

- 4 with extrinsic soluble MD-2 on the cell surface // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – Vol. 440. – P. 31–36.
8. Prokhorenko I., Morozova A., Kabanov D., Grachev S. Der p 2 from *Dermatophagoides pteronyssinus* potentiates the endotoxic activity of lipopolysaccharide from *Escherichia coli* // *Intensive Care Med. Exp.* – 2017 – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. S3–S4.
9. Fehr S., Unger A., Schaeffeler E., Herrmann S. et al. Impact of p38 MAP kinase inhibitors on LPS-induced release of TNF- $\alpha$  in whole blood and primary cells from different species // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 36. – P. 2237–2249.
10. Fitzgerald K. A., Rowe D. C., Barnes B. J., Caffrey D. R. et al. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF- $\kappa$ B involves the toll adapters TRAM and TRIF // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198. – P. 1043–1055.
11. Ngkelo A., Meja K., Yeadon M., Adcock I. et al. LPS induced inflammatory responses in human peripheral blood mononuclear cells is mediated through NOX4 and G i  $\alpha$  dependent PI-3kinase signaling

## РОЛЬ ИНСЕКТНОЙ АЛЛЕРГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Косякова Н.И.<sup>1</sup>

Андреева Л.А.<sup>1</sup>, Панкратова Е.В.<sup>1</sup>, Прохоренко И.Р.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Больница Пущинского Научного Центра РАН

<sup>2</sup> Институт фундаментальных проблем биологии РАН

E-mail: [nelia\\_kosiakova@mail.ru](mailto:nelia_kosiakova@mail.ru)

## THE ROLE OF INSECTIVE ALLERGY IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AMONG CHILDREN

Kosyakova N.I.<sup>1</sup>, Andreeva L.A.<sup>1</sup>, Pankratova E.V.<sup>1</sup>, Prokhorenko I.R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hospital of the Pushchino Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

<sup>2</sup> Institute of Fundamental Problems of Biology RAS, Pushchino, Russia

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным и гетерогенным заболеваниям с различными патогенетическими вариантами течения. Среди факторов, которые провоцируют или ухудшают симптомы БА выделяют вирусные инфекции, бытовые и/или профессиональные аллергены, табачный дым, физические нагрузки, стресс. Эти факторы особенно важно учитывать в случае неконтролируемого течения астмы. Вызвать или спровоцировать приступ БА могут и некоторые медикаменты [1, 2, 3, 4, 5]. Сенсibilизация к внутри жилищным факторам выявляется более чем у половины больных, страдающих аллергическими заболеваниями, в том числе и БА, при этом аллергия к клещам домашней пыли нередко сочетается с аллергией к инсектным факторам среды. Инсектная фауна жилища человека включает ряд насекомых, которые являются источниками аллергенов [6.]. Попадая в состав домашней пыли или воздуха жилого помещения, а так же при отмирании частицы этих насекомых могут самостоятельно играть роль ингаляционных аллергенов. Значительная «летучесть» размельченных частичек тела насекомого на коврах, полу или бытовых изделиях позволяет им вместе с частичками пыли находится в

воздушном потоке, попадать на слизистые оболочки дыхательного и пищеварительного тракта [7.]. Аллергия на тараканов была признана важной причиной астмы. Тараканы производят несколько аллергенов, которые вызывают сенсibilизацию, и воздействие высоких уровней аллергенов таракана в домашних условиях является основным фактором риска возникновения симптомов у сенсibilизированных детей. Ранее выявленные аллергены из *Blattella germanica* и *Periplaneta americana*, наиболее важных видов домицилий, включают Bla g 2 (неактивная аспарагиновая протеаза), Bla g 4 (калицин), Bla g 5 (глутатион-S-трансфераза), Bla g 6 (тропонин) перекрестные реактивные аллергены группы 1 Bla g 1 и Per a 1, Per a 3 (арилфорин) и Per a 7 (тропомоизин). Аллергию к тараканам диагностировали у 36,8% детей с БА и в 50, 2 % детских спален был высокий уровень аллергенов тараканов. Даже после успешного истребления популяций тараканов у детей сохраняется высокий уровень сенсibilизации к ним [8.]. Реализация воспаления при БА предопределяется сложными иммуноопосредованными механизмами и дисбалансом в системе цитокинов. Многочисленные и в то же время неоднозначные данные литературы об

участии цитокинов в патогенезе БА, определении тяжести клинического течения у детей с сенсibilизацией к аллергенам тараканов, обосновали актуальность и цель исследования [9].

