гипергликемии на островковые клетки поджелудочной железы человека, что потенцирует защитный эффект при сахарном диабете [3].

С учетом полифункциональности ИЛ-22 и тропности к различным тканям организма нами была определена цель исследования: установить прогностическое значение уровня ИЛ-22 в сыворотке крови у детей с коморбидной патологией (атопический дерматит и реактивный панкреатит).

## **Материалы и методы**

Нами были проанализированы результаты комплексного обследования 95 детей с обострением АД в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, среди них 48 мальчиков (50%) и 47 девочек (50%), которые находились на лечении в отделении аллергологии и иммунологии ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» Астрахани.

Критериями включения детей в исследование: АД различной степени тяжести, период обострения, отсутствие изменений в биохимическом анализе крови, реактивный панкреатит по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, наличие информированного добровольного согласия родителей. Критерием исключения служило наличие другой аллергической и соматической патологии.

Были сформированы группы детей с АД в сочетании с реактивными изменениями поджелудочной железы (ПЖ) (50 человек), и детей, у которых атопическая патология не сопровождалась панкреатопатологией (35 человек). В контрольной группе было 20 соматически здоровых детей от 2 до 5 лет.

В ходе работы все пациенты были обследованы в соответствии с действующими отраслевыми стандартами, с проведением иммунологического обследования (определение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови). В биохимическом анализе крови, включающем определение уровня общего белка, глюкозы, билирубина, креатинина, мочевины, СРБ, АЛТ и АСТ, альдолазы в сыворотке крови детей, отклонений от нормы не выявлено.

Помимо стандартного набора методов общеклинического обследования у всех пациентов определяли уровень ИЛ-22 в образцах сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа с применением наборов для количественного определения ИЛ-22 в биологических жидкостях «Bender Med Systems Human ИЛ-22 ELISA».

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи статистической программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Анализ данных

Л.Р. Пахнова, О.А. Башкина, М.А. Смотровева, А.М. Симомян, А.В. Кокуев

осуществляли с использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев. Для описания полученных количественных признаков результаты представляли в виде медианы [25; 75 перцентиль]. Количественную оценку линейной зависимости между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (RS). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

Как отмечено выше, в большинстве случаев АД сопровождается нарушениями функции органов пищеварения, способствуя прогрессированию основного заболевания. Так, у 50 детей при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены реактивные изменения ПЖ в виде неоднородности паренхимы железы, изменения плотности, увеличения размеров различных отделов и сочетания этих признаков. У детей с ультразвуковыми признаками панкреатита отсутствовали изменения лабораторных показателей в биохимическом анализе крови. Жалобы на боли в животе и проблемы с пищеварением, такие как неустойчивый или спастический стул, периодические тошнота и рвота после приема жирной пищи, предъявляли 45% опрошенных мам детей данной группы.

Отягощенный семейный анамнез детей по аллергическим заболеваниям отмечали 58% опрошенных мам. Вместе с тем, в семьях пациентов с АД нередко наблюдались заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны, в частности хронический панкреатит и гастродуоденит (соответственно, у 42 и 32%).

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы на зуд (95 детей, 100%), нарушение сна (70 человек, 80%), папулезные высыпания (43 человека, 45%), пустулезные высыпания (52 человека, 55%), сухость кожи (95 детей, 100%).

Повышение уровней общего IgE и/или специфических IgE в сыворотке крови выше референтных значений, соответствующих возрасту детей, выявлено у большинства больных (64 ребенка, 67%). Заметное увеличение уровня общего IgE было отмечено у детей с непрерывно рецидивирующим течением АД, которое превышало норму в среднем в 15–20 раз и более (максимальное значение 1620 МЕ/мл у ребенка двух лет).

В результате проведенного исследования было выявлено значимое повышение уровня ИЛ-22 в сыворотке крови у 95 пациентов с АД по сравнению с практически

здоровыми лицами – медиана 175,2 [158,9–221,5] vs 28,7 [25,6–31,3] пг/мл при  $p = 0,005$ . Статистический анализ данных показал прямую корреляционную зависимость степени выраженности между параметрами уровня ИЛ-22 и индекса SCORAD ( $RS = 0,674$  при  $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ уровня ИЛ-22 в сыворотке крови у детей с АД и реактивным панкреатитом показал более высокие значения изучаемого цитокина по сравнению с группой детей, у которых отмечалось наличие только АД. Так, медиана составила 157,3 [118,9–193,5] vs 95,3 [82,1–127,3] при  $p = 0,005$ .

Повышение уровня ИЛ-22 у пациентов с АД можно объяснить активацией Th2-локального и системного иммунного ответа, подавлением генов комплексной эпидермальной дифференцировки, приводящим к характерным проявлениям в виде зуда и воспаления кожи. ИЛ-22 способствует гиперплазии эпидермиса и подавляет барьерные функции кожи, усугубляя тем самым клинические проявления патологии. Более высокие показатели сывороточной концентрации ИЛ-22 у детей, у которых наряду с АД отмечены признаки патологии ПЖ можно аргументировать возможной провоспалительную ролью данного цитокина, индуцирующего синтез белков острой фазы и базофилию поджелудочной железы, что сопровождается нарушением микроциркуляции, отеком органа и в итоге воспалением и повреждением ацинарных клеток.

### Заключение

Результаты исследования показали, что изменения уровня ИЛ-22 в сыворотке крови определяют активность воспалительного процесса.

Повышение уровня ИЛ-22 имеет связь с наличием сопутствующей патологии ЖКТ при АД. Полученные данные указывают на высокую диагностическую значимость определения уровня ИЛ-22 у детей с поражением ПЖ при АД. Зачастую при панкреатите в детском возрасте отсутствуют изменения в лабораторных анализах крови, а выявляются только ультразвуковые признаки поражения ПЖ, в таком случае, определение уровня ИЛ-22 в сыворотке крови можно рассматривать как дополнительный критерий активности воспалительной реакции при коморбидном заболевании.

В связи с изложенными выше фактами представляется необходимым дальнейшее изучение ИЛ-22 при АД и патологии ЖКТ для определения прогностических критериев степени тяжести.

### Литература

1. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Интерлейкины в патогенезе atopических аллергических заболеваний // *Аллергология и иммунология*. 2014. № 3. С. 169–176.
2. Соболева Н. Г., Первишко О.В. Атопический дерматит у детей раннего возраста с проявлениями дисфункции ЖКТ и кожного синдрома // *Русский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 212–213.
3. Abadpour S., Halvorsen B. Interleukin-22 reverses human islet dysfunction and apoptosis triggered by hyperglycemia and LIGHT // *J Mol Endocrinol*. 2018. Vol. 60. # 3. P. 171–183. doi: 10.1530/JME-17-0182.
4. Cordoro K.M., Hitraya-Low M., Taravati K., Sandoval P.M., Kim E., Sugarman J., Pauli ML., Liao W., Rosenblum MD. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 77. # 3. P. 417–424. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.017.
5. Geng H., Bu H.F., Liu F., Wu L., Pfeifer K., Chou P.M., Wang X., Sun J., Lu L., Pandey A., Bartolomei M.S., De

- Plaen I.G., Wang P., Yu J., Qian J., Tan X.D. In Inflamed Intestinal Tissues and Epithelial Cells, Interleukin 22 Signaling Increases Expression of H19 Long Noncoding RNA, Which Promotes Mucosal Regeneration // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155. #1. P. 144–155. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.058.
6. Guttman-Yassky E., Brunner P.M., Neumann A.U., Khattri S., Pavel A.B., Malik K., Singer G.K., Baum D., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Rose S., Jim On S., Li X., Fuentes-Duculan J., Estrada Y., Garcet S., Traidl-Hoffmann C., Krueger J.G., Lebwohl M.G. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. 78. # 5. P. 872–881 doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016.
7. Ito T., Hirose K., Saku A., Kono K., Takatori H., Tamachi T., Goto Y., Renaud J.C., Kiyono H., Nakajima H. IL-22 induces Reg3 $\gamma$  and inhibits allergic inflammation in house dust mite-induced asthma models // *J Exp Med*. 2017. Vol. 214. № 10. P. 3037–3050. doi: 10.1084/jem.20162108.
8. La Manna S., Scognamiglio P.L., Di Natale C., Leone M., Mercurio F.A., Malfitano A.M., Cianfarani F., Madonna S., Caravella S., Albanesi C., Novellino E., Marasco D. Characterization of linear mimetic peptides of Interleukin-22 from dissection of protein interfaces // *Biochimie*. 2017. Vol. 138. P. 106–115. doi: 10.1016/j.biochi.2017.05.002.
9. Lou H., Lu J., Choi E.B., Oh M.H., Jeong M., Barmettler S., Zhu Z., Zheng T. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway // *J Immunol*. 2017. Vol. 198. # 7. P. 2543–2555. doi: 10.4049/jimmunol.1600126.
10. Markota A., Endres S., Kobold S. Targeting interleukin-22 for cancer therapy. *Hum Vaccin Immunother*. // 2018. Vol. 14. # 8. P. 2012–2015. doi: 10.1080/21645515.2018.1461300. 17.
11. Qiao M., Li R., Zhao X., Yan J., Sun Q. Up-regulated lncRNA-MSX2P1 promotes the growth of IL-22-stimulated keratinocytes by inhibiting miR-6731-5p and activating S100A7 // *Exp Cell Res*. 2018. Vol. 363. # 2. P. 243–254. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.01.014.
12. Robb C.T., McSorley H.J., Lee J., Aoki T., Yu C., Crittenden S., Astier A., Felton J.M., Parkinson N., Ayele A., Breyer R.M., Anderton S.M., Narumiya S., Rossi A.G., Howie S.E., Guttman-Yassky E., Weller R.B., Yao C. Prostaglandin E2 stimulates adaptive IL-22 production and promotes allergic contact dermatitis // *J Allergy*. 2018. Vol. 141. # 1. P. 152–162. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.045.
13. Rui J., Chunming Z., Binbin G., Na S., Shengxi W., Wei S. IL-22 promotes the progression of breast cancer through regulating HOXB-AS5 // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. # 61. P. 103601–103612. doi: 10.18632/oncotarget.22063.
14. Seki N., Kan-O.K., Matsumoto K., Fukuyama S., Hamano S., Tonai K., Ota K., Inoue H., Nakanishi Y. Interleukin-22 attenuates double-stranded RNA-induced upregulation of PD-L1 in airway epithelial cells via a STAT3-dependent mechanism // *BBRC*. 2017. Vol. 9. # 494(1-2). P. 242–248. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.045.
15. Shabgah A.G., Navashenq J.G., Shabgah O.G., Mohammadi H., Sahebkar A. Interleukin-22 in human inflammatory diseases and viral infections // *Autoimmun Rev*. 2017. Vol. 16. # 12. P. 1209–1218. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.004.
16. Shen H., Zeng B., Wang C., Tang X., Wang H., Liu W., Yang Z. MiR-330 inhibits IL-22-induced keratinocyte proliferation through targeting CTNNB1 // *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 91. P. 803–811. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.005.
17. Stefanich E.G., Rae J., Sukumaran S., Lutman J., Lekkerkerker A., Ouyang W., Wang X., Lee D., Danilenko D.M., Diehl L., Loyet K.M., Herman A. Pre-clinical and translational pharmacology of a human interleukin-22 IgG fusion protein for potential treatment of infectious or inflammatory diseases // *Biochem Pharmacol*. 2018. Vol. 152. # 61. P. 224–235. doi: 10.1016/j.bcp.2018.03.031.
18. Xuan X, Tian Z, Zhang M, Zhou J., Gao W., Zhang Y., Zhang Y., Lei B., Ni B., Wu Y., Fan W. Diverse effects of interleukin-22 on pancreatic diseases // *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. № 3. P. 231–237. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.014.
19. Zhao X., Li R., Qiao M., Yan J., Sun Q. MiR-548a-3p Promotes Keratinocyte Proliferation Targeting PPP3R1 after Being Induced by IL-22 // *Inflammation*. 2018. Vol. 41. # 2. P. 496–504. doi: 10.1007/s10753-017-0705-3.

## Clinical, diagnostic and prognostic significance of interleukin-22 level in children with atopic dermatitis and pancreatitis

L.R. Pakhnova<sup>1,2</sup>, O.A. Bashkina<sup>1</sup>, M.A. Samotrueva<sup>1</sup>, A.M. Simonyan<sup>2</sup>, A.V. Kokuev<sup>2</sup>

Astrakhan State Medical University, Astrakhan;

N.N. Silishcheva Regional Children's Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

The article is devoted to the study of quantitative indicators of interleukin-22 in serum of pediatric patients with atopic dermatitis and pancreatitis. The study revealed a tendency to achieve a serum concentration of interleukin-22 as a prognostic marker for the course of dermatitis and pancreatitis.

**Key words:** atopic dermatitis, interleukin-22, reactive pancreatitis, children.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОТЕРАПИИ И ИМПУЛЬСНЫХ ТОКОВ В ЛЕЧЕНИИ КОЖНОГО ЗУДА

Ц.И. Цискаришвили, А.Г. Кацитадзе, Н.В. Цискаришвили,  
Н.И. Цискаришвили

Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Зуд является одним из наиболее частых симптомов большинства заболеваний кожи, он также может быть проявлением некоторых соматических расстройств. Несмотря на многообразие причин и механизмов, вызывающих зуд, и сложность их взаимодействия при формировании данного симптома имеются конкретные молекулярные мишени, воздействие на которые позволяет не только купировать зуд, но и влиять на цепочки патологических реакций, являющихся как причиной, так и следствием воспаления. Комплексный подход в лечении кожного зуда подразумевает применение лекарственных препаратов (местного и системного действия) и физиотерапевтических методов терапии. Целью исследования явилось определение терапевтической эффективности дифференцированного применения фототерапии и импульсных токов в комплексном лечении кожного зуда. Обследованы пациенты (n=50) с клинической картиной кожного зуда и характером патологии, типичным для амбулаторного звена. Больные распределялись по происхождению зуда следующим образом: дерматологический зуд – 20 пациентов, неврогенный – 10, идиопатический – 10, психогенный зуд – 10. Длительность наблюдения составила 2 месяца. В группе больных с дерматологическим зудом фототерапию проводили на установке OSTAderm (MEDlight, Германия). Курс лечения предусматривал 15 процедур. В группе больных с категорией неврогенного и психогенного зуда были использованы импульсные токи воздействия на центральную нервную систему. Курс лечения состоял из 5–11 сеансов с частотой для первых 5–6 процедур 2–3 раза в неделю. Комбинированная терапия способствовала более быстрому (7–10 дней) и значительному уменьшению интенсивности зуда. Проведение фармакофизиотерапевтического курса с включением фототерапии и импульсных токов увеличила длительность периодов ремиссии в основных группах наблюдения в среднем от 3 до 18 месяцев.

**Ключевые слова:** зуд, соматические расстройства, физиотерапевтические методы лечения.

**Адрес для корреспонденции:** Н.В. Цискаришвили  
Тбилисский государственный медицинский университет  
380144 Грузия, Тбилиси, ул. Ацкурская, 36  
E-mail: ninotsiskarashvili@yahoo.com  
УДК (616-009.613.7+616.5):616-08.

Зуд является одним из наиболее частых симптомов при большинстве заболеваний кожи, он также может быть проявлением ряда соматических расстройств [9, 12]. Пациенты описывают зуд как чувство жжения, покалывания или ощущения, которое не поддается характеристике [1, 11]. Упорный, хронический зуд приводит к ухудшению качества жизни в результате расстройства сна, нарушения трудоспособности, развития депрессии вплоть до суицида. Причиной зуда может быть механическое раздражение, термальные и электрические стимулы, воздействие эндогенных химических веществ, образующихся и накапливающихся в коже или воздействующих на центральную нервную систему [4, 8]. Согласно последним данным, касающимся патогенеза зуда, он передается преимущественно по немиелинизированным С–А-волокам в результате воздействия разных внешних и внутренних стимулов на их свободные нервные окончания на границе эпидермиса и дермы. Наряду с гистамином, который является важным медиатором, участвующим в развитии зуда, кожный зуд могут вызывать и другие биогенные амины – серотонин и ацетилхолин, протеазы и кинины (триптаза, химаза, калликре-

ин, брадикинин), цитокины (интерлейкин 1,2 и др.), нейропептиды (субстанция Р, нейротензин и др.), опиоиды (метэнкефалин, лейэнкефалин, β-эндорфин), рецепторы, которые имеются на окончаниях периферических чувствительных нервов кожи [6, 9, 12]. Большинство из этих веществ вырабатывается в ходе развития воспаления, сопровождающего большинство зудящих дерматозов. Длительная, хроническая импульсация проприорецепторов активизирует интенсивность соответствующей импульсации на спинальном уровне, что приводит к распространению области зуда за пределы первичного очага и усилению данного симптома. Таким образом, при хроническом воспалительном процессе в коже образуется еще один патологический круг в виде «центральной сенсibilизации к зуду». Независимо от первоначальной причины зуда он может усиливаться пропорционально увеличению интенсивности воспаления или сухости кожи и ее перегревания. Важную роль в усилении зуда играет психоэмоциональный стресс, к развитию которого в свою очередь предрасполагает длительный зуд [4]. Несмотря на многообразие причин и механизмов, вызывающих зуд, сложность их взаимодейст-

вия при формировании данного симптома, имеются конкретные молекулярные мишени, воздействие на которые позволяет не только купировать зуд, но и воздействовать на цепочки патологических реакций, являющихся как причиной, так и следствием воспаления [8].

Комплексный подход в лечении кожного зуда подразумевает применение лекарственных препаратов (местного и системного воздействия) и физиотерапевтических методов [2, 3, 5]. Патогенетическая направленность различных видов фототерапии, возможность влиять на регуляторные системы организма в сочетании с непосредственным воздействием на функциональное состояние кожи делают это направление физиотерапии приоритетным применительно к кожным заболеваниям [1–4]. Сочетанное применение узкополосной средневолновой с длиной волны 311 нм и широкополосной длинноволновой (320–400 нм) ультрафиолетовой фототерапии оказывает противовоспалительное, противозудное, иммуномодулирующее и регенеративное действие [3, 5, 8]. При этом недооценка стрессорных расстройств и психических факторов снижает эффективность лечения кожного зуда. Поэтому воздействие на нервную систему – необходимый элемент в комплексной терапии больных кожным зудом [2, 4].

Целью исследования явилось определение терапевтической эффективности дифференцированного подхода применения фототерапии и импульсных токов в комплексном лечении кожного зуда.

## Материалы и методы

При подборе больных мы руководствовались классификацией, утвержденной на Международном форуме по изучению зуда: зуд воспаленной кожи; зуд невоспаленной кожи; зуд с вторичными повреждениями [10, 12, 14, 15]. По происхождению выделяли следующие категории зуда:

- дерматологический зуд, возникающий вследствие первичного повреждения кожи (красный плоский лишай, атопический дерматит);
- неврогенный зуд, возникающий в результате нарушений периферической иннервации (парестезии постзosterной невралгии);
- психогенный зуд, возникающий вследствие депрессии, повышенной тревожности);
- идиопатический (сенильный) зуд неясного генеза (при детальном обследовании не удается выявить его причину (*Pruritus sine materia*) [14, 16]. Как правило, он наблюдался у лиц пожилого возраста, чаще у мужчин и сопровождался сухостью кожи.

Обследованы пациенты (n=50) с клинической картиной кожного зуда и характером патологии, типичным для амбулаторного звена. Были исключены пациенты с подтвержденной системной этиологией генерализованного зуда, инфекционными заболеваниями кожи, первичными кожными поражениями, а также с развившимися осложнениями. Для изучения особенностей терапии различными комбинированными методами пациентов разделили на четыре группы. Больные распределялись по происхождению зуда: дерматологический зуд – 20 пациентов; неврогенный зуд – 10; психогенный зуд –

10; идиопатический зуд – 10. Длительность наблюдения составила 2 месяца.

В группе больных с дерматологическим и идиопатическим зудом фототерапию проводили на установку OSTA derm (MEDlight, Германия). Курс лечения предусматривал 15 процедур. В группе больных с неврогенным и психогенным зудом были использованы импульсные токи воздействия на центральную нервную систему. Использовался уровень выходного напряжения до появления у пациента ощутимого покалывания или тепла в местах наложения электродов. Среднее значение напряжения тока составляло 0,5–1,2 мА. Общая длительность процедуры 30–60 мин. Через 10 мин при усилении или затихании субъективных ощущений параметры тока корректировались. Курс лечения состоял из 5–11 сеансов с частотой для первых 5–6 процедур 2–3 раза в неделю. В зависимости от эффективности лечения больные получали от 2 до 6 курсов лечения. Каждая группа больных имела контрольную (группа сравнения) группу, гомологичную по числу, полу, возрасту и длительности течения кожного зуда с основной группой.

Оценку значимости различий средних значений показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено тестирование с помощью 100 мм шкалы зуда для определения степен выраженности зуда. Тест категорично подтверждал степень выраженности симптома у пациентов. На момент начала терапии. В I группе интенсивность зуда составляла 88 баллов, во II – 84 балла, в III – 86 баллов, в IV – 85 баллов. После проведенного лечения УФО-терапией в комплексе с антигистаминными препаратами второго поколения в течение 1 месяца отмечалась положительная динамика в группе больных дерматологическим и идиопатическим зудом.

Причем если в основной группе больных показатели интенсивности зуда уменьшились в 2,5 раза и достигли 30 баллов, то в группе сравнения, где курс лечения ограничился традиционной терапией, интенсивность зуда составила 60 баллов. Известно, что патологический процесс при плоском лишае локализуется в поверхностных и глубоких слоях кожи – эпидермально-дермальные папулы, в связи с этим более обоснованным было сочетанное применение ультрафиолета А и Б в этой группе больных. У больных с психогенным и неврогенным типом зуда выявлены депрессивные расстройства невротического уровня, проявляющиеся подавленностью настроения, нарушением сна, тревожностью и астеническими проявлениями. Больные этой группы получали дневной анксиолитик Адаптол по 500 мг 2–3 раза в день независимо от приема пищи в течение 21–30 дней. Тенденция к уменьшению зуда в этой группе больных, получающих только медикаментозное лечение, отмечалась в конце 1 месяца лечения и достигала 45 баллов. В этой группе больных, получавших наряду с медикаментозной терапией лечение электроимпульсными токами, снижение интенсивности зуда наблюдалась уже к концу 2 недели от начала терапии и достигала

Ц.И. Цискаришвили, А.Г. Кацитадзе, Н.В. Цискаришвили, Н.И. Цискаришвили

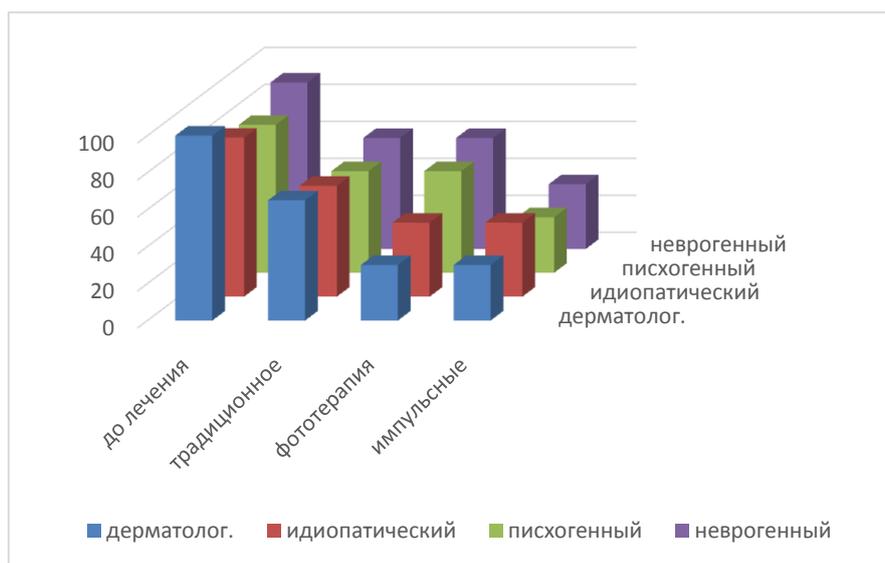


Рис. 1. Динамика кожного зуда на фоне лечения и после окончания терапии.

ла 30 баллов. В процессе лечения импульсными токами пациенты из группы психогенного и неврогенного зуда отмечали заметное улучшение самочувствия: снижение эмоциональной напряженности и лабильности, длительно сохраняющееся чувство душевного комфорта, улучшение сна, уменьшение или полное исчезновение головных болей, снижение конфликтности, повышение работоспособности.

Таким образом, проведение тщательной дифференциальной диагностики для выявления причин зуда при предъявлении пациентом жалоб на кожный зуд позво-

лит подобрать адекватный курс лечения. Комбинированная терапия, включающая применение фототерапии и импульсных токов, способствует более быстрому купированию интенсивного зуда в каждой отдельной группе больных. Длительность периодов ремиссии при проведении традиционного курса лечения составила в среднем 2,5 месяца. Проведение фармакофизиотерапевтического курса с включением фототерапии и импульсных токов увеличила длительность периодов ремиссии в основных группах наблюдения в среднем от 3 до 18 месяцев.

## Литература

1. Вялов С.С., Дроздова Г.А. Коррекция кожного зуда у пациентов с зудящими дерматозами, сенильным и идиопатическим зудом // *Клин дерматол и венерол.* 2014. № 3. С.40–49
2. Лебедева В.П. *Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования.* СПб. 2001.
3. Олисова О.Ю., Микрюков А.В., Верхатурова Е.Г. Фототерапия узкого спектра 311 нм в лечении различных дерматозов // *Росс. журн. кож и вен. болезней.* 2008. № 5. С. 81–83.
4. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О. Совершенствование терапии распространенных дерматозов у больных с нарушением в психоэмоциональной сфере // *Клин. Дерматол. венерол.* № 6. С. 119–124.
5. Родионов А.Н., Разнатоский К.И., Смирнова Т.С. Место узкополосной (311 нм) УФИБ фототерапии в лечении мелкочешуйчатого параспориоза // *Клин. дерматол. венерол.* 2012. С. 98–104.
6. Bolier Elferink R., Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus // *Clinics in Liver Disease.* 2013. Vol. 17. #2. P. 319–329.
7. Davidson S., Giesler G.J. The multiple pathways for itch and their interaction with pain // *Trends Neurosci.* 2010. Vol. 33. #12. P. 550–558.
8. Otsuka A., Miyachi Y., Kabashima K. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased IL-17 level in patients with psoriasis vulgaris // *JEADV.* 2012. Vol. 1. P. 1145–1146.
9. Patel T., Yosipovitch G. Therapy of pruritus // *Expert Opin Pharmacother.* 2010. Vol. 11. # 10. P. 167–1682.
10. Ständer S., Weisshaar E., Mettang T., Szepietowski J.C., Carstens E., Ikoma A., Bergasa N.V., Gieler U., Misery L., Wallengren J., Darsow U., Streit M., Metzger D., Luger T.A., Greaves M.W., Schmelz M., Yosipovitch G., Bernhard J.D. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch // *Acta Derm Venereol.* 2007. Vol. 87. # 4. P. 291–294.
11. Wang H., Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma // *Int J Dermatol.* 2010. Vol. 49. P. 1–11.
12. Weisshaar E., Dalgard F. Epidemiology of itch: Adding to the burden of skin morbidity // *Acta Derm Venereol.* 2009. Vol. 89. # 4. P. 339–350.
13. Yosipovitch G., Greaves M.W., Schmelz M. Itch. // *Lancet* 2003. Vol. 361. # 9358. P. 690–694.
14. Yosipovitch G., Samuel L.S. Neuropathic and psychogenic itch // *Dermatol Ther.* 2008 Vol 21. #1. P. 32–41.

## **Evaluation of efficiency of phototherapy and impulse currents in treatment of skin pruritus**

*Ts.I. Tsiskarishvili, A.G. Katsitadze, N.V. Tsiskarishvili, N.I. Tsiskarishvil*

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Pruritus is one of the most common symptoms of many skin diseases, and can also be a leading manifestation of a number of somatic disorders. Despite the variety of causes and mechanisms that cause pruritus, the complexity of their interaction in the formation of this symptom, there are specific molecular targets, the impact on which allows not only to stop, but also affect the chains of pathological reagents, which are both the cause and the consequence of inflammation. An integrated approach in the treatment of skin itching involves the use of drugs (local and systemic effects) and physiotherapy methods. The aim of this study was to determine the therapeutic effectiveness of differentiated application of phototherapy and pulse currents in the complex treatment of pruritus. Patients (n=50) with a clinical picture of skin pruritus and the nature of the pathology typical for the outpatient department were examined. Patients were distributed according to the origin of the itching: dermatologic itching (20 patients), neurogenic pruritus (10); idiopathic itching (10) psychogenic itching (10). The duration of admission was 2 months. In the group of patients with dermatologic itching, phototherapy was performed on the OCTAderm (MEDlight, Germany). The course of treatment provided for 15 procedures. In the group of patients with the category of neurogenic and psychogenic pruritus, pulsed currents of influence on the central nervous system has been used. The course of treatment consisted of 5–11 sessions with a frequency for the first 5–6 procedures 2–3 times a week. Combination therapy contributed to a faster (7 to 10 days) and a significant reduction in itching intensity. Carrying out a pharmacophysiotherapy course with the inclusion of phototherapy and pulsed currents increased the duration of remission periods in the main observation groups on average from 3 to 18 months.

**Key words:** *itching, somatic disorders, physiotherapy treatment methods.*

## **Календарь конференций**

1–5 июня 2019

Лиссабон, Португалия

### **ЕААСI CONGRESS КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ АКАДЕМИИ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**



29 июня – 2 июля 2019

Санкт-Петербург, Россия

### **XII ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО АСТМЕ, АЛЛЕРГИИ и ХОБЛ II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ВСЕМИРНАЯ ШКОЛА ПО АЛЛЕРГИИ**



**WWW.ISIR.RU**

## РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ И ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ

О.А. Митковская

Институт повышения квалификации «Asyl Clinic», Алматы, Казахстан

Известно, что в последние годы все чаще и чаще возникают вирусные заболевания в эпидсезон (ОРВИ, грипп). Необходимо повысить эффективность терапии вирусных нозологий верхних дыхательных путей. Имунная система участвует в развитии вирусной инфекции, одним из модулей развития является аллергический механизм, включающий участие интерлейкина-5, или эозинофильного колониестимулирующего фактора, и интерлейкина-3. В период лечения вирусных инфекций используются антигистаминные препараты. Возможность приема дезлоратадина для лечения ОРВИ у взрослых дает возможность ускорить выздоровление и предупредить осложнения, позволяя не только контролировать симптоматику ринита (зуд, чиханье, ринорея), но и существенно уменьшать отечно-воспалительные реакции со стороны носоглотки.

**Ключевые слова:** *иммунная система, вирусная инфекция, интерлейкины, аллергический механизм, антигистаминные препараты, отек носоглотки.*

**Адрес для корреспонденции:** *Профессор, доктор мед. наук О.А. Митковская  
Зав. кафедрой аллергологии и иммунологии  
Институт повышения квалификации «Asyl Clinic»,  
Казахстан, Алматы, мкр. 8, дом 4А  
E-mail: mitkovskaya@mail.ru*

*УДК 616.21+616 921.5:615.218*

Самыми распространенными заболеваниями респираторного тракта являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Так, во время ежегодных эпидемий гриппом заболевают около 10–15% населения Земли, во время пандемий число больных возрастает в 4–5 раз. В России ежегодно регистрируется около 50 млн случаев инфекционных заболеваний. До 90% случаев из регистрируемой инфекционной заболеваемости приходится на ОРВИ и грипп [5]. Если взять статистические данные России в период эпидемии 2003 года, общее количество переболевших ОРВИ и гриппом составило 30 млн человек. В Казахстане ежегодно регистрируется до 1 млн случаев ОРВИ и гриппа, то есть ОРВИ и гриппом в эпидсезон заболевает до 10 и более процентов населения, такая же эпидемиологическая картина наблюдается в России, Белоруссии и странах Европы [4,11].

### Механизм развития ОРВИ

ОРВИ – это острое инфекционное респираторное заболевание вирусной природы. Вирус гриппа очень контагиозен, т. е. его попадание в организм человека в большом проценте случаев ведет к развитию заболевания.

Характерными признаками заболевания являются очень быстрое (в течение 3–4 часов) нарастание симптомов интоксикации: подъем температуры до 39°C и выше, что сопровождается сильным ознобом, слабостью, ломотой в мышцах, суставах, сильной головной

болью, а также резью в глазах, слезотечением, светобоязнью. Параллельно с интоксикацией появляются респираторные симптомы: боль в горле, сухой, часто изматывающий кашель, обильный насморк. Основной путь передачи – воздушно-капельный: при кашле, чихании, разговоре и даже обычном дыхании. Но возможна передача вирусов от больного и контактно-бытовым способом – через его носовые платки, посуду, постельное белье. Имунная система участвует в развитии ОРВИ и гриппа. Как известно, повышение температуры при ОРВИ и гриппе является защитной реакцией организма. Когда она находится в пределах 38,5°C, снижать ее нецелесообразно. Однако, когда температура тела поднимается выше 38,5°C, она уже представляет собой патогенетический фактор, поскольку индуцирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-8 и ИЛ-15. [1, 2].

Помимо влияния на клетки иммунной системы, ИЛ-5 проявляет свою активность и в отношении миелоидных клеток. Мишенью его регуляторного действия являются, в частности, эозинофилы. Этот цитокин избирательно стимулирует пролиферацию и дифференцировку костномозговых предшественников эозинофилов. ИЛ-5, или эозинофильный колониестимулирующий фактор, – полипептидный цитокин, относится к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с ИЛ-3 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. [7]. Индуцирует конечную дифференцировку поздних В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки.

Данная информация подтверждает, что вирусная инфекция запускает аллергический механизм в развитии клинических проявлений данного заболевания (ринорея, чихание, зуд, отек носоглотки и т. д.) [9, 10].

Диагностика ОРВИ основана на типичной клинической картине: температура: 38,5–39,5°C; частота пульса нарастает с повышением температуры; дыхание учащенное; умеренно выраженные катаральные явления (насморк, сухой кашель); гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева;

При тяжелой форме течения отмечаются серьезные клинические проявления и осложнения: лихорадка, нарушение сознания, явления менингизма, одышка, геморрагическая сыпь, тахикардия, глухость сердечных тонов, слабость пульса, артериальная гипотензия, акроцианоз и цианоз; носовые кровотечения, геморрагическая сыпь на коже и слизистых вследствие развития ДВС-синдрома; признаки острой дыхательной недостаточности у больных тяжелым (особенно пандемическим) гриппом (приступообразный звонкий кашель, свистящее стридорозное дыхание, тахикардия, слабый пульс, ослабление тонов сердца, артериальная гипотония); признаки острой сосудистой недостаточности, признаки отека и набухания вещества мозга, психомоторное возбуждение и нарушение сознания, признаки отека легких [6].

### **Принципы лечения ОРВИ**

Лечение ОРВИ является комплексным: полный покой, обильное питье (с целью дезинтоксикации), отказ от алкоголя и курения, физической нагрузки, домашний режим. Основные медикаментозные препараты для лечения гриппа: противовирусные препараты, иммуностимуляторы (этими свойствами обладает прежде всего витамин С), препараты интерферона, препараты для симптоматического лечения (жаропонижающие, отхаркивающие и др.), антигистаминные препараты. Антибактериальные препараты назначаются при осложнении бактериальной инфекцией или при обострении хронических воспалительных заболеваний. На вирусную инфекцию они не действуют [8].

Широко используется препарат антигриппин, который принимают пациенты для лечения или профилактики гриппа. Антигриппин – комбинированный лекарственный препарат, обладающий противовоспалительным, жаропонижающим и противоаллергическим действием. Он способствует устранению симптомов гриппа и острых респираторных заболеваний, уменьшает отечность слизистых оболочек носа и придаточных пазух, облегчая носовое дыхание. В состав препарата входят три активных компонента: жаропонижающий, антигистаминный и аскорбиновая кислота (витамин С), которые взаимно усиливают и дополняют фармакологические эффекты друг друга. Механизм действия и терапевтические эффекты антигриппина основаны на фармакологических свойствах входящих в его состав активных компонентов. Парацетамол – лекарственный препарат группы нестероидных противовоспалитель-

ных средств. Препарат оказывает выраженное жаропонижающее и анальгетическое действие, при этом противовоспалительный эффект препарата незначителен. Хлорфенирамина малеат – противоаллергическое лекарственное средство группы блокаторов H1-гистаминовых рецепторов. Хлорфенирамина малеат обладает выраженным антигистаминным, атропиноподобным, антихолинергическим и седативным эффектом. Препарат способствует устранению симптомов, развивающихся под действием гистамина, в том числе хлорфенирамина малеат уменьшает зуд, нормализует проницаемость сосудистой стенки и устраняет спазм гладкомышечного слоя сосудов, подавляет активность желез слизистой оболочки носа, за счет чего происходит снижение секреции слизи и уменьшение ринореи. Аскорбиновая кислота (витамин С) – лекарственное средство, обладающее выраженной антиоксидантной активностью. Витамин С защищает мембраны клеток от негативного воздействия перекисных соединений и свободных радикалов [3].

С 2000 года ведется дискуссия о необходимости включения антигистаминных препаратов в комплекс терапии ОРВИ, гриппа.

Проведенный в 2003 году метаанализ по изучению клинической эффективности антигистаминных лекарственных средств (ЛС) для лечения ОРВИ, включавший данные 22 рандомизированных клинических исследований, в которых антигистаминные ЛС выступали в качестве монотерапии, и 13 испытаний, в которых антигистаминные ЛС комбинировали с деконгестантами (общее количество участников – 8930 человек, включая детей разного возраста и взрослых), показал, что использование антигистаминных ЛС в комплексной терапии ОРВИ имеет клиническую эффективность, проявляющуюся улучшением носового дыхания, уменьшением ринореи и чихания. Однако у детей младшего возраста клиническая эффективность антигистаминных ЛС не доказана, не подтверждена клиническая эффективность при монотерапии антигистаминными ОРВИ у детей различного возраста [12].

Результаты исследований польских авторов, проведенных в 2006 году у 9640 больных ОРВИ, включая детей и взрослых, показали, что назначение цетиризина в комплексной терапии имело клиническую эффективность, проявляющуюся в уменьшении выраженности и продолжительности клинических симптомов ларингита, синусита, бронхита, тонзиллита, ринита. Особенно высокой она была у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом [13]. Основными препаратами, которые применяются при различных проявлениях аллергии, являются антигистаминные ЛС – антагонисты H1-гистаминовых рецепторов (H1-блокаторы). Условно они подразделяются на три поколения, каждое из которых имеет свои особенности. К препаратам 1-го поколения, применяющимся в клинической практике уже более 50 лет, относятся дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, клемастин, ципрогептадин, кwifeнадин и др. Они в основном используются при острых аллергических реакциях, поскольку ряд препаратов выпускается в парентеральных формах. Однако на фоне их применения наблюдается седативный эффект – от легкой до сильной

сонливости, – даже при использовании минимальных доз. Их прием может также вызывать чувство вялости, снижение способности к концентрации внимания, головокружение и нарушения координации. Одним из неприятных последствий приема антигистаминов 1-го поколения может быть сухость слизистых и повышение вязкости мокроты. Кроме того, при курсовом приеме препаратов этого поколения иногда отмечается снижение терапевтической эффективности и требуется замена препарата. Если сравнивать антигистаминные ЛС 2-го поколения с их предшественниками, то они имеют ряд преимуществ за счет высокой специфичности и сродства к H1-рецепторам. Можно применять меньшие дозы данных препаратов, они практически не оказывают седативного и снотворного эффектов. Большинство препаратов этого поколения действует быстро, причем эффект сохраняется в среднем до 24 часов. К препаратам 2-го поколения не наступает привыкания, поэтому их можно использовать длительными курсами при хронических аллергических заболеваниях.

К препаратам для лечения аллергических заболеваний 3-го поколения относятся дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин. Врачами они назначаются как активные метаболиты антигистаминных ЛС предыдущих поколений, при этом они обладают всеми их преимуществами. Главная особенность данных препаратов – высокая селективность и минимальный риск развития нежелательных реакций. Дезлоратадин является более сильным обратным агонистом H1-рецептором, что доказано как в клинических исследованиях, так и в врачебной практике. Установлено, что дезлоратадин – практически единственный блокатор H1-гистаминовых рецепторов, демонстрирующий в контролируемых исследованиях постоянный деконгестивный эффект. Дезлоратадин оказывает не только антигистаминный эффект, но также противовоспалительный и антиаллергический. Дезлоратадин используется для лечения острой и хронической нозологии аллергического механизма.

## Материалы и методы

Для оценки эффективности применения дезлоратадина (Дезлор) в лечении ОРВИ, гриппа у взрослого населения было проанализировано лечение ОРВИ средней степени тяжести в двух группах.

Первая группа включала 10 человек, в том числе 4 женщины и 6 мужчин, возраст от 20 до 45 лет, средний возраст – 33,5, в период лечения вирусной инфекции в течение 7 дней принимали арбидол, аскорбиновую кислоту перорально, парацетамол при необходимости снижения температуры, обильное питье, покой.

Вторая группа также включала 10 человек, в том числе 5 женщин и 5 мужчин, возраст от 20 до 45 лет, средний возраст – 33,5, в период лечения вирусной инфекции в течение 7 дней принимали арбидол, аскорбиновую кислоту перорально, парацетамол при необходи-

мости снижения температуры, дополнительно назначали Дезлор (дезлоратадин) по 1 таблетке (5 мг) 1 раз день, обильное питье, покой.

Мы анализировали проявление основных симптомов ОРВИ: при какой схеме терапии быстрее, безопасно снижались проявления симптомов (в первой или второй группе).

Основные симптомы были следующие: температура 38,5–39,5 С; частота пульса соответствует повышению температуры; дыхание учащенное; умеренно выраженные катаральные явления (насморк, сухой кашель); гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева.

## Результаты и обсуждение

В первой группе температура у пациентов нормализовалась к четвертому–пятому дню терапии, параллельно уменьшилась частота пульса, нормализовалось дыхание, уменьшились катаральные явления. Гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева нормализовались к 6–7 дню проводимой терапии.

Во второй группе температура нормализовалась у пациентов ко 2–3 дню терапии, параллельно уменьшилась частота пульса, нормализовалось дыхание, уменьшились катаральные явления, а гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева нормализовались к 4–5 дню проводимой терапии.

Возможность приема дезлоратадина для лечения ОРВИ у взрослых дает возможность ускорить выздоровление и предупредить осложнения. Прием антигистаминного препарата позволяет не только контролировать симптоматику ринита (зуд, чиханье, ринорея), но и существенно уменьшать отечно-воспалительные реакции со стороны носоглотки.

## Заключение

Основываясь на результатах клинических исследований и своем практическом опыте применения дезлоратадина, мы можем рекомендовать его применение в комплексной терапии вирусной инфекции у взрослого населения. Препарат прекрасно переносится пациентами без возникновения осложнений и зависимости, не обладает кардиотоксическим действием, не вызывает сонливости, психосоматического сбоя в работе человеческого организма, позволяет избежать обострения хронических заболеваний. Использование дезлоратадина в лечении ОРВИ способствует полному восстановлению организма после перенесенной вирусной инфекции.

## Литература

1. Адо А.Д. *Общая аллергология*. М.: Медицина. 1978. 427 с.
2. Вершигора А.Е. *Основы иммунологии*. Киев: Высшая школа. 1980. 503 с.
3. *Доказательная медицина. Клинические рекомендации для практикующих врачей*. ГЕОТАР Медиа: 2002.
4. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. *Острые респираторные заболевания: Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника*. М.: Медицина. 1991. 136 с.
5. Иванников Ю.Г., Жуков А.О., Порсагошвили Е.З. Смертность от гриппа, ОРЗ и острой пневмонии как один из факторов, определяющих здоровье населения. // *Вестн. РАМН*. 1994. № 9. С. 44–48.
6. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. Ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. М.: ГЭОТАР-Медиа: 2010. 1056 с.
7. Митковская О.А. *Руководство по аллергологии и иммунологии*. Алматы: 2016. 278 с.
8. Михайлов А.А., Дворецкий Л.И., ред. *Справочник практического врача*. Эксмо: 2007. 528 с.
9. Мошкевич В.С. *Аллергические заболевания верхних дыхательных путей в Казахстане* Докт. дисс. М.: 1973.
10. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // *Аллергология и иммунология*. 2003. Том 4 № 2. С 5–14.
11. *Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) Revised Guidance*. 2009: Geneva, World Health Organization.
12. Jahnz-Rozyk K. Ceterizine and respiratory tract infections in opinion of Polish doctors. // *Pol Merkur Lekarski* 2006. Vol. 21. P. 454–458.
13. Sutter A.I., Lemiengre M., Campbel H., Mackinnon H.F. Antihistamines for the common cold. // *Cohrane Database Syst Rev* 2003.

## **Effectiveness of antihistamines for the treatment of ARVI and influenza in adults**

*O.M. Mitkovskaya*

**Institute for Advanced Studies "Asyl Clinic",  
Almaty, Kazakhstan**

It is known that in recent years viral diseases in epidemic season (ARVI, influenza) appear with increasing frequency. It is necessary to increase the effectiveness of viral nosology therapy of the upper airways. The immune system is involved in the development of viral infection; one of the development modules is the allergic mechanism: interleukin 5 or eosinophilic colony-stimulating factor interleukin 3. Antihistamines are used in treatment of viral infections. The possibility of taking desloratadine as a treatment of ARVI for adult population makes it possible to accelerate the recovery stages and prevent complications that can not only control the symptoms of rhinitis (pruritus, sneezing, rhinorrhea), but also reduce globally the edematous inflammatory reactions from the nasopharynx.

**Key words:** *immune system, viral infection, interleukins, allergic mechanism, antihistamines, swelling of the nasopharynx.*

## РОЛЬ СЕЛЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ДЕТЕЙ

А.А. Эюбова, Г.Г. Кабулов, Г.И. Джабраилова

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

В нашем исследовании у 31 ребенка с диагнозом аутоиммунный тиреоидит (АИТ) определялись уровни Se, показатели тиреоидного статуса и содержание тиреоидных антител в сыворотке крови. Обследованные пациенты были разделены на две группы: 14 детей в течение 6 месяцев получали базисное лечение L-тироксином, 17 детей в тот же промежуток времени наряду с базисным лечением принимали пищевую добавку, содержащую селен. В результате исследования было выявлено, что у детей с АИТ имеет место определенный дефицит селена. По этой причине назначение селена детям в виде пищевой добавки способствовало повышению содержания его в крови. У пациентов, принимавших селен, наблюдалось статистически достоверное снижение уровня антител к тканям щитовидной железы, понижение уровня тиреотропного гормона и повышение тироксина и трийодтиронина. Это позволяет прийти к выводу, что селену принадлежит своеобразная роль в патогенезе аутоиммунного тиреоидита. Данный микроэлемент, благодаря значительному влиянию на аутоиммунные процессы, происходящие в организме, снижает титр антител к щитовидной железе, оказывая на их активность ингибирующее воздействие.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, селен, анти-ТПО, дети.

**Адрес для корреспонденции:** Г.И. Джабраилова  
Азербайджанский медицинский университет  
Кафедра детских болезней II  
E-mail: aaa@day.az, gunay.tcin@gmail.com

УДК 616-092/-097:661.691.1; 616.441-002:616-092/-097

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) считается наиболее частой патологией среди заболеваний щитовидной железы. АИТ характеризуется диффузной лимфоцитарной инфильтрацией, гипертрофией, а впоследствии атрофией и фиброзом паренхиматозных клеток с увеличением числа оксифильных клеток [7, 9, 14]. Наиболее частым осложнением АИТ является гипотиреоз. Длительный гипотиреоз, в свою очередь, считается основной причиной задержки роста и развития у детей [16, 17].

В развитии АИТ немаловажную роль играют факторы внешней среды [1–5, 11, 15]. Считается, что дефицит некоторых микроэлементов в детском возрасте снижает адаптационные возможности организма по отношению к агрессивным условиям окружающей среды и создает предпосылки для развития различных заболеваний [8, 20].

Известно, что щитовидная железа представляет собой орган, в котором содержится наибольшее количество селена в организме. Данный микроэлемент обладает противовоспалительным эффектом, участвует в антиоксидантной защите щитовидной железы, в метаболизме тиреоидных гормонов, является важнейшим фактором в биосинтезе селенпротеина, а также оказывает влияние на многие клетки иммунной системы. Дефицит селена может привести к снижению иммунной компетенции и повлиять на нарушение клеточного иммунитета [18].

В настоящее время специфическое лечение АИТ все еще не разработано, нет методов эффективного и безопасного воздействия непосредственно на аутоиммун-

ный процесс в щитовидной железе [19]. Международные рекомендации по терапевтическому ведению больных с АИТ подразумевают применение тиреоидных гормонов и индивидуальное симптоматическое лечение [9, 14].

В последние годы ученые и практические врачи-эндокринологи, занимающиеся патологией щитовидной железы, особое внимание уделяют применению селена в комплексном лечении АИТ [9–11, 17].

Ряд ученых отмечают эффективность включения препаратов с содержанием селена в терапию АИТ, указывая на обнадеживающие результаты подобных исследований [12]. Однако имеются и другие работы, в которых не обнаруживалось удовлетворительного воздействия такого лечения при АИТ.

Роль и механизмы участия селена в аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы все еще до конца не изучены. С другой стороны, анализ литературных данных показал, что работ, посвященных применению селена в лечении АИТ у детей, недостаточно. Исходя из вышесказанного, мы поставили перед собой цель – изучить эффективность селена в патогенезе АИТ у детей.

### Материалы и методы исследования

К исследованию был привлечен 31 ребенок с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит» (средний возраст – 11,16±0,59 лет). Больные были разделены на две группы. В первую группу были включены 17 детей (6 мальчиков и 11 девочек). Вошедшие в данную группу паци-

Таблица

**Сравнительный анализ показателей тиреоидного статуса у детей с аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения (M±m)**

Показатели	Группы сравнения			
	I группа, n=17		II группа, n=14	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Селен, мкг/л	67,74±2,35	96,79±2,28*	69,83±1,88	72,01±1,68
АТ-ТПО, Ед/мл	568,1±80,1	385,5±42,5*	504,07±134,6	470,27±120,29
АТ-ТГ, Ед/мл	238,6±64,3	201,3±50,8	229,70±93,04	212,13±79,44
ТТГ, Ед/л	4,45±0,22	3,10±0,19*	4,32±0,25	3,06±0,14
Т4, нг/дл	1,18±0,05	1,29±0,03*	1,2±0,07	1,31±0,08**
Т3, пг/мл	2,83±0,13	3,36±0,14*	2,89±0,13	3,46±0,21**

**Примечание:** \* достоверность различий в показателях I группы до и после лечения,  $p < 0,05$ ; \*\* достоверность различий в показателях II группы до и после лечения,  $p < 0,05$ .

енты наряду с базисным лечением L-тироксина (заместительная терапия с целью поддержания нормального уровня тиреотропного гормона, ТТГ) получали также L-селенметионин (препарат селена, США, молекулярная формула –  $C_5H_{11}NO_2Se$ ) в дозе 50 мкг 1 раз в день в течение 6 месяцев.

Показанием к применению L-селенметионина являлось субоптимальное и более низкое содержание селена в сыворотке крови пациента. Использование L-селенметионина переносилось пациентами нормально, побочных эффектов у обследованных не отмечалось. Каких-либо нарушений функции щитовидной железы на фоне приема селена также не регистрировалось. Пациентам предлагалось принимать препарат с водой через 1 час после еды в утренние часы.

Помимо этого, дети и их родители были проинформированы о том, что пациентам не следует без согласования с врачом принимать какие-либо препараты, в том числе противовоспалительные, кортикостероиды, поливитамины и средства, содержащие микроэлементы. У обследованных детей средняя продолжительность заболевания АИТ составила  $2,96 \pm 0,25$  лет.

Во вторую группу были включены 14 пациентов (5 мальчиков и 9 девочек) с состоянием эутиреоза на фоне заместительной терапии L-тироксина (критерием успешности лечения считалось поддержание длительного нормального уровня ТТГ в пределах  $0,5-2,0$  мЕ/л).

В процессе исследования на базе лаборатории Учебно-терапевтической клиники Азербайджанского медицинского университета были определены уровни ТТГ, тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа с помощью аппарата "ADVIA Centaur XP".

Концентрация специфических антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и тиреоглобулину (анти-ТГ) была изучена иммунометрическим методом на аппарате "Simens IMMULIFE 2000XP". Уровень селена в сыворотке крови определяли в лаборатории "Nipokra" (Турция). Все исследования проводились до и после лечения.

## Результаты и обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты представлены в таблице. При анализе показателей уровня селена до начала лечения было обнаружено, что только у 1 из 31 ребенка с диагнозом АИТ концентрация селена находилась в диапазоне оптимальных величин  $101-135$  мкг/л. У 23 (74,2%) больных концентрация селена в сыворотке была субоптимальной ( $65-100$  мкг/л), у 7 (22,6%) детей показатели селена были ниже субоптимальных величин.

В обеих группах до начала наблюдения в содержании селена в сыворотке крови значительных межгрупповых различий не обнаружено (в первой группе –  $67,74 \pm 2,35$ , во второй –  $69,83 \pm 1,88$  мкг/л). Однако после терапии с добавлением селена к базовому лечению у детей I группы уровень данного микроэлемента был выше по сравнению со второй группой ( $p < 0,005$ ).

Поскольку у детей с диагнозом АИТ, получавших селен в виде пищевой добавки, концентрация селена в сыворотке значительно повышалась, можно предположить, что субоптимальный уровень селена связан либо с недостаточным его поступлением с пищей, т. е. алиментарным фактором, не имеющим отношения к нарушению всасывания его в организме, либо с повышенным «расходом» микроэлементов у детей с АИТ, что может стать предметом новых исследований.

Как видно из таблицы, в начале исследования фактической разницы между группами и концентраций анти-ТПО (ТПО – это аутоантитела к пероксидазе тиреоцитов, используются как маркер аутоиммунных заболеваний ЩЖ) – не было выявлено (в I группе  $568,1 \pm 80,1$ ; во II группе –  $504,07 \pm 134,6$  Ед/мл). То же самое отмечалось в отношении анти-ТГ (в I группе –  $238,6 \pm 64,3$ , во II группе –  $229,7 \pm 93,04$  Ед/мл,  $p > 0,05$ ).

После лечения концентрация анти-ТПО в I группе значительно снизилась с  $568,1 \pm 80,1$  до  $385,5 \pm 42,5$  Ед/мл. Во II группе, напротив, достоверных изменений данного показателя не наблюдалось. Несмотря на имеющуюся тенденцию к снижению среднего

значения анти-ТПО (~8%), которая наблюдалась у больных, получавших только L-тироксин, в общем в группе достоверного снижения данного показателя после лечения по сравнению с первичными значениями не было выявлено ( $470,27 \pm 120,29$  Ед/мл).

Необходимо отметить и то, что у 3 (17,6%) детей, принимавших добавку, содержащую селен, имела место нормализация концентрации анти-ТПО.

Как следует из данных, представленных в таблице, значительного изменения титра анти-ТГ в ходе наблюдения не отмечалось. Многие исследователи считают, что данные антитела малоспецифичны для АИТ [16, 20]. По их мнению, происходящие в щитовидной железе воспалительные процессы при наличии комплемента считаются цитотоксическими [13].

В обеих группах в концентрациях ТТГ, Т4 и Т3 до лечения статистической разницы отмечено не было, поскольку пациенты находились в состоянии эутиреоза. На фоне заместительной терапии L-тироксином средний базальный уровень ТТГ составил  $4,45 \pm 0,22$  (I группа) и  $4,32 \pm 0,25$  Ед/л (II группа), в группе, получавшей дополнительно селен –  $1,94 \pm 0,25$  Ед/л.

Наряду с этим, нужно отметить, что и в первой, и во второй группах к концу периода наблюдения отмечалось снижение секреции гипофизом тиреотропного гормона. Однако, если во второй группе это снижение не было значительным, то в первой группе имело место

статистически достоверное уменьшение ТТГ ( $p < 0,02$ ). Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении гормонов щитовидной железы. В обеих группах уровень тироксина и трийодтиронина были склонны к повышению, причем изменения носили достоверный характер. Показатель достоверности для тироксина и трийодтиронина в первой группе составил  $p < 0,02$ ,  $p < 0,03$ , а во второй группе –  $p < 0,03$ ,  $p < 0,03$ .

## Заключение

Таким образом, в результате наших исследований было выявлено, что у детей с АИТ имеет место определенный дефицит селена. Назначение этим детям селена в комплексной терапии способствовало повышению его до оптимального уровня. Также в нашем исследовании у пациентов, принимавших селен, наблюдалось статистически достоверное снижение антител к тканям щитовидной железы, определенное понижение уровня тиреотропного гормона и повышение уровней тироксина и трийодтиронина.

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что селен играет существенную роль в патогенезе АИТ. Данный микроэлемент, благодаря влиянию на аутоиммунные процессы, снижает титр антител к щитовидной железе, оказывая на их активное ингибирующее воздействие.

## Литература

1. Косовский Г.Ю., Славянская Т.А. Оценка эффективности комбинированной лимфотропной иммунотерапии у больных внегоспитальной пневмонией на фоне базисной антибактериальной терапии. // *Аллергология и иммунология*. 2003. Т. 4. № 2. С. 51-53.
2. Кудрявцева И.В., Славянская Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Уровни аутоантител к ядерным днк, лактоферрина и некоторые иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 1999. Т. 19. № 3-4. С. 66-68.
3. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И. Роль цитокинов в иммунопатологии. // *Аллергология и иммунология*. 2005. Т. 6. № 2. С. 42.
4. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации. // *Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation)*. 1999. № 11. С. 70.
5. Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И., Вишняков М.Н., Чихладзе М.В. Иммунологический мониторинг больных хроническим бронхитом в динамике восстановительной иммунореабилитации. // *Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation)*. 1999. № 11. С. 70.
6. Ahmed R., Al-Shaikh S., Akhtar M. Hashimoto Thyroiditis: a century later // *Adv Anat Pathol*. 2012. Vol. 19. # 3. P. 181-186.
7. Bailey R.L., West K.P., Black R.E. The epidemiology of global micronutrient // *Ann Nutr Metab*. 2015. Vol. 66. Suppl. 2. P. 22-33.
8. Brown S.R. Autoimmune thyroiditis in childhood // *J Clin Res Pediatr. Endocrinol*. 2013. Suppl 1. P. 45-49.
9. Dolan K., Finley H., Gasta M., Houseman S. Managing Hashimoto's thyroiditis through personalized care: A Case Report. // *Altern Ther Health Med*. 2018. Vol. 3. P. 56-61.
10. Drutel A. Archambeaud F. Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013. Vol. 78. #2. P. 155-164.
11. Duntas L.H. The Role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis // *Horm. Metab. Res*. 2015. Vol. 47. #10. P. 721-726.
12. Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxid Redox Signal* 2012. Vol. 16 # 7. P. 705-743.
13. Krysiak R., Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96. #7. P. 2206-2215.
14. Kurnaz E., Savaş-Erdeve Ş., Keskin M. // *Turkish J. Pediatrics* 2016. Vol. 58. P. 446-451.
15. Luo Y. Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol Sci*. 2014
16. Rivkees S.A., Bode H.H., Crawford J.D. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature // *N Engl J Med*. 1988. Vol. 318. P. 599-602.
17. Velasco I., Bath S.C., Rayman M.P. Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life // *Nutrients* 2018. Vol. 10. #3. doi: 10.3390/nu10030290.
18. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment // *Int. J Endocr.* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>.

19. Won Sang Yoo, Hyun Kyung Chung Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases // *Endocrinol Metab* (Seoul). 2016. Vol. 31. # 3. P. 379–385
20. Zhang Y., Gao Y., Li M., Xie L. Avidity of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status // *Clin Exp Immunol*. 2010. Vol. 161. # 1. P. 65–70.

## **The role of selenium in pathogenesis of autoimmune thyroiditis in children**

*A.A. Eyyubova, H.H. Gabulov, G.I. Jabrayilova*

Azerbaijan Medical University, Department of Children's Diseases II,  
Baku, Azerbaijan

In 31 children with a diagnosis of AIT levels of Se, thyroid status, and thyroid antibodies in serum were determined. The examined patients were divided into 2 groups: 14 children received basic treatment with L-thyroxine for 6 months, 17 children received a dietary supplement containing selenium in the same period of time in addition of basic treatment. The results of the study showed, that children with AIT have a certain deficiency of selenium. For this reason, the appointment of selenium to children in the form of a dietary supplement contributed to an increase in its content in the blood. In patients taking selenium, there was a statistically significant decrease in antibodies to the thyroid tissues, the decrease in thyroid stimulating hormone levels and the increase in thyroxine and triiodothyronine. This suggests that selenium has a peculiar role in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis. This microelement, due to the significant effect on the autoimmune processes occurring in the body, reduces the titer of antibodies to the thyroid gland, providing an inhibitory effect on their activity.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, selenium, *анти-ТПО, children*

## **Календарь конференций**

1–6 октября 2019

Сочи–Дагомыс, Россия

**II ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ**

**VI СЪЕЗД ФИЗИОЛОГОВ СНГ**

**VI СЪЕЗД БИОХИМИКОВ РОССИИ**

**WWW.PHYSIOLOGY-CIS.ORG**

## АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И УРОВЕНЬ ОСНОВНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ И МЯГКИМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ АМНЕСТИЧЕСКОГО ТИПА

*И.К. Малашенкова<sup>1,2</sup>, С.А. Крынский<sup>1,2</sup>, Н.А. Хайлов<sup>1</sup>,  
Д.П. Огурцов<sup>1,2</sup>, Е.В. Пономарева<sup>3</sup>, С.И. Гаврилова<sup>3</sup>,  
Н.А. Дидковский<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>НИЦ «Курчатовский институт», Москва

<sup>2</sup>ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

<sup>3</sup>Научный центр психического здоровья», Москва

Изучены основные параметры гуморального и клеточного иммунитета, уровень основных цитокинов у больных с мягким когнитивным снижением амнестического типа (аМСІ, n=100), с болезнью Альцгеймера (БА, n=45) и в группе контроля (n=40). Обследованы 100 больных с диагнозом аМСІ, 45 пациентов с БА и 40 человек контрольной группы без когнитивных расстройств. Оценивали уровень иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-12) в сыворотке крови методом ИФА, параметры клеточного иммунитета методом проточной цитометрии. Обнаружены значимые различия по уровню цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , а также по показателям клеточного иммунитета в зависимости от стадии когнитивных расстройств. Результаты важны для разработки методов ранней диагностики БА на додементной стадии и для поиска новых мишеней таргетной терапии.

**Ключевые слова:** адаптивный иммунитет, болезнь Альцгеймера, нейровоспаление, цитокины, аМСІ.

**Адрес для корреспонденции:** Доктор мед. наук И.К. Малашенкова  
НИЦ «Курчатовский институт»  
123098 Москва, пл. Академика Курчатова, 1  
E-mail: malashenkova.irina@bk.ru

УДК 612.017.2; 616-002 577112 Сут:616.894

Синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа (аМСІ) в настоящее время рассматривается как возможный ранний додементный клинический этап болезни Альцгеймера (БА). БА – нейродегенеративное заболевание мультифакториальной этиологии, проявляющееся, как правило, в возрасте старше 60 лет и приводящее к прогрессирующему нарушению памяти, зрительно-пространственных функций, изменениям эмоциональной сферы и личности в целом. БА является самой частой причиной деменции у лиц старше 65 лет: в настоящее время болезнью поражены около 50 млн человек в мире, а к 2030 году ожидается увеличение этого числа до 82 млн. Эффективные методы терапии БА на стадии деменции не разработаны.

По современным представлениям, развитию и прогрессированию нейродегенеративного процесса при БА, в том числе на ее доклинической стадии и на стадии аМСІ, способствует длительная латентная активация механизмов врожденного иммунного ответа в центральной нервной системе (ЦНС) (нейровоспаление). Важнейшими участниками воспаления, нейродегенерации и гибели клеток мозга при деменциях альцгейме-

ровского типа являются клетки микроглии (специализированные макрофаги центральной нервной системы) [19]. Микроглиоциты развиваются из миелоидных клеток-предшественников эмбрионального желточного мешка и мигрируют в ЦНС на 10,5 неделе развития (у мышей) [7]. В норме микроглия не только участвует в иммунной защите ЦНС, удалении поврежденных клеток и продуктов апоптоза, но и выполняет трофическую роль: продуцирует физиологические концентрации цитокинов, необходимые для нормальных функций нейронов и поддерживающие процессы нейрогенеза и синаптической пластичности [4, 5]. Активность клеток микроглии важна для развития ЦНС, способствуя удалению избыточных синапсов и нейронов [6]. Также в условиях нормы микроглия способствует клиренсу патологического пептида амилоида- $\beta$  из ЦНС, поглощая его растворимые формы при взаимодействии амилоида- $\beta$  со рецепторами-мусорщиками микроглии TREM2 [24].

Изучается связь между маркерами системного воспаления, отдельными показателями иммунитета и нейровоспалением на ранних стадиях БА, в том числе при

aMCI. Показано, что наличие хронического системного воспаления повышает риск БА в 1,5–1,8 раза [21]. Воздействие периферически синтезированных цитокинов и других медиаторов воспаления на ЦНС может осуществляться, по крайней мере, тремя различными способами: путем проникновения цитокинов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) за счет механизмов активного транспорта, изменения активности афферентных механизмов автономной нервной системы при воздействии цитокинов на окончания блуждающего нерва и модуляции секреции медиаторов иммунной системы эндотелиоцитами ГЭБ при воздействии цитокинов периферического кровотока.

Результаты различных работ, оценивающих отдельные показатели иммунитета при aMCI, нередко противоречивы. При этом работы, в которых проводилось бы комплексное изучение иммунных показателей при различных стадиях когнитивных расстройств альцгеймеровского типа, в литературе практически отсутствуют. Целью данного исследования было изучение основных параметров гуморального и клеточного иммунитета, уровня основных цитокинов у больных с aMCI, с БА и в группе контроля.

## Материал и методы

В ходе выполнения работы были обследованы 100 больных с диагнозом aMCI (54–84 года, средний возраст 72,6±4,6 лет), 45 пациентов с БА (64–86 лет, ср. возраст 74,3±5,7 лет; 17 пациентов имели начальную стадию деменции, 12 – умеренную стадию, 16 – тяжелую стадию), а также 40 человек контрольной группы без когнитивных расстройств, сопоставимые по возрасту и полу с основной и контрольной группами. Критериями включения в исследование были способность пациента подписать и датировать форму информированного согласия или присутствие законного представителя пациента, который может подписать и датировать форму информированного согласия; возраст 40 и более лет; диагноз БА в соответствии с критериями NINCDS/ADRDA и оценка по шкале минимальной оценки психического статуса (MMSE) ≤26 баллов, или диагноз aMCI в соответствии с операциональными критериями MCI (по J. Golomb et al., 2001) и оценка по шкале MMSE ≥27 баллов; оценка по шкале Хачински ≤4; оценка по гериатрической шкале депрессии ≤10. Перед включением в исследование пациенты и их родственники были ознакомлены с протоколом исследования и подписали форму добровольного информированного согласия. Исследование было одобрено этическим комитетом Научного центра психического здоровья. Участникам исследования проводилось общеклиническое обследование, оценка когнитивных функций с использованием нейропсихологических шкал, забор крови для иммунологического обследования.

Для определения концентрации цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-12), С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови пациентов использовали метод ИФА (коммерческие наборы для иммуноферментного анализа фирм «Цитокин», «Вектор Бест», «ХЕМА», «Bender

Medsystems»). Для определения показателей клеточного иммунитета использовали метод проточной цитометрии (моноклональные антитела для иммунофенотипирования производства «Becton Dickinson» (США) к антигенам дифференцировки CD3, CD16<sup>+</sup>CD56, CD45, CD4, CD19, CD21, CD8).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных пакетов прикладных программ Exel (Microsoft, 2010), Statistica 10 (Stat Soft, 2010). Средние значения количественных показателей по группам представлялись как M±m. Проверка распределения на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась посредством t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при p<0,05.

## Результаты

В таблице 1 приведены результаты оценки показателей гуморального иммунитета при aMCI и болезни Альцгеймера. Выявлено, что в среднем по группе пациентов с aMCI, а также при БА в стадии мягкой и умеренной деменции уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормы, в то время как при тяжелой деменции отмечалось достоверное снижение уровня IgG, свидетельствующее о недостаточности гуморального иммунитета. Следует отметить, что в группе больных aMCI уровень IgG имел выраженную гетерогенность: 46 пациентов имели невысокий, пограничный с нижней границей нормы уровень IgG (700–1000 мг%), у 49 больных уровень IgG был в пределах от 1000 до 1600 мг% и у 8 пациентов он был повышен (более 1600 г%) (табл. 1).

Показатели клеточного иммунитета оценивались у 45 пациентов с БА и у 57 пациентов с aMCI, в среднем они не отличались от возрастной нормы (табл. 2).

При этом у 14 больных с aMCI отмечалось умеренное снижение (<40%) содержание CD4<sup>+</sup> клеток. Эти пациенты в среднем были старше (1945±4,5 год рождения и 1952±2,5 год рождения, p=0,03), более высокий уровень CD8<sup>+</sup> клеток (30,95±2,25% и 22,82±1,25%), NK-клеток (21,42±5,01% и 13,84±1,98%), уровень активации Т-клеток (5,84±2,15% и 2,97±0,68%) (рис. 1). Следует отметить, что уровень CD8<sup>+</sup> клеток у них не отличался от контрольных значений, а уровень NK-клеток был достоверно выше показателей контрольной группы, что может отражать компенсаторную активацию эффекторных механизмов цитотоксичности. Среди больных БА на стадии ранней и умеренной деменции снижение уровня CD4<sup>+</sup> клеток до уровня менее 40% отмечалось у 7 пациентов. В данной подгруппе также имела место тенденция к более старшему возрасту (p<0,07), однако, в отличие от пациентов с aMCI, для больных БА со снижением CD4<sup>+</sup>клеток не было характерно повышение содержания NK-клеток (рис. 1, 2).

Уровень цитокинов врожденного и адаптивного иммунного ответа, С-реактивного белка при мягком когнитивном снижении и болезни Альцгеймера.

Результаты оценки уровня основных цитокинов и маркеров воспаления при MCI и БА приведены в таблице 3. В целом, при когнитивных расстройствах альц-

И.К. Малащенко, С.А. Крынский, Н.А. Хайлов, Д.П. Огурцов, Е.В. Пономарева, С.И. Гаврилова, Н.А. Дидковский

геймеровского типа были выявлены признаки активации системного воспалительного ответа. Так, сывороточный уровень С-реактивного белка был при аМСІ достоверно повышен по сравнению с нормой, а при БА в стадии мягкой и умеренной деменции отмечалась тенденция к повышению данного показателя, не достигавшая, однако, достоверности. Как правило, в качестве

маркера системного воспалительного ответа расценивается повышение уровня С-реактивного белка выше 5 г/л. Такое повышение этого показателя имело место у 45 из 100 пациентов с аМСІ, также оно наблюдалось в 3 из 12 случаев БА в стадии мягкой деменции, в 1 из 10 случаев БА в стадии умеренной деменции, в 5 из 13 случаев БА в стадии тяжелой деменции.

Таблица 1

**Показатели гуморального иммунитета и уровень маркеров системного воспаления при синдроме мягкого когнитивного снижения амнестического типа и болезни Альцгеймера по сравнению с нормой**

Показатели	Болезнь Альцгеймера			Мягкое когнитивное снижение	Норма
	Ранняя деменция	Умеренная деменция	Тяжелая деменция		
IgA, мг%	235,46±30,73	271,22±63,23	287,91±52,27*	232,63±24,84	204,86±15,2
IgM, мг%	143,64±56,75	115,11±29,63	167,27±57,67	132,95±20,78	121,77±30,82
IgG, мг%	1415,18±230,95	1058,33±333,39	753,44±152,37*	1112,73±81,06	1215,3±140,2
ЦИК, у.е.	116,8±17,66	115,2±24,89	87,29±16,26	67,65±11,6	79,27±6,5

Примечание: \* – достоверные различия по сравнению с нормой.

Таблица 2

**Показатели клеточного иммунитета при синдроме мягкого когнитивного снижения амнестического типа и болезни Альцгеймера по сравнению с нормой**

Показатели	Болезнь Альцгеймера			Мягкое когнитивное снижение	Норма
	Ранняя деменция	Умеренная деменция	Тяжелая деменция		
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	43,29±4,47	43,44±4,7	40,93±9,24	44,68±2,73	42,3±2,6
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	24,1±4,83	23,74±5,62	31,57±9,37	24,77±1,55	26,5±2,4
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,01±0,4	2,37±0,71	1,65±0,77	2,13±0,27	1,72±0,21
CD3-CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	14,27±4,45	18,98±5,16	13,7±3,46	15,59±2,81	13,6±1,6
CD3-CD19 <sup>+</sup> , %	9,29±2,61	7,75±1,37	7,25±3,39	9,43±1,22	7,9±0,8
HLA-DR, %	11,14±2,15	13,04±4,09	13,87±6,2	14,7±1,86	15,2±1,94

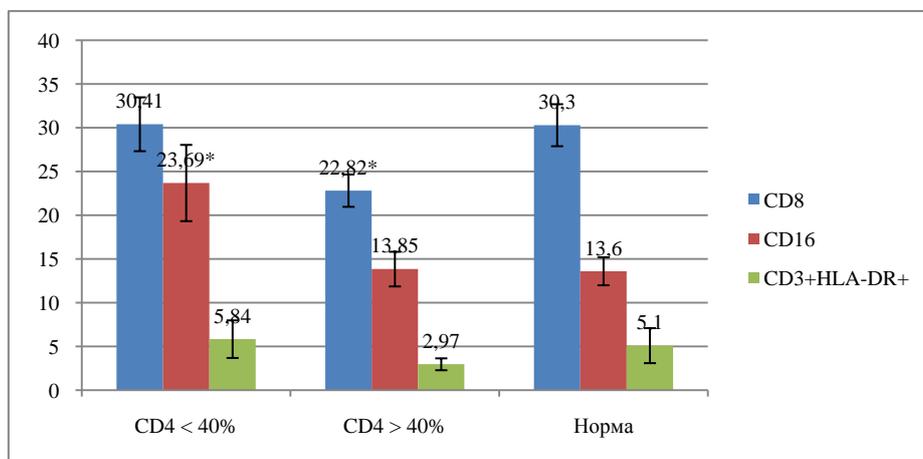


Рис. 1. Показатели клеточного иммунитета у больных аМСІ в зависимости от уровня CD4<sup>+</sup> клеток. \* – достоверные различия с нормой.

Таблица 3

Уровень цитокинов врожденного и адаптивного иммунного ответа при синдроме мягкого когнитивного снижения амнестического типа и болезни Альцгеймера по сравнению с нормой

Показатели	Болезнь Альцгеймера			Мягкое когнитивное снижение	Норма
	Ранняя деменция	Умеренная деменция	Тяжелая деменция		
ИФН $\alpha$ , пг/мл	3,37 $\pm$ 0,54	4,86 $\pm$ 1,6	20,55 $\pm$ 22,17	10,06 $\pm$ 6,15	7,12 $\pm$ 3,41
ИФН $\gamma$ , пг/мл	137,84 $\pm$ 97,83	49,85 $\pm$ 40,94	46,34 $\pm$ 31,78	108,7 $\pm$ 55,01	32,52 $\pm$ 18,54
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	12,04 $\pm$ 5,55*	15,11 $\pm$ 8,46*	7,13 $\pm$ 3,42*	13,29 $\pm$ 3,52*	3,43 $\pm$ 0,23
ИЛ-2, пг/мл	14,1 $\pm$ 1,7	12,1 $\pm$ 1,4	11,4 $\pm$ 1,2	14,7 $\pm$ 4,1	9,0 $\pm$ 2,0
ИЛ-4, пг/мл	3,08 $\pm$ 1,06	3,87 $\pm$ 1,51	5,04 $\pm$ 2,6	4,15 $\pm$ 1,76	1,21 $\pm$ 1,09
ФНО $\alpha$ , пг/мл	6,99 $\pm$ 1,79*	6,46 $\pm$ 2,05*	5,63 $\pm$ 2,21*	3,24 $\pm$ 1,00*	1,28 $\pm$ 0,27
ИЛ-8, пг/мл	14,91 $\pm$ 5,39*	14,8 $\pm$ 6,17	12,59 $\pm$ 6,3	11,64 $\pm$ 1,93*	13,02 $\pm$ 1,83
ИЛ-10, пг/мл	19,34 $\pm$ 15,58	4,13 $\pm$ 0,55	10,93 $\pm$ 8,66	9,07 $\pm$ 30,1	5,76 $\pm$ 0,72
ИЛ-12, пг/мл	186,99 $\pm$ 39,41*	-	-	91,07 $\pm$ 28,03	90,77 $\pm$ 18,12
ИЛ-1RA, пг/мл	180,09 $\pm$ 33,09	256,79 $\pm$ 168,51	196,91 $\pm$ 391,86	613,16 $\pm$ 318,22	369,06 $\pm$ 179,92
СРБ, мг/л	3,27 $\pm$ 2,47	3,6 $\pm$ 4,27	10,23 $\pm$ 5,51	7,14 $\pm$ 2,71*	1,75 $\pm$ 0,15

Примечание: \*достоверные различия по сравнению с нормой – исследование не выполнялось.

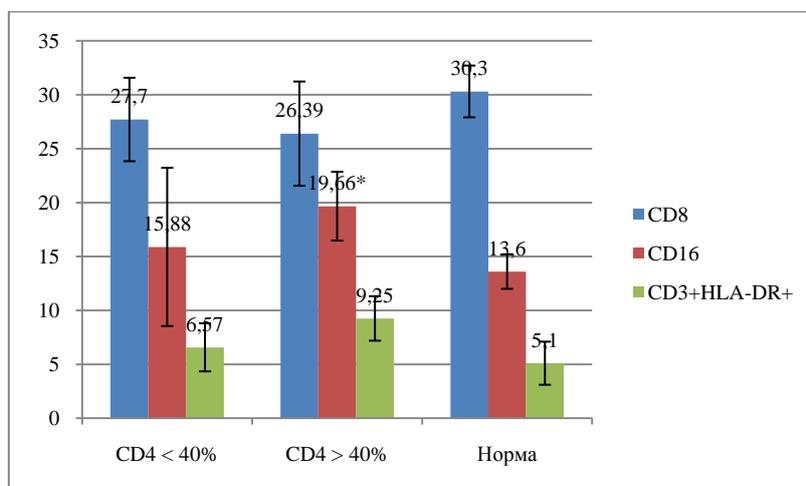


Рис. 2. Показатели клеточного иммунитета у больных БА в зависимости от уровня CD4<sup>+</sup> клеток.

При анализе сывороточного уровня цитокинов было обнаружено, что как при БА в стадии мягкой и умеренной деменции, так и при аМСИ средние уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  достоверно превышали показатели контрольной группы лиц без когнитивных нарушений (рис. 3). Уровень ИЛ-8, напротив, не отличался от нормы (рис. 4).

Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-1RA, цитокина ИЛ-4 у пациентов с БА и аМСИ в среднем не изменялся. В условиях выявленного у большинства больных повышенного уровня маркеров системного воспаления это может отражать функциональную недостаточность противовоспалительных механиз-

мов. Снижение содержания ИЛ-1RA и невысокий уровень ИЛ-10 выявлялись преимущественно в подгруппе больных БА с высокой продукцией провоспалительных цитокинов, что может свидетельствовать о недостаточности у них противовоспалительного потенциала системы цитокинов.

## Обсуждение

Нами было изучено содержание провоспалительных цитокинов в системном кровотоке, их взаимосвязь с клиникой БА и аМСИ. Мы также исследовали содержание противовоспалительных и протекторных белков

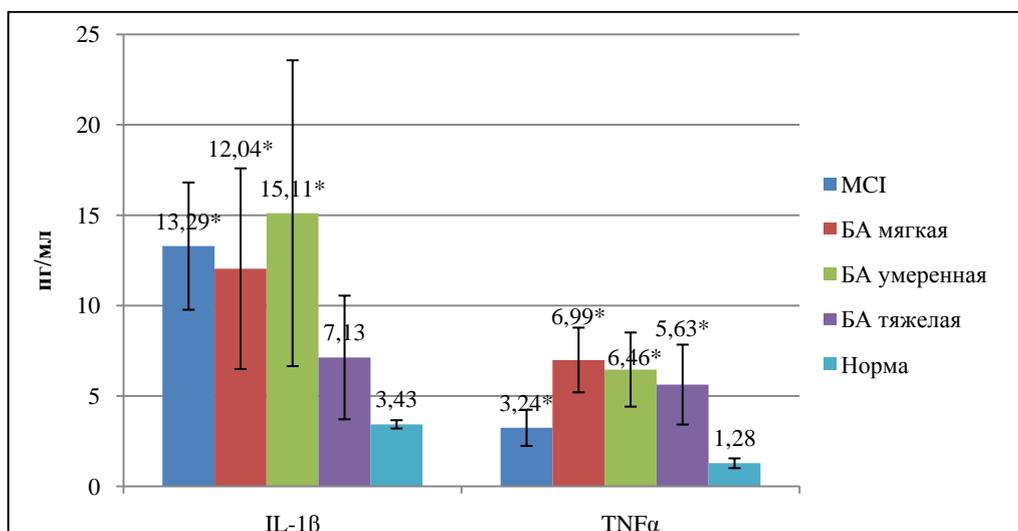


Рис. 3. Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНОα при аМС1 и БА по сравнению с нормой. \*достоверные различия по сравнению с нормой.

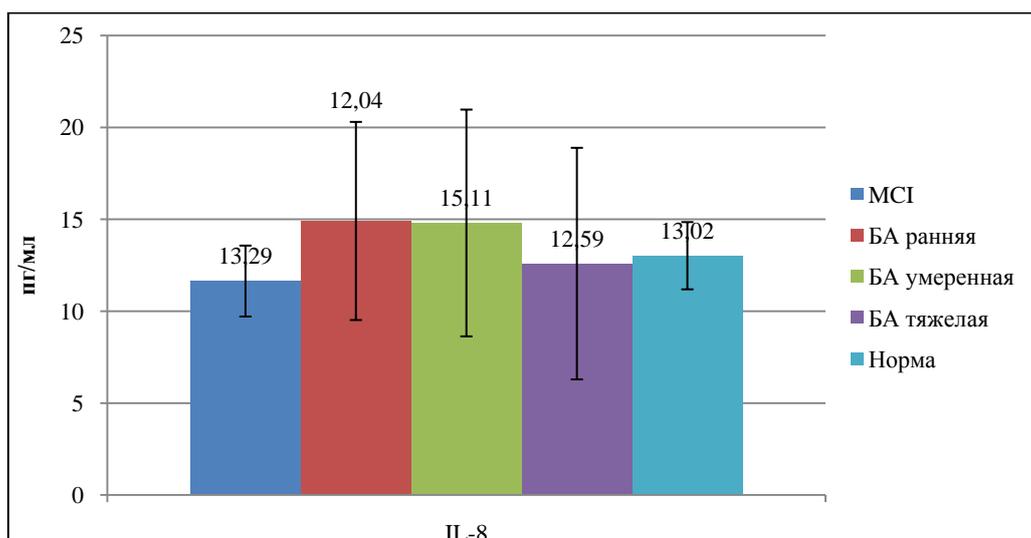


Рис. 4. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 при аМС1 и БА по сравнению с нормой. \*достоверные различия по сравнению с нормой.

ИЛ-1RA, ИЛ-10, ИЛ-4. Цитокины – ключевые сигнальные белки регуляции иммунитета и многих параметров гомеостаза, продуцируются иммунными и вспомогательными клетками (эндотелиоциты, астроциты, клетки микроглии головного мозга и др.). Эффекты цитокинов разнообразны, зависят от многих факторов (репертуар белков окружения, состояние иммунных клеток и т. д.), и особенно от локальной или системной их концентрации. Избыточные количества провоспалительных цитокинов по экспериментальным данным оказывают повреждающее действие на нейроны и угнетают когнитивные функции. Таким образом, изменение системного содержания цитокинов может быть одним из триггеров нейровоспаления и служить его маркером.

Интерлейкин 1 (ИЛ-1β) является наиболее важным медиатором системного воспаления и продуцируется клетками врожденного иммунитета, в том числе в ЦНС. Активированные патогенами или другими стимулами фагоциты (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и другие) секретируют ИЛ-1β, который может индуцировать экспрессию более 100 генов и стимулировать более 50 биологических реакций. ИЛ-1β индуцирует синтез и секрецию других воспалительных медиаторов, активируя все клетки врожденного и приобретенного иммунитета. Под его влиянием увеличивается экспрессия адгезивных молекул эндотелием и фагоцитами, стимулируется синтез ИЛ-2 и ИЛ-2R Т-хелперами. В ЦНС большая часть ИЛ-1β продуцируется местно,

главным образом, астроцитами в ответ на стимуляцию при обучении. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  проникает в ЦНС через ГЭБ путем активного транспорта с участием белка-переносчика. Базальный уровень ИЛ-1 $\beta$  необходим для нормального функционирования ЦНС, в то время как его повышение приводит к угнетению когнитивных процессов [1, 20]. Повышенные концентрации ИЛ-1 $\beta$ , как и других провоспалительных ЦК (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6), секретируемых активированной микроглией, вызывают перегруппировку и изменение экспрессии белков плотных контактов ГЭБ (ZO-1 и окклюдин), что приводит к его патологической проницаемости [2, 8, 13]. Одновременно происходит увеличение экспрессии белков клеточной адгезии, в частности, селектина ICAM-1, облегчающих миграцию иммунных клеток в области воспаления и нейродегенерации [16].

ИЛ-1 $\beta$  и другие медиаторы участвуют в распространении воспалительного сигнала на клетки головного мозга (астроциты, микроглия, перициты и периваскулярные макрофаги). Таким образом, провоспалительные цитокины могут играть важную роль в патогенезе нейровоспаления. Предполагают, что в условиях воспаления высокие концентрации отдельных провоспалительных цитокинов вследствие их гиперпродукции и стимуляции трансэндотелиальной миграции лейкоцитов оказывают повреждающее действие на нейроны, угнетают когнитивные функции, вызывают цитокин-индуцированное повреждение ГЭБ и нейровоспаление [11, 14]. Надо отметить, что важную роль в патологии мозга могут играть не только локально вырабатываемые цитокины, но и их уровень в периферической крови.

По данным ряда авторов, уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке повышен при БА и, в меньшей степени, при аМСІ. У больных с мультидоменным аМСІ, сопровождающимся нарушением нескольких когнитивных функций, уровень ИЛ-1 $\beta$  приближается к таковому у больных БА. У пожилых лиц в домах престарелых была обнаружена положительная связь между уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 во время эпизодов психического возбуждения и риском развития БА [9]. У пациентов с БА также было обнаружено повышенное количество CD14<sup>+</sup> моноцитов, экспрессирующих ИЛ-1 $\beta$ . У больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих аМСІ, было отмечено повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  в плазме по сравнению с больными без аМСІ [22].

ФНО $\alpha$  является медиатором острого воспаления, относится к белкам острой фазы. Продуцируется в основном активированными макрофагами. ФНО $\alpha$  участвует в противовирусном и противоопухолевом иммунном ответе, обладая способностью вызывать апоптоз клеток-мишеней. ФНО $\alpha$  может действовать через 2 варианта рецепторов: ФНОR1 (более широко распространенные и хорошо изученные) и ФНОR2 (менее хорошо изученные). После связывания рецептора с лигандом происходит вовлечение в мембранный сигнальный комплекс внутриклеточного адапторного белка TRADD. Дальнейшее развитие событий происходит по одному из следующих вариантов: а) Активация транскрипционного фактора NF $\kappa$ B; б) Активация киназы MAPK. Наиболее чувствительны к ФНО $\alpha$  киназы MAPK JNK, активация которых может иметь различные эффекты: от регуляции

пролиферации клеток и синтеза факторов роста и цитокинов (ИЛ-8, GM-CSF) до развития апоптоза; в) Индукция апоптоза (часто, однако, преобладают антиапоптотические эффекты активации NF $\kappa$ B и киназы MAPK JNK).

В отношении влияния на функции ЦНС, ФНО $\alpha$  изучен хуже, чем ИЛ-1 $\beta$ . Однако, для него также характерна U-образная кривая влияния на когнитивные функции. ФНО $\alpha$  способен влиять на обмен глутамата: он вызывает угнетение экспрессии нейронами тормозных рецепторов GABA, специфичных к ГАМК, и стимуляцию экспрессии глутаматных рецепторов AMPA (Reale et al., 2012). Присутствие ФНО $\alpha$  необходимо для регуляции синаптической настройки в пирамидных клетках коры головного мозга, оказывая эффект, связанный, вероятно, с модулирующим воздействием на экспрессию рецепторов AMPA [17].

ФНО $\alpha$  продуцируется микроглией в ответ на отложение амилоида- $\beta$  и является одним из медиаторов нейротоксичности при БА. Фактором риска для БА является полиморфизм гена ФНО $\alpha$  -850, для носителей которого отношение шансов по развитию БА составляет 1.61. Отношение шансов достигает 1.95 для носителей полиморфизма -850, имеющих аллель ApoE $\epsilon$ 4. Данные результаты связаны, видимо, с более высокими уровнями ФНО $\alpha$  у носителей полиморфизма [10]. В исследовании [25], уровень ФНО $\alpha$  в сыворотке крови был повышен при БА и при сосудистой деменции. Кроме того, имеются данные, что у больных БА повышение уровня ФНО $\alpha$  ассоциируется с потерей веса [12].

Нами в данном исследовании была впервые показана связь уровня основных цитокинов со стадией БА. Оказалось, что на стадии мягкого когнитивного снижения (МСІ) и начальных стадиях деменции преобладает повышение ИЛ-1 $\beta$ , медиатора острого воспаления, но его уровень приближается к норме при тяжелой БА. В то же время, у больных с деменцией остается стойко повышенным уровень фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), цитокина, ассоциируемого с клиническими и лабораторными признаками повреждения нейронов при нейродегенерации [15, 23]. ФНО $\alpha$ , по экспериментальным данным, провоцирует и усиливает отложение амилоида  $\beta$  в мозге при БА. Данные результаты важны для разработки таргетной терапии на разных стадиях БА.

Также у ряда пациентов с БА и аМСІ нами было обнаружено изменение сывороточного уровня цитокина адаптивного иммунного ответа, ИЛ-4. ИЛ-4 – цитокин Т-хелперов 2-го типа (Th2). Секретция ИЛ-4 направляет дифференцировку Т-хелперов по Th2-типу и вызывает развитие гуморального иммунного ответа, сопровождаемого синтезом специфичных к возбудителю иммуноглобулинов. ИЛ-4 является антагонистом Th1- и Th17-иммунного ответа (противовирусный, противогрибковый и другие виды иммунного ответа). В физиологических концентрациях этот цитокин способствует приобретению противовоспалительного фенотипа (M2) макрофагами и микроглией. ИЛ-4 играет важную роль в поддержании толерантности к аутоантигенам ЦНС, а также в сохранении протективного M2-фенотипа клетками микроглии мозговых оболочек. В пределах мозговых оболочек ИЛ-4 продуцируется субпопуляцией

CD4<sup>+</sup> Т-клеток, удаление которых в экспериментах на мышах вызывает нейровоспалительный фенотип и ухудшение когнитивных функций [[4, 18].

Таким образом, в исследовании обнаружены значимые различия по уровню маркеров системного воспаления и по изменениям адаптивного иммунитета в зависимости от стадии когнитивных расстройств альцгеймеровского типа. Результаты важны для разработки методов ранней диагностики болезни Альцгеймера на

додементной стадии и для поиска новых мишеней таргетной терапии. С учетом выявленной значительной неоднородности ряда показателей иммунитета и уровня маркеров воспаления в группе пациентов с мягким когнитивным снижением и данных литературы о роли изменений иммунитета в прогрессировании нейродегенерации, представляет интерес изучение прогноза аМСІ в зависимости от характера и выраженности иммунных изменений.

## Литература

1. Зубарева О.Е., Клименко В.М. Интерлейкин-1 и когнитивные функции мозга // Медицинский академический журнал. 2010. Том 10. № 4. С. 30–44.
2. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // *Фармотека*. – 2014. Том 13. С. 14–19.
3. Derecki N.C., Cardani A.N., Yang C.H., Quinlan K.M., Crihfield A., Lynch K.R., Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4 // *J. Exp. Med.* – 2010. Vol. 207. # 5. P. 1067–1080.
4. Derecki, N.C. Cardani, C.H. Yang et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL- // *J Exp Med*. 2010. Vol. 207. #5. P. 1067–1080.
5. Erta M., Quintana A., Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system // *Int J Biol Sci*. 2012. Vol. 8, #9. P. 1254–1266.
6. Frost J.L., Schafer D.P. Microglia: Architects of the Developing Nervous System // *Trends Cell Biol*. 2016. – Vol. 26. P. 587–597.
7. Ginhoux, F. S. Lim, G. Hoeffel et al. Origin and differentiation of microglia // *Front. Cell. Neurosci*. 2013. Vol. 7. P. 45.
8. Hawkins B.T., Davis T.P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease // *Pharmacol. Rev.* 2005. Vol. 57. P. 173–185.
9. Honma T., Hatta K., Hitomi Y., Kambayashi Y., Hibino Y., Konoshita T., Nakamura H. Increased systemic inflammatory interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 during agitation as predictors of Alzheimer's disease // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013. Vol. P. 233–41. doi: 10.1002/gps.3816. Epub 2012 Apr 26.
10. Laws S.M., Pernecky R., Wagenpfeil S., Müller U., Förstl H., Martins R.N., Kurz A, Riemenschneider M. ФНО polymorphisms in Alzheimer disease and functional implications on CSF beta-amyloid levels // *Hum Mutat*. 2005. Vol. 26.#1. 29–35.
11. Li B.H., Zhang L.L., Yin Y.W., Pi Y., Guo L., Yang Q.W., Gao C.Y., Fang C.Q., Wang J.Z., Xiang J., Li J.C. Association between interleukin-1 $\alpha$  C (-889)T polymorphism and Alzheimer's disease: a meta-analysis including 12,817 subjects // *J Neural Transm*. 2013. Vol. 12. #3. P. 497–506.
12. Mahieux F., Couderc R., Fénelon G., Maachi M. Relationships between weight loss and circulating cytokines in patients with Alzheimer's disease // *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2006. Vol.4. P. 281–286.
13. Marques F., Sousa J.C., Sousa N., Palha J.A. Blood-brain barriers in aging and in Alzheimer's disease // *Molecular Neurodegeneration*. 2013. – 8. P. 38. doi: 10.1186/1750-1326-8-38.
14. McManus R.M., Higgins S.C., Mills K.H., Lynch M.A. Respiratory infection promotes T cell infiltration and amyloid- $\beta$  deposition in APP/PS1 mice // *Neurobiol Aging*. 2014. Vol. 35. #1. P. 109–121.
15. Menachem-Zidon B.O., Avital A., Ben-Menahem Y. et al. Astrocytes support hippocampal-dependent memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling // *Brain Behav Immun*. 2011. Vol. 25. #5. P. 1008–1016. doi: 10.1016/j.bbi.2010.11.007.
16. Onore C.E., Nordahl C.W., Young G.S., Van de Water J.A., Rogers S.J., Ashwood P. Levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and P-selectin are decreased in children with autism spectrum disorder // *Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 10. P. 1016.
17. Pellicano M., Bulati M., Buffa S., Barbagallo M., Di Prima A., Misiano G., Picone P., Di Carlo M., Nuzzo D., Candore G., Vasto S., Lio D., Caruso C., Colonna-Romano G. Systemic immune responses in Alzheimer's disease: *in vitro* mononuclear cell activation and cytokine production // *J Alzheimers Dis*. 2010. Vol. 21. #1. P.181–192. doi: 10.3233/JAD-2010-091714.
18. Rubio-Perez J.M., Morillas-Ruiz J.M. Serum cytokine profile in Alzheimer's disease patients after ingestion of an antioxidant beverage // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013. Vol. 12. # 8. P. 1233–1241.
19. Skaper S.D., Facci L., Zusso M. et al. An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron // *Front Cell Neurosci*. 2018. Vol. 12. – P. 72.
20. Song C., Phillips A.G., Leonard B. Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: possible involvement of glucocorticoids // *Eur. J. Neurosci*. – 2003. Vol. 18. P. 1739–1743.
21. Takeda S., Sato N., Morishita R. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy // *Front Aging Neurosci*. 2014. – Vol. 6. P. 171.
22. Tian S., Huang R., Han J., Cai R., Guo D., Lin H., Wang J., Wang S. Increased plasma Interleukin-1 $\beta$  level is associated with memory deficits in type 2 diabetic patients with mild cognitive impairment // *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Vol. 96. P.148–154. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.06.014.
23. Wang W.Y., Tan M.S., Yu J.T., Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*. 2015. Vol. 3. # 10. 136. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49.
24. Yeh F.L., Wang Y., Tom I. et al. TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia. // *Neuron*. – 2016. – Vol. 91. P. 328–340.
25. Zuliani G., Ranzini M., Guerra G., Rossi L, Munari M.R., Zurlo A, Volpato S., Atti A.R., Blè A., Fellin R. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia // *J Psychiatr Res*. 2007. Vol. 41. # 8. P. 686–693.

**Adaptive immunity, systemic inflammation and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease of different severity and with amnesic mild cognitive impairment**

*I.K. Malashenkova<sup>1,2</sup>, S.A. Krynskiy<sup>1</sup>, Hailov N.A.<sup>1</sup>, D.P. Ogurtsov<sup>1,2</sup>, E.V. Ponomareva<sup>3</sup>, S.I. Gavrilova<sup>3</sup>, N.A. Didkovsky<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow

<sup>2</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow;

<sup>3</sup>Mental Health Research Center", Moscow

The aim of this work was to study the main parameters of humoral and cellular immunity and the levels of basic cytokines in patients with amnesic mild cognitive impairment (n=100), with Alzheimer's disease (n=45) and in the control group (n=40). We examined 100 patients diagnosed with amnesic mild cognitive impairment, 45 patients with Alzheimer's disease, 40 people in the control group. We evaluated the levels of immunoglobulins (Ig A, M, G), C-reactive protein, circulating immune complexes, cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , IL-12) in serum by ELISA, and the parameters of cellular immunity were studied by flow cytometry. Significant differences were found in the levels of cytokines IL-1 $\beta$  and ФНО $\alpha$ , as well as in cellular immunity, depending on the stage of cognitive disorders. The results are important for the development of methods for the early diagnosis of Alzheimer's disease at the preclinical stage and for the search for new targets of targeted therapy.

*Key words:* adaptive immunity, Alzheimer disease, aMCI, cytokines, neuroinflammation.

**Календарь конференций**

19–23 октября 2019

Пекин, Китай

**17-й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС  
ИММУНОЛОГОВ**



12–14 декабря 2019

Лион, Франция

**ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГИИ**



---

---

**Объявление об отзыве статьи из научно-периодического журнала  
«Аллергология и иммунология»**

---

---

По просьбе авторов и на основании решения редакционной коллегии журнала «Аллергология и иммунология» отзываются следующие публикации:

Малашкия Ю.А., Сепиашвили Р.И., Надареишвили З.Г., Малашкия Н.Ю. Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (основы и концепция). // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16, № 1. С. 19–24.

Сепиашвили Р.И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике: классификация, основные принципы и методы применения, показания и противопоказания // *Аллергология и иммунология*, 2015. Том 16. № 2. С. 189–195.

Сепиашвили Р.И. Физиология стволовых клеток. Возврат в детство. // *Аллергология и иммунология*. 2015. Том 16. № 1. С. 149–153.

Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология: истоки, будни и перспективы. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации. // *Аллергология и иммунология*. 2016. Том 17. № 3. С. 165–175.

---

---

**Announcement on the retraction of the articles of scientific and periodic journal  
"Allergology and Immunology"**

---

---

At the request of the authors and on the basis of the decision of the editorial board of the "Allergology and Immunology", there are withdrawn the articles:

Malashkhia Yu.A., Sepiashvili R.I., Nadareishvili Z.G., Malashkhia N.Yu. Problems of neurological and immunological memory and perspectives for rehabilitation. // *Allergology and Immunology*. 2015. Vol 16. # 1. P. 19–24.

Sepiashvili R.I. Main principles for classification and application of immunomodulating preparations in clinical practice. Value for immunorehabilitology. // *Allergology and Immunology*. 2015. Vol 16. # 2. P. 189–195.

Sepiashvili R.I. Stem cell physiology. Back to childhood. // *Allergology and Immunology*. 2015. Vol 16. # 1. P. 149–153.

Sepiashvili R.I. Immunorehabilitology: Sources, present and perspectives. From immunotherapy to personalized targeted immunorehabilitation. // *Allergology and Immunology*. 2016. Vol 17. # 3. P. 165–175.

## НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛКОГОЛИЗМА

Н.А. Дидковский<sup>1</sup>, И.К. Малашенкова<sup>1,2</sup>, Д.П. Огурцов<sup>1,2</sup>,  
С.А. Крынский<sup>2</sup>, Л.А. Бабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Настоящий обзор посвящен актуальному вопросу патогенеза хронического алкоголизма – роли иммунной системы и нейроиммунных взаимодействий. В обзоре обсуждается влияние хронического злоупотребления алкоголем на иммунную систему, микробиоту и проницаемость кишечника, механизмы развития системного воспаления и нейровоспаления и роль в этих процессах нейроиммунных взаимодействий.

**Ключевые слова:** хронический алкоголизм, цитокины, естественный и адаптивный иммунитет, микробиота кишечника, нарушение проницаемости кишечника, нейроиммунные взаимодействия.

**Адрес для корреспонденции:** Профессор, доктор мед. наук Н.А. Дидковский  
ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России  
119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1А  
E-mail: didkovskinic@gmail.com

УДК 616.89-008.44; 577.25;577.112 Сут

### Проблема алкоголизма. Актуальность, социальные потери, последствия

По данным экспертов Роспотребнадзора, в России злоупотребление алкоголем (Ал.) приводит к преждевременной смерти около полумиллиона человек ежегодно. В большинстве случаев алкоголизм в юношеском возрасте формируется из-за употребления пива, коктейлей и других слабоалкогольных напитков. Связанные с хроническим алкоголизмом стойкие изменения личности и расстройства когнитивных функций приводят к значительному социально-экономическому ущербу.

После употребления Ал. абсорбируется в кровоток через желудок и кишечник и легко пересекает гематоэнцефалический барьер. Большая часть метаболизма Ал. происходит в печени, с использованием алкогольдегидрогеназы и митохондриального цитохрома Р450 (СУР2Е1), каталазы и других путей, в мозге с помощью СУР2Е1 также метаболизируется небольшое его количество до ацетальдегида (АДГ). В мозг могут проникать дополнительные количества АДГ из периферической крови, куда он поступает из печени. При алкоголизме страдают практически все органы и системы. Злоупотребление Ал. может способствовать более тяжелому течению бактериальных и вирусных инфекций, развитию аутоиммунных заболеваний и онкопатологии. Общие механизмы алкогольного повреждения органов включают увеличение окислительного стресса, нарушения метилирования, aberrантные посттрансляционные модификации белков, дисрегуляцию метаболизма липидов и сигнальных путей. Все эти изменения, в конечном счете, влияют на функцию и выживание клеток. Развитие алкогольной толерантности и зависимости происходит из-за постепенных изменений в структуре и

функции мозга и является долговременным. Это связано с ремоделированием синапсов, которые зависят от изменений экспрессии генов при постоянном поступлении Ал. в организм [55].

### Нейроиммунные механизмы хронического алкоголизма

Известно, что потребление Ал. изменяет как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ [64]. Характер этих изменений в значительной степени зависит от дозы и продолжительности воздействия. Многочисленные исследования показали, что острое употребление Ал. ингибирует провоспалительный ответ *in vitro* и *in vivo* [18], в то время как хроническое – приводит к активации определенных звеньев иммунного ответа. У многих алкоголиков выявляют выраженную дисрегуляцию иммунной системы, что делает их более восприимчивыми к бактериальным (пневмония и туберкулез) или вирусным (ВИЧ и гепатит С) инфекциям [17]. Нарушения иммунитета при хроническом алкоголизме (ХА) сопровождаются повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов [2, 41] и развитием воспалительных процессов в различных периферических органах (желудочно-кишечный тракт, легкие и печень) и в головном мозге [18]. Иммунные клетки врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и естественные киллеры) несут на своей поверхности рецепторы экспресс-распознавания образов – TLR и Nod-подобные рецепторы [3]. Эти рецепторы расположены на клеточной поверхности или внутри клеток и могут распознавать и связывать ассоциированные с патогенами молекулярные структуры, которые в основ-

Н.А. Дидковский, И.К. Малащенко, Д.П. Огурцов, С.А. Крынский, Л.А. Бабаева

ном состоят из бактериальных или вирусных продуктов, таких как LPS из грамотрицательных бактерий, пептидогликаны (PGN) и липотейхоевая кислоты из Gram-положительных бактерий, флагеллин, нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) или связанные с повреждением молекулярные структуры (сигналы опасности, возникающие в результате повреждения собственных клеток организма). Взаимодействие TLR и Nod-подобных рецепторов (NLR) распознавания образов патогенности и опасности с их лигандами активирует эти рецепторы [37]. Активация и внеклеточное или внутриклеточное связывание TLR и NLR с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMPs) и «дистресс-ассоциированными молекулярными паттернами» (DAMPs) активирует внутриклеточные воспалительные сигнальные пути, зависимые или независимые от MyD88. Это приводит к ядерной транслокации и связыванию ДНК транскрипционных факторов (NFκB, AP-1 и IRF) и к усилению продукции воспалительных цитокинов, хемокинов, интерферонов типа I. Многочисленные бактериальные, вирусные и эндогенные лиганды могут активировать воспалительный комплекс NLRP3, образованный ферментом прокаспазы-1. Активация каспазы-1 необходима для получения биологически активных цитокинов IL-1β и IL-18 и других медиаторов. Многочисленные исследования показали наличие системного воспаления при ХА [9]. Однако данные литературы весьма неоднородны и даже противоречат друг другу. На сегодняшний день нет консенсуса относительно того, какие воспалительные цитокины изменены самим ХА. Несоответствие результатов, вероятно, связано с сопутствующими заболеваниями внутренних органов, нарушениями обмена веществ, состоянием питания, возрастом, употреблением наркотиков, состоянием потребления этанола в момент исследования (активные пьющие или в ремиссии), а также и методологическими подходами (*in vivo* или *ex vivo*). Например, моноциты пациентов с алкогольным гепатитом имеют более высокую спонтанную активность NFκB, связанную с большей продукцией цитокинов и хемокинов по сравнению со здоровым контролем [50], тогда как в другом исследовании увеличение продуцирования провоспалительных цитокинов в моноцитах было напротив, у алкоголиков без заболевания печени [38]. Врожденные иммунные клетки также экспрессируют основные молекулы комплекса гистосовместимости, чтобы представить антигены, полученные из патогенов (то есть антигены), к наивным Т-лимфоцитам, тем самым инициировать адаптивный иммунный ответ. Последний может быть подразделен на клеточно-опосредованный иммунитет (CD4<sup>+</sup> Т-хелперные клетки, CD8<sup>+</sup> Т-цитотоксические клетки и регуляторные Т-клетки) и гуморальный иммунитет (В-клетки и плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины) [34]. Большой интерес представляют работы, посвященные воздействию Ал. на дендритные клетки (ДК). Так, было показано подавление способности ДК представлять как эндогенные [41], так и экзогенные антигены Т-клеткам *in vitro* и *in vivo* [30]. В совместной культуре ДК и Т-лимфоцитов от алкоголизованных животных обнаружено уменьшение секреции ИЛ-2, ИЛ-12p70, ИФНγ, ИЛ-17 и ИЛ-6.

Предполагают, что праймирование CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток ДК уменьшается вследствие хронического воздействия Ал. [4]. Показано низкое содержание молекул МНСII на поверхности ДК, а также снижение содержания и нарушение переноса комплекса пептид-МНСII на поверхность мембраны [14]. Установлена более низкая экспрессия молекул CD80, CD86 и CD40, участвующих как лиганды в костимуляции, у мышей, длительно получавших Ал. ДК у алкоголизованных мышей более высоко экспрессируют ингибирующую молекулу ICOS-L, которая стимулирует продукцию супрессорного цитокина ИЛ-10 наивными CD4<sup>+</sup> Т-клетками, который подавляет иммунный ответ и, в частности, ответ Т-хелперов1-типа [3]. В целом, на экспериментальных моделях ХА показано, что функциональное действие Ал. на ДК и активацию антиген-специфических Т-клеток [4, 30] является многофакторным и включает в себя нарушения цитокиновой секреции [4, 63], усиление активности супрессорных факторов и подавление экспрессии костимулирующих молекул [4], уменьшение образования пептид-МНСII комплексов, и последующего их представления на поверхности клетки. Все эти изменения могут способствовать депрессии клеточного иммунитета.

Т-лимфоциты периферической крови при ХА экспрессируют активационные антигены (CD25, CD69 и HLA-DR), которые положительно коррелируют с потреблением алкоголя у пациентов, не страдающих гепатитом [58]. Несмотря на меньшее число В-клеток, эти пациенты, как правило, имеют более высокие уровни циркулирующих иммуноглобулинов (IgG, IgA и IgM), что отражает активацию гуморального иммунитета и/или проявление автоматического иммунитета или молекулярной мимикрии [24]. Также, эта активация может свидетельствовать об увеличении антигенной нагрузки (эндогенными и экзогенными антигенами) при ХА. Все эти данные демонстрируют наличие изменений иммунитета у алкоголиков, которые могут приводить к нарушению защиты против инфекций. Основным местом взаимодействия между микроорганизмами и иммунной системой является желудочно-кишечный тракт, и последние данные подтверждают, что нарушения в бактериальном сообществе приводят к дисрегуляции иммунных клеток [57].

### Микробиота, иммунитет и алкоголь

По еще не полностью понятным механизмам хроническое злоупотребление Ал. увеличивает проницаемость кишечника и изменяет состав микробиоты кишечника, что позволяет бактериальным компонентам из просвета кишечника достигать системного кровообращения. Эти бактериальные продукты из кишечника распознаются иммунными клетками, циркулирующими в крови или находящимися в органах-мишенях, что стимулирует синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов. Циркулирующие цитокины считаются важными медиаторами коммуникации иммунной системы кишечника с центральными иммунными органами и с центральной нервной системой. Избыточное их содержание способно индуцировать нейровоспаление,

которое изменяет настроение, когнитивные функции и может влиять на потребность в употреблении Ал. [42]. Активация иммунитета тесно сопряжена с развитием системного воспаления. Многочисленные исследования подтвердили, что воспаление может иметь важное значение для развития психологических расстройств – депрессии, тревоги [62], тяги к Ал. [42, 56], а также когнитивной дисфункции [54], которые характеризуют все патопсихологические аспекты ХА. В ряде исследований было показано, что воспаление влияет на несколько нейромедиаторных систем [28]. С другой стороны, иммунные клетки способны синтезировать и выделять нейротрансмиттеры, такие как ГАМК [35]. Экспозиция ГАМК ингибируют воспалительную реакцию *in vitro* [11] и в естественных условиях, и в мышинной модели ожирения. Происхождение воспаления при ХА и других психических заболеваниях пока неясно. Кишечный барьер в основном состоит из энтероцитов, тесно связанных с соседними клетками за счет апикальных соединительных белков (клаудины, окклюдин). Барьерная функция усиливается защитным слоем слизи, выделяемым бокаловидными клетками и антимикробными веществами. Кроме того, многочисленные иммунные клетки в собственной пластинке слизистой оболочки играют существенную роль в ее защите от бактерий [26]. Предполагают, что Ал. и его первичный метаболит ацетальдегид, вызывает нарушение проницаемости через активацию легкой цепи киназы миозина [47], NFκB [8] и повышение регуляции экспрессии циркадного цитологического цикла кишечника, гиперэкспрессии miRNA, которые увеличивают проницаемость монослойного барьера [66] и стимулируют окислительный стресс [60]. Кроме того, провоспалительные цитокины, такие как ФНОα, вызывают нарушение барьера кишечника [5, 6]. Высокая экспрессия ФНОα в макрофагах *lamina propria* была обнаружена в биопсии двенадцатиперстной кишки алкоголиков [16], что сочеталось с изменением толщины слоя ее слизистой оболочки [29]. Кишечная микробиота является потенциальным источником воспаления, огромное сообщество микроорганизмов, колонизирующих кишечник, взаимодействует с хозяином и влияет на многие аспекты физиологических процессов, таких как гомеостаз, метаболизм и иммунитет [31, 53]. Недавние данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника является важным фактором как поддержания здоровья, так и развития болезней, включая нейрорасстройства [19]. Сложные пути, связанные с эндокринной, иммунной и нейронной сигнализацией, опосредуют связь между кишечными бактериями и ЦНС, тем самым влияя на функции мозга, настроение и поведение [57]. Изменения в составе микробиоты кишечника выявляют при различных психических расстройствах – аутизме [25, 32], депрессии [52], болезни Паркинсона [59] и другие [44, 51].

Изучение эффектов алкоголя на моделях животных в сопоставлении с исследованиями человека

Модели животных оказались очень полезными в решении вопросов о роли воспаления в зависимости от алкоголя, а исследования на безводных (GF) мышах были чрезвычайно полезны для подтверждения концеп-

ции о том, что микробиота кишечника может в значительной степени влиять на поведение. Однако данные, полученные на животных, следует интерпретировать с осторожностью, особенно в отношении изменений в поведении человека и экстраполяции их на алкогольную зависимость [65, 66]. В целом животные имеют естественное отвращение к алкоголю и у них не развивается истинной зависимости. Более того, скорость метаболизма этанола и его элиминация в пять раз выше у мышей, чем у людей [15]. Введение алкоголя грызунам требует искусственных ухищрений, которые полностью не имитируют характер употребления алкоголя человеком (введение в желудочки мозга, через гастростому, замена воды на Ал. и другие). Алкогольное повреждение органов у животных представляет собой лишь часть спектра изменений, наблюдаемых у людей (например, индукция незначительного воспаления или даже отсутствия воспаления вообще) [10]. Кроме того, существуют многочисленные отличия в характеристиках иммунной системы мыши и человека, например, в балансе лимфоцитов и нейтрофилов, количестве TLR (13 у грызунов и 10 у людей) [61].

Накопленные данные указывают, что микробиота кишечника может влиять на функции ЦНС и поведение [19]. Механизмы, лежащие в основе двунаправленной связи между кишечником и ЦНС, являются множественными и очень сложными и включают иммунные, нейронные и эндокринные пути. Микробиота кишечника, является основным источником циркулирующих провоспалительных агентов, которые обладают способностью стимулировать иммунные клетки органов-мишеней. Повышенное количество *Proteobacteria* [14, 51] – основная группа граммотрицательных бактерий, которые в избытке находят при ХА, является важным источником ЛПС, который может легко пересечь гиперпроницаемую слизистую оболочку кишечника, чтобы достичь системной циркуляции и активировать TLR иммунных клеток в крови и органах-мишенях, что запускает воспалительную реакцию. Повышенные уровни ЛПС крови у алкоголиков были показаны в нескольких исследованиях [40], однако, пока не установлены четкие корреляции с тяжестью зависимости или психологических и/или органических изменений личности. Долгосрочное злоупотребление Ал. также связано с изменением функциональности микробиоты кишечника [44, 68] с резкими изменениями в конкретных метаболитах (особенно фенола и индола), выделяемых бактериями, которые также могут участвовать в дисфункции кишечника.

### Системное воспаление как средство кишечника для общения с мозгом в зависимости от алкоголя

У больных ХА выявляют хроническое низкоуровневое системное воспаление, с увеличенным содержанием цитокинов ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и С-реактивного белка даже в отсутствие клинически значимого бактериального или вирусного заболевания [2, 40, 42]. *In vivo* Ал., вероятно, не достаточен для индуцирования периферического воспалительного ответа у

Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, Д.П. Огурцов, С.А. Крынский, Л.А. Бабаева

алкоголиков, поскольку повышенные уровни воспалительных медиаторов находят и после периода воздержания [40]. Известно, что воспаление связано с развитием других психических расстройств и нейродегенеративных расстройств, при которых Ал. не играет ведущей роли [1, 17, 23, 43, 49]. Работы последних лет показывают, что микробиота кишечника может принимать участие в этом процессе.

### Блуждающий нерв: потенциальная связь между периферическим и центральным воспалением

Блуждающий нерв, который иннервирует органы брюшной полости, является хорошо установленным путем нейронной связи между периферией и ЦНС. Было показано, что индукция экспрессии цитокинов мозга и изменение поведения после периферического введения ЛПС опосредуется блуждающим нервом [12, 39]. Аfferентные блуждающие нервные окончания экспрессируют рецепторы к ИЛ-1 и простагландинам [21] и передают информацию об иммунном статусе в мозг. Провоспалительные цитокины, продуцируемые или высвобождаемые в крови или периферических органах (например, кишечник и печень), активируют передачу вагуса и вызывают *de novo* синтез цитокинов в проекционных областях блуждающего нерва [27]. Блуждающий нерв также является важным способом коммуникации между кишечными бактериями и ЦНС [13]. Субдиафрагмальная ваготомия продемонстрировала, у мышей, получавших полезные бактерии *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*, снижение тревожности и депрессии зависит от вагуса [9, 46].

Дополнительный механизм, хотя и не полностью понятый, может быть также учтен при изучении коммуникации с кишечником. Например, кишечные бактерии могут синтезировать нейротрансмиттеры [48], такие как ГАМК, серотонин и дофамин, которые являются важными регуляторами схемы вознаграждения мозга. Бактерии кишечника также могут выделять жирные кислоты с короткой цепью после ферментации пищевых волокон. Эти соединения обладают нейроактивными свойствами, которые могут непосредственно влиять на функцию и поведение мозга [20, 36]. Наконец, некоторые бактерии (например, *Bacteroides* и *Clostridium Perfringens*) показывают молекулярную гомологию с нейропептидами (с нейропептидом Y,  $\alpha$ -MSH и грелином), что может привести к образованию аутоантител, которые связывают как бактериальные белки, так и нейропептиды. Аутоантитела проявляют двойную функцию в зависимости от их сродства к пептиду и поэтому могут служить в качестве пептидного носителя или нейтрализовать пептиды [24]. Потенциальная роль молекулярной мимикрии и аутоантител была предложена в развитии некоторых психических расстройств (например, расстройств пищевого поведения и большой

депрессии). Так, корреляции были обнаружены между уровнями аутоантител против нейропептидов и оценки тревоги [24, 67].

### Заключение

В заключение надо отметить, что нейроиммунные взаимодействия стали новой областью исследований патогенеза ХА. В свое время транскриптомные исследования мозга алкоголиков выявили неожиданное обилие изменений в иммунных генах, что подтвердилось в последующих исследованиях периферической иммунной системы у больных ХА. Также изменения экспрессии и транскрипции нейроиммунных генов были обнаружены в животных моделях алкоголизма. Недавние исследования привели к неожиданному выводу о том, что нейроиммунная сигнализация имеет решающее значение для регуляции нейропластичности и необходима для обучения и памяти [49, 69]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что действие алкоголя на нейроиммунную функцию может иметь важное значение для развития признаков зависимости, таких как эскалация потребления, непреодолимая потребность, развитие толерантности и запой. Иммунная сигнализация регулирует потребление алкоголя и чрезмерное потребление алкоголя может изменять нейроиммунный сигналинг. Хотя маловероятно, что ЛПС пересекает гематоэнцефалический барьер, возможно, что периферическая активация TLR4 высвобождает эндогенные лиганды и провоспалительные цитокины, способные стимулировать иммунную передачу сигналов в мозге. Оказалось, что этанол индуцирует ассоциацию TLR4 с TLR2 в липидных рафтах, вызывая воспалительный ответ. Было также показано, что у алкоголизованных мышей активируется системное воспаление, что приводит к передаче сигналов ИЛ-1 в мозг. Хроническое злоупотребление алкоголем вызывает долгосрочные изменения в геноме мозга, эпигенетическое его регуляции и экспрессии белков и другие, описанные в обзоре, изменения. Нейроадаптация, вызванная алкоголем, в конечном счете контролируется регуляцией многих генов в нейронах и глиальных клетках, вызывая адаптацию клеток мозга посредством изменений, связанных с многими биологическими путями, включая и воспалительные пути. В обзоре изложена только часть молекулярных механизмов ХА. Остается много вопросов в области генетики и эпигенетики алкоголизма, а также роли иммунной системы и нейроиммунной взаимосвязи в становлении зависимости. Требуются дальнейшие исследования в этих направлениях, которые смогут не только прояснить механизмы патогенеза ХА у людей, но и позволят разработать новые стратегии профилактики и терапии алкогольной зависимости и развития мультиорганной патологии и повреждение мозга.

Работа выполнена при поддержке Федерального медико-биологического агентства РФ.

### Литература

1. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Мамошина М.А., Дидковский Н.А. Полиморфизм гена АРОЕ: влияние аллеля АРОЕ4 на системное воспаление и его роль в пато-

генезе болезни Альцгеймера // *Медицинская иммунология*. 2018. Том 20 .№ 3. С. 303–312. [Malashenkova I.K., Krynsky S.A., Mamoshina M.A., Didkovsky N.A. APOE gene pol-

- ymorphism: the effect of the APOE4 allele on systemic inflammation and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Medical Immunology*. 2018. Vol. 20. # 3. 301–310. (In Russ.)]
- Achur R.N., Freeman W.M., Vrana K.E. Circulating cytokines as biomarkers of alcohol abuse and alcoholism // *J Neuroimmune Pharmacol*. 201. Vol. 5/# 1. P. 83–91.
  - Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity // *Cell*. 2006. Vol. 124 #4. P. 783–801.
  - Aloman C., Gehring S., Wintermeyer P., Kuzushita N., Wands J.R. Chronic ethanol consumption impairs cellular immune responses against HCV NS5 protein due to dendritic cell dysfunction // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. # 2. P. 698–708.
  - Al-Sadi R., Boivin M., Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier // *Front Biosci*. 2009. Vol. 14. P. 2765–2778.
  - Al-Sadi R., Ye D., Boivin M., Guo S., Hashimi M., Ereifej L., Ma T.Y. Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activation of claudin-2 gene // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. # 3. e85345.
  - Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pessah I., Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome // *Brain Behav Immun*. 2011. Vol. 25. # 1. P. 40–45.
  - Banan A., Keshavarzian A., Zhang L., Shaikh M., Forsyth C.B., Tang Y., Fields JZ. NF-kappaB activation as a key mechanism in ethanol-induced disruption of the F-actin cytoskeleton and monolayer barrier integrity in intestinal epithelium // *Alcohol*. 2007. Vol. 41. # 6. P.447–460.
  - Bercik P., Park A.J., Sinclair D., Khoshdel A., Lu J., Huang X., Deng Y., Blennerhassett P.A., Fahnstock M., Moine D., Berger B., Huizinga J.D., Kunze W., McLean P.G., Bergonzelli G.E., Collins S.M., Verdu E.F. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication // *Neurogastroenterol Motil*. 2011. Vol. 23. # 12. P.1132–1139.
  - Bertola A., Mathews S., Ki S.H., Wang H., Gao B. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model) // *Nat Protoc*. 2013. Vol. 8. #3. P. 627–637.
  - Bhat R., Axtell R., Mitra A., Miranda M., Lock C., Tsien R.W., Steinman L. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol. 107. # 6. P. 2580–2585.
  - Bluthe R.M., Walter V., Parnet P., Laye S., Lestage J, Verrier D., Poole S., Stenning BE, Kelley K.W., Dantzer R. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III*. 1994; 317(6):499–503.
  - Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108. # 38. P. 16050–16055.
  - Bull-Otterson L., Feng W., Kirpich I., Wang Y., Qin X., Liu Y., Gobejishvili L., Joshi-Barve S., Ayvaz T., Petrosino J., Kong M., Barker D., McClain C., Barve S. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of Lactobacillus rhamnosus GG treatment // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 # 1):e53028.
  - Cederbaum A.I. Alcohol metabolism // *Clin Liver Dis*. 2012. Vol. 16. # 4. P. 667–685.
  - Chen P., Stärkel P., Turner J.R., Ho S.B., Schnabl B. Dysbiosis-induced intestinal inflammation activates tumor necrosis factor receptor I and mediates alcoholic liver disease in mice // *Hepatology*. 2015. Vol. 61. # 3. P. 883–894.
  - Cook R.T. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system a review // *Alcohol Clin Exp Res*. 1998. Vol. 22. # 9. P. 1927–1942.
  - Crews F.T., Bechara R., Brown L.A., Guidot D.M., Mandrekar P., Oak S., Qin L., Szabo G., Wheeler M., Zou J. Cytokines and alcohol // *Alcohol Clin Exp Res*. 2006. Vol. 30. P. 720–730.
  - Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour // *Nat Rev Neurosci*. 2012. Vol. 13. # 10. P. 701–712.
  - Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat // *Psychiatr Res*. 2008. Vol. 160. # 2. P. 164–174.
  - Ek M, Kurosawa M., Lundeberg T., Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins // *J Neurosci*. 1998. Vol. 18. # 22. P. 9471–9479.
  - Eken A., Ortiz V., Jack R. Ethanol Inhibits Antigen Presentation by Dendritic Cells // *Clin Vaccine Immunol*. 2011. Vol. 18. # 7. P. 1157–1166.
  - Felger J.C, Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications // *Neuroscience*. 2013. Vol. 246. P. 199–229.
  - Fetissov S.O., Dechelotte P. The new link between gut–brain axis and neuropsychiatric disorders // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011. Vol. 14. # 5. P. 477–482.
  - Finegold S.M., Dowd S.E., Gontcharova V., Liu C., Henley K.E., Wolcott R.D., Youn E, Summanen P.H., Granpeesheh D., Dixon D., Liu M., Molitoris D.R., Green J.A. 3rd. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children // *Anaerobe*. 2010. Vol. 16. # 4. P. 444–453.
  - Gallo R.L., Hooper L.V. Epithelial antimicrobial defense of the skin and intestine // *Nat Rev Immunol*. 2012. Vol. 12. # 7. P. 503–516.
  - Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway // *Auton Neurosci*. 2000. Vol. 85. P. 49–59. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00219-](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00219-). Vol. 70. # 1. P. 55–69.
  - Haroon E., Raison C.L., Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior // *Neuropsychopharmacol*. 2012. Vol. 37. 1. P. 137–162.
  - Hartmann P., Chen P., Wang H.J., Wang L., McCole D.F., Brandl K., Starkel P., Belzer C., Hellerbrand C., Tsukamoto H., Ho S.B., Schnabl B. Deficiency of intestinal mucin-2 ameliorates experimental alcoholic liver disease in mice. // *Hepatology*. 2013. Vol. 58. # 1. P. 108–119.
  - Heinz R., Waltenbaugh C. Ethanol consumption modifies dendritic cell antigen presentation in mice // *Alcohol Clin Exp Res*. 2007. Vol. 31. # 10. P. 1759–1771.
  - Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the Microbiota and the Immune System // *Science*. 2012. Vol. 336. P.1268–1273.
  - Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., McCue T., Codelli J.A., Chow J., Reisman S.E., Petrosino J.F., Patterson P.H., Mazmanian S.K. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders // *Cell*. 2013. Vol. 155. #7. P.1451–1463.

33. Ito T., Yang M., Wang Y.H., Lande R., Gregorio J., Perng O.A., Qin X.F., Liu Y.J., Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. // *J Exp Med*. 2007. Vol. 204. # 1. P. 105–115.
34. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses // *Nat Immunol*. 2004. Vol. 5. # 10. P. 987–995.
35. Jin Z., Mendu S.K., Birnir B. GABA is an effective immunomodulatory molecule // *Amino Acids*. 2013. Vol. 45. #. P. 87–94.
36. Karaiskos D., Mavragani C.P., Sinno M.H., Déchelotte P., Zintzaras E., Skopouli F.N., Fetissov S.O., Moutsopoulos H.M. Psychopathological and personality features in primary Sjogren's syndrome – associations with autoantibodies to neuropeptides // *Rheumatology*. 2010. Vol. 49. P. 1762–1769.
37. Kawai T., Akira S. Signaling to NF- $\kappa$ B by Toll-like receptors // *Trends Mol Med*. 2007. Vol. 13. # 11. P. 460–469.
38. Laso F.J., Vaquero J.M., Almeida J., Marcos M., Orfao A. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism: relationship with ethanol intake and liver disease // *Cytometry B Clin Cytom*. 2007. Vol. 72. P. 408–415.
39. Laye S., Bluth R.M., Kent S., Combe C., Medina C., Parnet P., Kelley K., Dantzer R. Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS // *Am J Physiol*. 1995. Vol. 268. # 5 Pt 2. R1327–R1331.
40. Leclercq S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Starkel P., Jamar F., Mikolajczak M., Delzenne N.M., de Timary P. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects // *Brain Behav Immun*. 2012. Vol. 26. # 6. P. 911–918.
41. Leclercq S., De Saeger C., Delzenne N., de Timary P., Stärkel P. Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence // *Biol Psychiatry*. 2014. Vol. 76. # 9. P. 725–733.
42. Leclercq S., de Timary P., Delzenne N.M., Starkel P. The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence // *Transl Psychiatry*. 2017. Vol. 7. # 2. e1048.
43. Leclercq S., Forsythe P., Bienenstock J. Posttraumatic stress disorder: does the gut microbiome hold the key? // *Can J Psychiatry*. 2016. Vol. 61. # 4. P. 204–213.
44. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Starkel P., Windey K., Tremaroli V., Bäckhed F., Verbeke K., de Timary P., Delzenne N.M. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol dependence severity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014. Vol. 111. # 42. P. E4485–E4493.
45. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Stärkel P., Windey K., Tremaroli V., Bäckhed F., Verbeke K., de Timary P., Delzenne N.M. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol dependence severity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014. Vol. 111. # 42. P. E4485–E4493.
46. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics // *Bioessays*. 2011. Vol. 33. # 8. P. 574–581.
47. Ma T.Y., Nguyen D., Bui V., Nguyen H., Hoa N. Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. // *Am J Physiol*. 19. Vol. 276. # 4. P. G965–G974.
48. MacFabe D.F., Cain N.E., Boon F., Ossenkopp K.P., Cain D.P. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder // *Behav Brain Res*. 2011. Vol. 217. # 1. P. 47–54.
49. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Khailov N.A., Kazanova G., Velichkovsky B., Didkovsky N. The Role of Cytokines in Memory Consolidation // *Biology Bulletin Reviews*. 2016. Vol. 6. # 2. P. 126–140.
50. McClain C.J., Hill D.B., Song Z., Deaciuc I., Barve S. Monocyte activation in alcoholic liver disease // *Alcohol*. 2002. Vol. 27. # 1. P. 53–61.
51. Mutlu E.A., Gillevet P.M., Rangwala H., Sikaroodi M., Naqvi A., Engen P.A., Kwasny M., Lau C.K., Keshavarzian A. Colonic microbiome is altered in alcoholism // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012. Vol. 302. # 9. P. G966–G978.
52. Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., Sekelja M., Linlokken A., Wilson R., Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression // *Neurogastroenterol Motil*. 2014. Vol. 26. # 8. P. 1155–1162.
53. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions // *Science*. 2012. Vol. 336. P. 1262–1267.
54. Reichenberg A., Yirmiya R., Schuld A., Kraus T., Haack M., Morag A., Pollmacher T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans // *Arch Gen Psychiatry*. 2001. Vol. 5. # 5. P. 445–452.
55. Rhodes J.S., Crabbe J.C. Gene expression induced by drugs of abuse // *Curr Opin Pharmacol*. 2005. Vol. 5/ # 1. P. 26–33.
56. Robinson G., Most D., Ferguson L.B., Mayfield J., Harris R.A., Blednov Y.A. Neuroimmune pathways in alcohol consumption: evidence from behavioral and genetic studies in rodents and humans // *Int Rev Neurobiol*. 2014. Vol. 118. P. 13–39.
57. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease // *Nat Rev Immunol*. 2009. Vol. 9. # 5. P. 313–323.
58. Sacanella E., Estruch R., Gaya A., Fernandez-Sola J., Antunez E., Urbano-Marquez A. Activated lymphocytes (CD25+ CD69+ cells) and decreased CD19+ cells in wellnourished chronic alcoholics without ethanol-related diseases // *Alcohol Clin Exp Res*. 1998. Vol. 22. P. 897–901.
59. Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E., Haapaniemi E., Kaakkola S., Eerola-Rautio J., Pohja M., Kinnunen E., Murros K., Auvinen P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype // *Mov Disord*. 2015. Vol. 30. # 3. P. 350–358.
60. Seok J., Warren H.S., Cuenca A.G., Mindrinos M.N., Baker H.V., Xu W., Richards D.R., McDonald-Smith G.P., Gao H., Hennessy L., Finnerty C.C., López C.M., Honari S., Moore E.E., Minei J.P., Cuschieri J., Bankey P.E., Johnson J.L., Sperry J., Nathens A.B., Billiar T.R., West M.A., Jeschke M.G., Klein M.B., Gamelli R.L., Gibran N.S., Brownstein B.H., Miller-Graziano C., Calvano S.E., Mason P.H., Cobb J.P., Rahme L.G., Lowry S.F., Maier R.V., Moldawer L.L., Herndon D.N., Davis R.W., Xiao W., Tompkins R.G. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. Vol. 110. # 9. P. 3507–3512.
61. Siednienko J., Miggin S. Expression analysis of the toll-like receptors in human peripheral blood mononuclear cells // *Methods Mol Biol*. 2009. Vol. 517. P. 3–14.

62. Strawbridge R., Arnone D., Danese A., Papadopoulos A., Herane Vives A., Cleare A.J. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25. # 10. P. 1532–1543.
63. Szabo G., Dolganiuc A., Mandrekar P., White B. Inhibition of antigen-presenting cell functions by alcohol: implications for hepatitis C virus infection // *Alcohol.* 2004. Vol. 33 # 3. P. 241–249.
64. Szabo G., Saha B. Alcohol's effect on host defense // *Alcohol Res.* 2015. Vol. 37. # 2. P. 159–170.
65. Takao K., Miyakawa T. Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015. Vol. 112. #4. P. 1167–1172.
66. Tang Y., Banan A., Forsyth C.B., Fields J.Z., Lau C.K., Zhang L.J., Keshavarzian A. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease // *Alcohol Clin Exp Res.* 2008. Vol. 32. # 2 P. 355–364.
67. Williamson L.L., Bilbo S.D. Chemokines and the hippocampus: a new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability // *Brain Behav Immun.* 2013. Vol. 30. P. 186–94.
68. Xie G., Zhong W., Zheng X, Li Q, Qiu Y, Li H, Chen H, Zhou Z, Jia W. Chronic ethanol consumption alters mammalian gastrointestinal content metabolites. *J Proteome Res.* 2013;12(7):3297–3306.
69. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // *Brain Behav Immun.* 2011. Vol. 25. # 2. P. 181–213.

## **Neuroimmune mechanisms of alcoholism**

*N.A. Didkovsky<sup>1</sup>, I.K. Malashenkova<sup>1,2</sup>, D.P. Ogurtsov<sup>1,2</sup>, S.A. Krynskiy<sup>2</sup>, L.A. Babaeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of the Federal Medical Biological Agency, Moscow;

<sup>2</sup>National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

This review is focused on the important issue of the pathogenesis of chronic alcoholism, in particular on describing the role of the immune system and neuroimmune interactions in the development of this disease. The review discusses the impact of chronic alcohol abuse on the immune system, microbiota and intestinal permeability, mechanisms of systemic inflammation and neuroinflammation, and the role of neuroimmune interactions in these processes.

**Key words:** *chronic alcoholism, cytokines, gut microbiota, innate and adaptive immunity, leaky gut syndrome, neuroimmune interactions.*

## СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Л.М. Балашова<sup>1-4</sup>, Ю.Д. Кузнецова<sup>3</sup>, Л.С. Коробова<sup>2</sup>,  
Е.П. Кантаржи<sup>1,4</sup>, В.Е. Мухин<sup>1</sup>, Е.А. Черкашина<sup>1,4</sup>, С.Н. Быковская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИЛ детской офтальмологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница, Москва

<sup>4</sup>Международный научно-практический центр пролиферации тканей, Москва

Чрезвычайно важное значение в механизмах иммуносупрессии имеют регуляторные клетки с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> (Т-регуляторы). Регуляторные клетки играют важную роль в развитии иммунного и аутоиммунного ответа. Целью данной работы было изучение клеточного иммунитета в развитии аутоиммунных нарушений при ретинопатии недоношенных различных стадий и определение взаимосвязи количественного дефекта этих клеток с клинической картиной заболевания. Не было выявлено статистически достоверного различия по иммунологическим показателям при сравнении детей в возрасте от 1 до 3 месяцев, от 3,5 до 6 месяцев и от 6,5 месяцев до 1 года. При увеличении тяжести ретинопатии недоношенных на фоне сниженных показателей Т-регуляторных клеток происходило увеличение количества В-клеток и достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение Т-клеток-киллеров (CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), уменьшение количества Т-клеток-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>). Полученные данные свидетельствуют о появлении аутоиммунных реакций и снижении защитных сил организма недоношенного ребенка, более выраженных при тяжелых стадиях ретинопатии недоношенных.

**Ключевые слова:** ретинопатия недоношенных, клеточный иммунитет, Т-регуляторы, В-клетки, иммуносупрессия, аутоиммунитет.

**Адрес для корреспонденции:** Доктор мед. наук Л.М. Балашова  
Российский национальный исследовательский университет  
им. Н.И. Пирогова, НИЛ детской офтальмологии  
117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
E-mail: blm1962@yandex.ru

УДК 616:612.017-1;УДК616.7

Чрезвычайно важное значение в механизмах иммуносупрессии имеют регуляторные клетки с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> (Т-рег). Как показано в экспериментах на мышах, созревание этих клеток происходит на 3–4 день неонатального развития, затем они расселяются в кровяное русло и периферические лимфоидные органы [6]. Регуляторные клетки играют важную роль в развитии иммунного и аутоиммунного ответа [3, 4], при этом снижается количество Т-регуляторов и происходит нарушение их функции [7]. В связи с повреждением тканей сосудов и сетчатки изучение функций Т-рег является важным в понимании патогенеза ретинопатии недоношенных (РН).

РН была описана впервые в 1942 году Т. Terry как ретролентальная фиброплазия. У 30% недоношенных детей нарушается нормальный ангиогенез, сопровождающийся появлением ангиогенной и фиброзной плохо контролируемой пролиферации с развитием тракционной отслойки сетчатки. Для тяжелых стадий ретинопатии характерна быстрота и необратимость процесса. Подобные изменения происходят на фоне незрелости

организма в целом и, в частности, иммунной системы у глубоко недоношенных детей. Поэтому нами были проведены исследования клеточного иммунитета у недоношенных детей с ретинопатией [1, 2].

Целью данной работы было изучение клеточного иммунитета в развитии аутоиммунных нарушений при РН различных стадий и определение взаимосвязи количественного дефекта этих клеток с клинической картиной заболевания.

### Пациенты и методы исследования

Всего нами обследовано 87 детей, из них 60 – с РН от III+ до V стадии и задней агрессивной ретинопатией (ЗАРН) в сроках гестации от 25 до 32 недель, в возрасте от 1 года (исследуемая группа) и 27 доношенных соматически здоровых детей в том же возрасте (контрольная группа).

Исследуемая группа была разделена на четыре подгруппы в зависимости от стадии РН. В первую подгруппу вошли 20 детей с РН III+ стадии, во вторую под-

группу – 12 пациентов с РН IV стадии, в третью – 19 больных с РН V стадии, в четвертую – 9 детей с задней агрессивной РН.

В анамнезе недоношенных детей было зарегистрировано перинатальное поражение центральной нервной системы II–III степени, анемию недоношенных, внутриутробную пневмонию с дыхательной недостаточностью I–III степени, ишемическое поражение перивентрикулярной области, внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени, некротизирующий энтероколит, изменение гемодинамики в связи с пороками развития сердечно-сосудистой системы. Выживание этих детей происходило с использованием кислорода от нескольких суток до 1 месяца, в единичных случаях – дольше.

Забор крови производили из вены в пробирки с антикоагулятом ЭДТА во время введения в наркоз при хирургическом или лазерном лечении. Кровь с антикоагулятом хранили при комнатной температуре (от 20 до 25°C) и подвергали первичной обработке и окрашиванию с применением меченных антител в течение 24 ч с момента забора, затем проводили анализ не позднее 24 ч после окрашивания.

Вначале выделяли лимфоциты из цельной крови согласно протоколу исследования. Выделенные и отмытые лимфоциты помещали в раствор ФБС и проводили их подсчет в гемоцитометре.

На первом этапе исследования в цельной крови окрашивали лимфоциты соответствующими антителами с их последующим лизированием согласно протоколу. После инкубирования образцов измеряли иммунный статус на проточном цитометре.

Иммунофенотипирование Т-регуляторных клеток периферической крови. Периферическую кровь отбирали в пробирки с антикоагулятом К3ЭДТА (Greiner Bio One, Австрия). Лизирование эритроцитов производили при помощи лизирующего буфера Red Blood Cell Lysis Buffer (Life Technologies, США) по протоколу производителя. Клетки в количестве  $5 \times 10^6$  из осадка или после трансформации *ex vivo* ресуспендировали в 200 мкл DPBS (Life Technologies, США). Трег клетки метили при помощи Treg detection staining cocktail (Miltenyi Biotec, Германия) по протоколу производителя. Количество Трег определяли методом проточной цитометрии на цитометре MACS Quant (Miltenyi Biotec, Германия). Для анализа маркеров иммунокомпетентных клеток крови использовали коктейль флюорохром-конъюгированных моноклональных антител: CD14 FITC (изотип мышиные IgG2a), CD56 PE (изотип мышиные IgG1), CD16 PE (изотип мышиные IgM), CD4 PerCP (изотип мышиные IgG2a), CD19 PE-Vio770™ (изотип мышиные IgG1), CD3 APC (изотип мышиные IgG2a), CD8 APC-Vio770 (изотип мышиные IgG2a), CD45 VioBlue® (изотип IgG2a).

МНК в количестве  $1 \times 10^6$  ресуспендировали в 200 мкл фосфатный буферный раствор (ФБС) и метили антителами CD4-FITC и CD25-APC (все от Miltenyi Biotec, Германия). Далее производили фиксацию и пермобилизацию клеток при помощи Transcription Factor Buffer Set (BD Pharmingen, США), мечение антителами FoxP3-PE (BD Pharmingen, США) и последующий анализ на проточном цитометре.

Осуществлялось выделение субпопуляций регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток (АПК), окраска эффекторных Т-лимфоцитов витальным красителем карбоксифлуоресцеинсукцинимидиловым эфиром (CFSE) и их пролиферацию в смешанной культуре лимфоцитов, которую оценивали по редукции внутриклеточного красителя CFSE методом проточной цитофлуориметрии

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statsoft Statistica v.7. Достоверность полученных различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (сопоставление двух независимых групп данных по клиническим признакам в случае распределений, отличных от нормальных). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Были выстроены графики тенденции (линии тренда) изучаемых параметров клеточного иммунитета у детей с различными стадиями РН.

## Результаты

Не было выявлено статистически достоверного различия по иммунологическим показателям при сравнении детей в возрасте от 1 до 3 месяцев, от 3,5 до 6 месяцев и от 6,5 месяцев до 1 года ( $p > 0,05$ ).

Данные исследования клеточного иммунитета у больных РН и соматически здоровых доношенных детей отражены в таблицах 1–5 и на рисунках 1–3.

В таблице 1 представлены данные, полученные при сравнении показателей клеточного иммунитета больных РН с различными стадиями заболевания – III+, IV, V и задней агрессивной РН (ЗАРН). Следует особо подчеркнуть, что во всех случаях обнаруживалась активность процесса. Как видно из таблицы 1, существует достоверное различие ( $p < 0,05-0,01$ ) между III+ и IV стадиями РН по показателями CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>(%) и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>(%); между III+ и V стадиями РН по показателям CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>(%); между ЗАРН и III+ стадией РН по показателям CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>(%); CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>(%); CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>(%); ЗАРН и IV стадией РН по значениям CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>(%); CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup>(%); между ЗАРН и V стадией РН по значениям CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>(%); CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup>(%).

Как видно из этой таблицы, нет достоверных различий по сроку гестации, общему количеству Т- и В-клеток, количеству Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, индексу соотношения хелперов к цитотоксическим Т-клеткам. Выявлена зависимость между массой тела при рождении и стадией ретинопатии недоношенных (при развитии V стадии рождаются дети с малым весом –  $985,0 \pm 317,2$  г), более поздним временем появления тяжелой пятой стадии заболевания (в  $6,1 \pm 3,2$  месяца) по сравнению с другими стадиями; обнаруживается достоверное уменьшение Т-клеток-киллеров от III+ к V стадии РН ( $23,8 \pm 10,4\%$   $17,0 \pm 4,3\%$   $13,9 \pm 6,4\%$ ), задняя агрессивная ретинопатия выявляется в более ранние сроки ( $2,4 \pm 1,3$  мес.) при достаточно высоком количестве и уровне Т-регуляторов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>(%); CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>(%)) по сравнению с III+, IV и V стадиями РН.

Таблица 1

Сравнительная характеристика признаков у детей, страдающих III+, IV, V стадиями и задней агрессивной формой ретинопатии недоношенных (I-IV подгруппы) (M±SD)

Показатель	RH, III+ стадия (I подгруппа) (n=20)	RH, IV стадия (II подгруппа) (n=12)	RH, V стадия (III подгруппа) (n=19)	Задняя агрессивная RH (IV подгруппа) (n=9)	p
Возраст (мес.)	3,1±1,4	3,4±1,3	6,1±3,2**	2,4±1,3*	<0,05
Срок гестации (нед.)	28,7±2,8	29,0±2,2	27,7±2,0	29,4±1,6	>0,05
Масса тела при рождении (г)	1284,5±394,6	1345,0±405,5	985,0±317,2*	1297,1±455,6	<0,05
CD3+	55,7±10,7	59,2±15,7	61,9±12,6	58,1±11,0	>0,05
B-cell (CD 19)	19,2±8,5	22,4±16,0	22,3±13,0	23,9±11,6	>0,05
CD3+/CD16+CD56+	23,8±10,4*	17,0±4,3	13,9±6,4*	17,3±6,2	<0,05
CD3+CD4+	34,7±7,0	36,3±9,2	35,1±12,4	38,2±8,0	>0,05
CD3+CD8+	16,2±6,6*	21,1±9,5*	20,5±13,2	18,3±7,5	<0,05
CD4+CD25+Foxp3+	2,2±1,0	2,2±0,9	1,9±0,8	3,2±0,6*	<0,05
Индекс CD4+/CD8+	2,6±0,9	2,0±0,7	2,1±1,2	2,3±0,9	>0,05
CD4+CD25 <sup>high</sup> Foxp3+CD127 <sup>low</sup>	2,4±1,2	2,6±0,9	2,4±1,0	3,6±0,7**	<0,01

Примечание: \*p<0,05; \*\*p<0,01.

Таблица 2

Сравнительная характеристика признаков у детей, страдающих задней агрессивной формой ретинопатии недоношенных, и доношенных соматически здоровых детей

Иммунофенотип клеток (%)	Задняя агрессивная RH (n=9) (M±SD)	Контрольная группа доношенных соматически здоровых детей (n=27) (M±SD)	p
CD3+	58,07±11,002	69,5±10,6	0,108
B-cell (CD 19)	23,94±11,60	14,8±8,7	0,160
CD3+/CD16+CD56+	17,31±6,20	14,3±4,3	0,316
CD3+CD4+	38,17±8,01	48,6±11,5	0,150
CD3+CD8+	18,27±7,60	17,9±4,7	0,946
CD4+CD25+Foxp3+	3,17±0,60	2,97±1,1	0,108
Индекс CD4+/CD8+	2,3±1,85	2,9±0,9	0,300
CD4+CD25 <sup>high</sup> Foxp3+CD127 <sup>low</sup>	2,56±0,65	3,5±1,0	0,932

Таблица 3

Сравнительная характеристика признаков у детей, страдающих III+ стадией ретинопатии недоношенных, и доношенных соматически здоровых

Иммунофенотип клеток (%)	RH III+ (n=20) (M±SD)	Контрольная группа доношенных соматически здоровых детей (n=27) (M±SD)	p
CD3+	55,71±10,69	69,5±10,6	0,003
B-cell (CD 19)	9,22±8,48	14,8±8,7	0,214
CD3+/CD16+CD56+	23,75±10,43	14,3±4,3	0,001
CD3+CD4+	34,71±6,97	48,6±11,5	0,0001
CD3+CD8+	16,22±6,61	17,9±4,7	0,186
CD4+CD25+Foxp3+	1,15±1,04	2,97±1,1	0,131
Индекс CD4+/CD8+	2,55±0,91	2,9±0,9	0,006
CD4+CD25 <sup>high</sup> Foxp3+CD127 <sup>low</sup>	2,41±1,16	3,5±1,0	0,05

Таблица 4

Сравнительная характеристика признаков у детей, страдающих IVa-b стадией ретинопатии недоношенных, и доношенных соматически здоровых

Иммунофенотип клеток (%)	RH IV (n=12) (M±SD)	Контрольная группа доношенных соматически здоровых детей (n=27) (M±SD)	p
CD3+	61,46±14,03	69,5±10,6	0,285
B-cell (CD 19)	22,74±13,73	14,8±8,7	0,048
CD3+/CD16+CD56+	14,44±6,104	14,3±4,3	0,926
CD3+CD4+	39,20±29,47	48,6±11,5	0,150
CD3+CD8+	20,78±8,21	17,9±4,7	0,390
CD4+CD25+Foxp3+	1,51±9,60	2,97±1,1	0,852
Индекс CD4+/CD8+	2,11±0,64	2,9±0,9	0,054
CD4+CD25 <sup>high</sup> Foxp3+CD127 <sup>low</sup>	2,89±0,91	3,5±1,0	0,290

Таблица 5

**Сравнительная характеристика признаков у детей, страдающих V стадией ретинопатии недоношенных, и доношенных соматически здоровых детей**

Имунофенотип клеток (%)	РН V (n=19) (M±SD)	Контрольная группа доношенных соматически здоровых детей (n=27) (M±SD)	p
CD3 <sup>+</sup>	61,93±12,62	69,5±10,6	0,108
B-cell (CD 19)	22,32±12,95	14,8±8,7	0,054
CD3 <sup>+</sup> /CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	13,85±6,35	14,3±4,3	0,765
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	35,11±12,43	48,6±11,5	0,031
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	20,51±13,19	17,9±4,7	0,907
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup>	1,931±0,84	2,97±1,1	0,020
Индекс CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,11±1,21	2,9±0,9	0,036
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> Foxp3 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup>	2,36±0,97	3,5±1,0	0,005

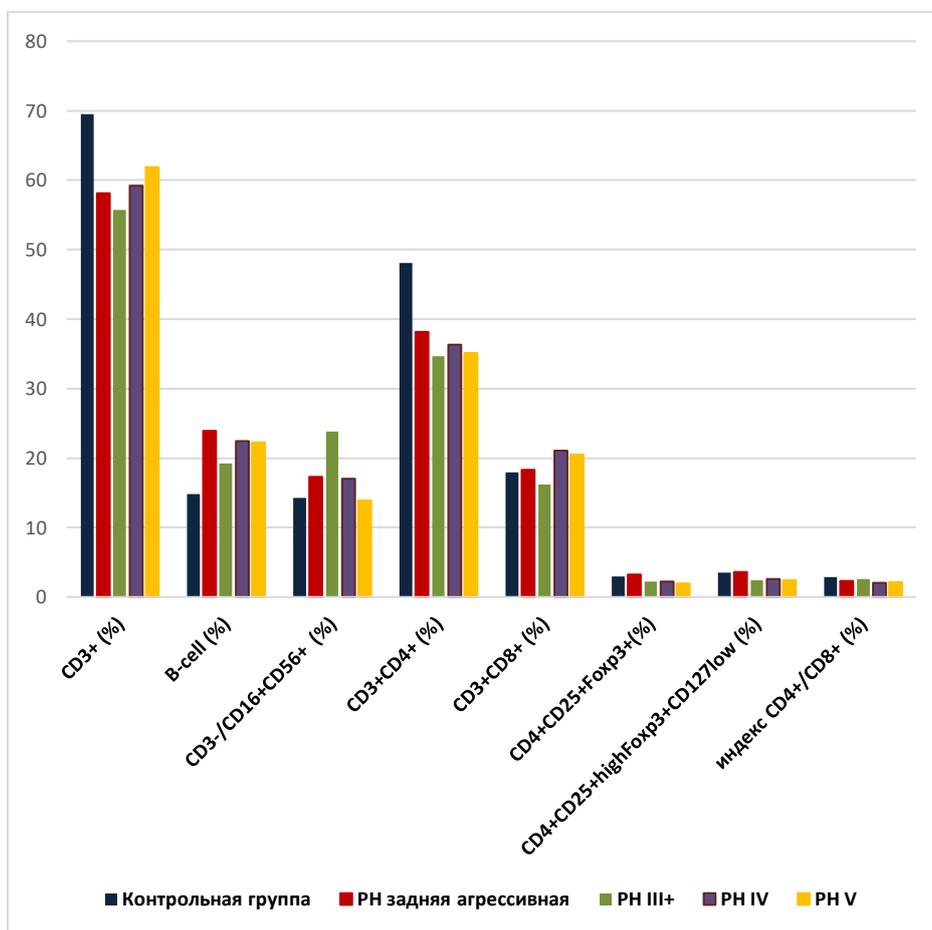


Рис. 1. График всех форм РН по сравнению с контрольной группой.

При сравнении детей с различными стадиями РН выявлено статистически достоверное различие по некоторым параметрам: дети с РН V стадии рождаются с меньшей массой тела ( $p < 0,05$ ), пятая стадия развивается позднее ( $p < 0,05$ ), обнаруживается достоверное уменьшение Т-клеток-киллеров от более легких к более тяжелым стадиям РН ( $p < 0,01-0,05$ ). Обращает на себя внимание, что у больных с задней агрессивной формой

заболевание обнаруживается в достоверно более ранние сроки ( $p < 0,01-0,05$ ) при фоновом, достаточно высоком количестве и уровне Т-регуляторов ( $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ ;  $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+ CD127^{low}$ ), которые отличаются достоверно от остальных стадий ретинопатии ( $p < 0,05$ ). Создается впечатление о другом генезе (возможно, связанном с генными нарушениями) ЗАРН.

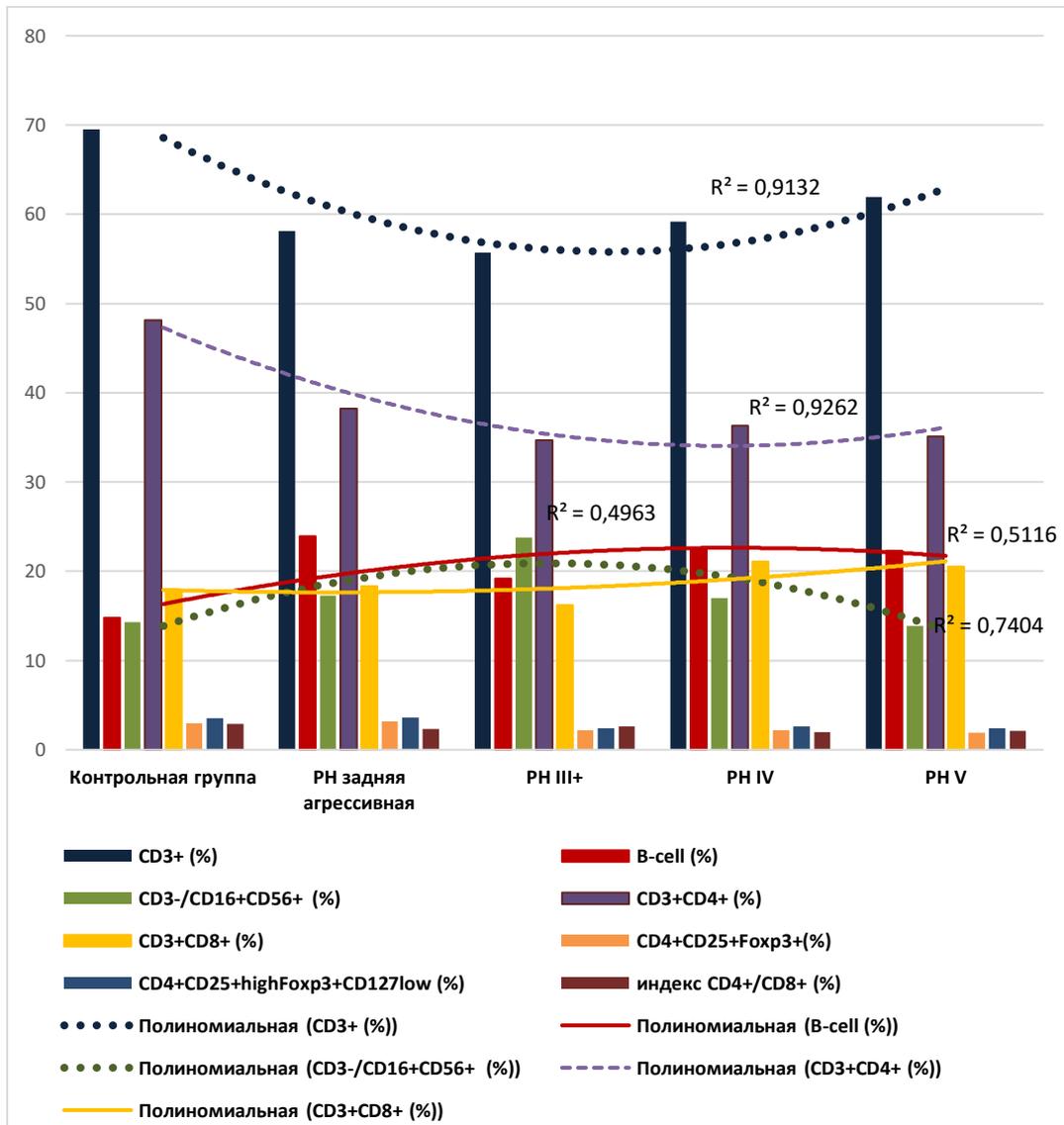


Рис. 2. Линии тренда всех показателей клеточного иммунитета в зависимости от степени тяжести ретинопатии недоношенных.

В результате, не только по клинической картине, но и по состоянию Т-регуляторов ЗАРН можно выделить в отдельную, отличающуюся от других форм, РН детей.

В целом, анализ различия данных показателей (табл. 1) выявил достоверность различий между подгруппами ЗАРН и III+ стадией РН, ЗАРН и V стадией РН ( $p < 0,05$ ). Анализ показателей клеточного иммунитета по критерию Манна-Уитни (табл. 1) выявил достоверные различия между ЗАРН и III+ стадией по  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  и  $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+CD127^{low}$ ; ЗАРН и V стадией по  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  и  $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+CD127^{low}$ ; III+–IV стадией по  $CD3^+CD8^+$ ,  $CD3^-/CD16^+CD56^+$ ; III+ и V стадией по  $CD3^-/CD16^+CD56^+$  ( $p < 0,05$ ).

Нет статистически достоверного различия ни по одному показателю при сравнении больных ЗАРН и доношенных здоровых детей ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Как показано в таблице 3, при сравнении показателей клеточного иммунитета у детей с РН III+ стадией по сравнению с доношенными соматически здоровыми детьми существует статистически достоверное различие по показателям: общему количеству лимфоцитов –  $CD3^+$ (%) ( $p=0,003$ ); клеткам-киллерам –  $CD3^-/CD16^+CD56^+$ (%) ( $p=0,001$ ), клеткам-хелперам –  $CD3^+CD4^+$ (%) ( $p=0,0001$ ),  $CD4^+CD25^+$ (%) ( $p=0,007$ ), индексу  $CD4^+/CD8^+$  ( $p=0,006$ ) и по Т-регуляторам  $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+CD127^{low}$ (%) ( $p=0,05$ ).

Из таблицы 4 видно, что при сравнении данных РН IV стадии и доношенных соматически здоровых детей существует достоверное различие показателей по количеству В-клеток ( $p < 0,048$ ) и индексу  $CD4^+/CD8^+$  ( $p=0,054$ ).

При сравнении показателей при РН V стадии и доношенных соматически здоровых детей (табл. 5) выяв-

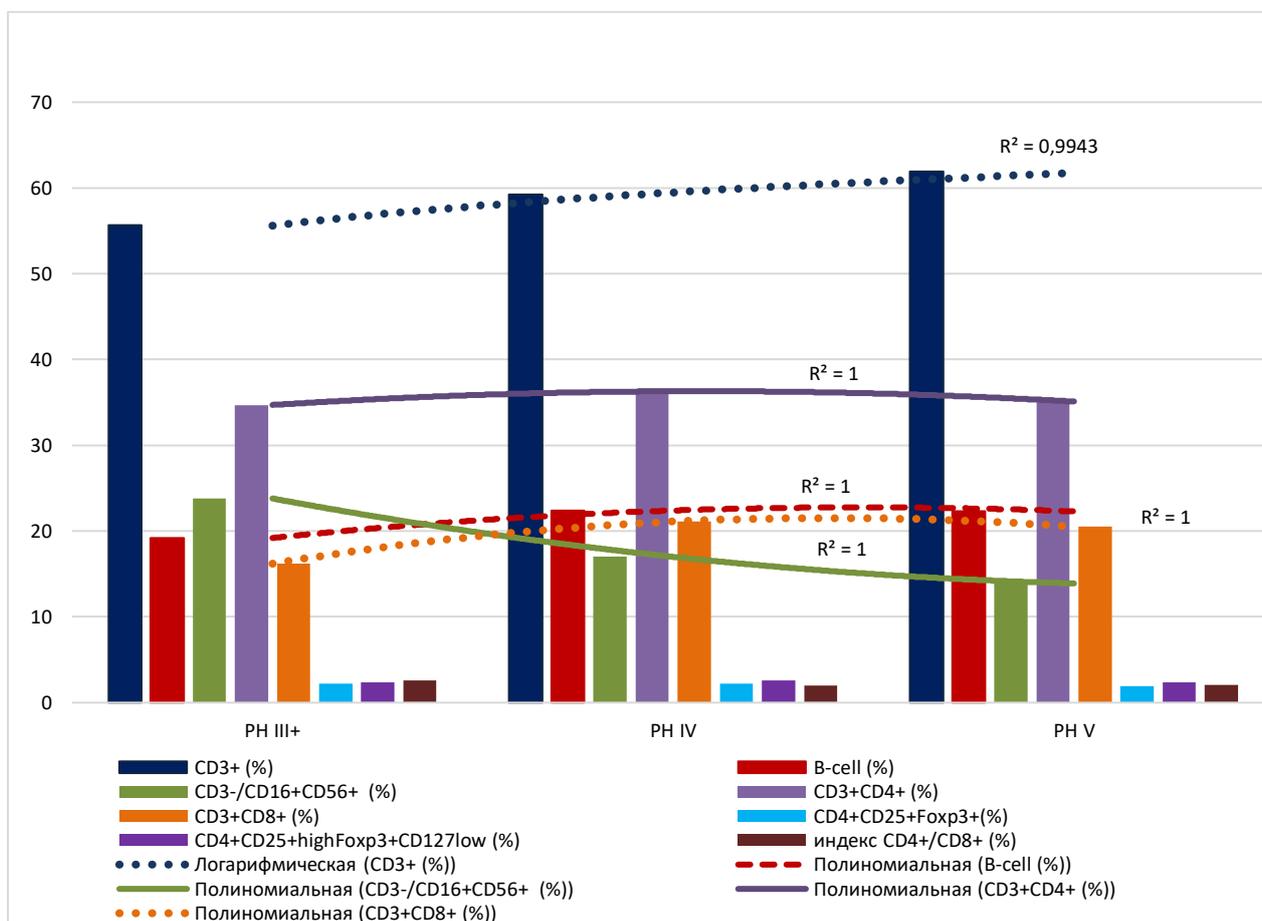


Рис. 3. Тренды показателей клеточного иммунитета в зависимости от стадии ретинопатии недоношенных.

лено, что есть статистически достоверное различие по количеству В-клеток ( $p=0,054$ ), клеткам-хелперам –  $CD3^+CD4^+$  (%) ( $p=0,031$ ), индексу  $CD4^+/CD8^+$  ( $p=0,036$ ), индексу  $CD4^+/CD8^+$  ( $p=0,036$ ), Т-регуляторам –  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  (%) ( $p=0,02$ ) и  $CD4^+CD25^{high}Foxp3^+CD127^{low}$  (%) ( $p<0,005$ ).

На рисунке 2 представлены линии тренда всех изучаемых показателей клеточного иммунитета в зависимости от степени тяжести заболевания. Выстроены линии тренда показателей  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$  и  $CD3^-/CD16^+CD56^+$ , при которых коэффициент  $R^2$  превысил 0,74. Все остальные линии тренда имеют низкую степень достоверности отражения зависимости от степени тяжести заболевания.

Линии тренда, построенные только для диагнозов PH III+, IV и V (рис. 3) отражают реальную зависимость изучаемых показателей от степени тяжести ( $R^2=1$ ). Можно сделать заключение, что задняя агрессивная форма РН имеет другие патогенетические механизмы и характеризуется другими показателями состояния.

Значения Т-регуляторов у детей с РН достоверно снижены по сравнению с контрольной группой доношенных соматически здоровых детей, но статистически не различаются при сравнении по тяжести заболевания. Поэтому линия тренда не выстраивается.

## Обсуждение результатов

Исследование функций Т-регуляторов началось после опубликования эксперимента Sakaguchi S. et al. в 1990 году [5], когда после удаления у новорожденных мышей тимуса в первые три дня жизни развился аутоиммунный синдром. Когда этим животным ввели Т-регуляторы от нормальных здоровых мышей, аутоиммунный процесс был блокирован. Это доказывает роль регуляторных клеток в развитии аутоиммунного ответа.

Мы предполагаем, что у недоношенных детей может быть недоразвит тимус и, в связи с этим, возможен дефицит Т-регуляторов, что может привести к развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе ретинопатии недоношенных, прогрессирующему повреждению нервной ткани и возникновению лейкомаляции, некротизирующего энтероколита и других.

При увеличении тяжести ретинопатии недоношенных на фоне сниженных показателей Т-регуляторных клеток происходило увеличение количества В-клеток и достоверное ( $p<0,05$ ) уменьшение Т-клеток-натуральных киллеров ( $CD3^-/CD16^+CD56^+$ ), уменьшение количества Т-клеток-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ). Полученные данные свидетельствуют о появлении аутоиммунных реакций и снижении защитных сил организма

недоношенного ребенка, более выраженных при тяжелых стадиях РН.

К нашему удивлению, при ЗАРН показатели Т- и В-клеточного иммунитета мало отличались от нормальных. Очевидно, что возникновение этой тяжелой формы заболевания связано с какими-то другими факторами, возможно, генетическими.

Показатели клеточного иммунитета существенно различались у доношенных соматически здоровых детей и недоношенных, страдающих ретинопатией III+, IV, V стадий. Наиболее часто выявлялись различия по количеству Т-регуляторов, Т-клеток-хелперов, индексу CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и количеству В-клеток (p<0,05-0,01).

Поэтому очевидно, что состояние иммунитета недоношенных детей играет значительную роль в появлении и прогрессировании тяжелой соматической патологии и РН.

### Выводы

- Нет статистически достоверного различия ни по одному показателю при сравнении больных ЗАРН и доношенных соматически здоровых детей (p>0,05).

### Литература

1. Балашова Л.М., Быковская С.Н., Кузнецова Ю.Д., Коробова Л.С., Кантаржи Е.П. Сравнительная оценка клеточного иммунитета у взрослых, пожилых людей и детей. // *Клиническая геронтология*. Том 16. № 11-12. 2010, С. 77-78.
2. Балашова Л.М. Значение Т-регуляторных лимфоцитов в поддержании иммунного баланса у взрослых, пожилых людей и новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода. // *Клиническая геронтология*. Том 17. № 9-10. 2011. С. 61-62.
3. Насонов Е.Л., Быковская С.Н. Т-регуляторные клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. // *Вестник РАМН*. 2006. № 9-10. С. 74-82.
4. Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Ходунова Т.В., Зиновьева Т.Е., Яцык Г.Н. Иммунологические особенности лимфоцитов крови новорожденных детей и экспрессия циткиновых рецепторов. // *Вестник РАМН*. № 12, 2008.
5. Sakaguchi S. Thymus and autoimmunity: capacity of the normal thymus to produce pathogenic self-reactive T-cells and conditions required for their induction of autoimmune disease. // *J. Exp. Med.* 1990. Том 172. № 2. С. 537-545.
6. Sakaguchi S., Ono M., Setoguchi R. et al. Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune diseases. // *J. Immunol.* 2006. V. 212. P. 8-27.
7. Yisong Y Wav. Multitasking of helper T cells. // *Immunology*. 2010. V. 130(2). P. 166-170/

## The state of cellular immunity in retinopathy of prematurity with different stages of the disease

L.M. Balashova<sup>1-4</sup>, Yu.D. Kuznetsova<sup>3</sup>, L.S. Korobova<sup>2</sup>, E.P. Kantarjy<sup>3,4</sup>, V.E. Mulin<sup>1</sup>, E.A. Cherkashina<sup>1,4</sup>, S.N. Bykovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University; <sup>2</sup>Morozov Russian Children's Clinical Hospital; <sup>3</sup>Children's Clinical Hospital;

<sup>4</sup>International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation, Moscow

Extremely important in mechanisms of immunosuppression have regulatory cells with phenotype Cd4<sup>+</sup>SD25<sup>high</sup>Foxp3<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> (T-regulators). Regulatory cells play an important role in the development of immune and autoimmune response. The aim of this work was the study of cellular immunity in the development of autoimmune disorders in various stages of retinopathy of prematurity and determining the relationship of quantitative defect of these cells with the clinical picture of the disease. There were no statistically reliable differences on immunological indicators when comparing children from 1 to 3 months, from 3.5 to 6 months and from 6.5 months to 1 year. When you increase the severity of retinopathy of prematurity amid reduced indicators of T-regulatory cells has seen an increase in the number of B-cells and fair (p<0.05) reduction in NK-cells (CD3<sup>+</sup>/CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), reducing the number of T cells-helpers (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>). The obtained data testify to the emergence of autoimmune reactions and decrease the body's defenses in a premature child, more pronounced in severe stages of retinopathy of prematurity.

**Key words:** retinopathy of prematurity, cellular immunity, T-regulators, B-cells, immunosuppression, auto-immunity.