**Цель исследования** – изучение цитокинового профиля у детей БА с сенсibilизацией к аллергенам тараканов.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 89 детей, страдающих atopической БА и имеющих высокий класс сенсibilизации к бытовым аллергенам. Дети распределились на 2 группы: I группа – дети с верифицированными диагнозом atopической БА, имеющих помимо сенсibilизации к клещам домашней пыли и высокий класс сенсibilизации к смеси аллергенов таракана ( $n=48$ ) и 2 группа – дети с atopической БА, с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, но без сенсibilизации к смеси аллергенов таракана ( $n=41$ ). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол №12 от 12.07.2017г.) и проводилось на базе отделения иммунологии и аллергологии Больницы ПНЦ РАН в период отсутствия клинических признаков обострения БА в течение не менее 3-х месяцев. Все родители подписывали информированное согласие. Группу контроля составили 10 здоровых сверстников. Средний возраст составил  $7,2 \pm 2,1$  лет. Обследование включало общий осмотр пациентов (сбор жалоб, аллергологический, пищевой, фармакологический анамнез), спирометрию с оценкой объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) до и после пробы с бронхолитиком (сальбутамолом 400мкг). Тяжесть и степень контроля над симптомами БА оценивали по данным динамического наблюдения за пациентами в течение года согласно критериям Глобальной инициативы по астме 2016-2018 г. г. (GINA) и по АСТ-тесту («Asthma-Control test»). Критерием для отнесения пациента к I группе наблюдения послужили данные аллергологического анамнеза и наличие высокого класса сенсibilизации к смеси аллергенов таракана – наличие sIgE 3-4 класса (метод MAST-CLA – множественный аллергосорбентный тест с хемилюминесцентным анализом на анализаторе CLA-1 Hitachi (Япония). Количественное определение уровня цитокинов, таких как IL-4, 6, 8, 13, 17A и интерферон-гамма (IFN $\gamma$ ) в сыворотки крови и индуцированной выработки цитокинов IL-4 и IFN $\gamma$  клетками периферической крови осуществляли с помощью иммуноферментного анализатора MULTISKAN FC (Thermo Scientific Microplate Reader, США) с использованием стандартных тест-систем ООО «Цитокин» С.-Петербурга по методике, указанной в инструкции. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Результаты считались статистически значимыми при

$p < 0,05$ . При статистическом анализе использовались методы непараметрической статистики – тест Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения ( $M \pm m$ ), медианы (Me) и квартилей (P25%; P75%).

**Результаты и их обсуждение.** После проведенного клинико-лабораторного и функционального обследования БА легкой степени тяжести была диагностирована у 35 (39,3%) детей, из них у детей I гр. 12 и 2 гр. – 23; средней степени тяжести – у 43 (48,3%), из них у детей I гр. 22 и 2 гр. – 21; тяжелая – у 11 (12,3%), у детей I гр. – 8 и 2 гр. – 3. Клиническая оценка контроля БА включала частоту клинических симптомов в дневное, ночное время, потребность в препаратах скорой медицинской помощи ( $\beta$ 2-агонистах), толерантность к физической нагрузке, состояние ФВД, частоту обострений. Дети I гр. наблюдения имели хороший контроль над симптомами БА в 2,4 раза реже, чем дети 2 гр. наблюдения. Показатели ОФВ1 у них составил  $69,7 \pm 5,2\%D$ , наблюдались суточные колебания ПСВ –  $22,3 \pm 2,2\%$  несмотря на адекватно подобранную базисную терапию ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с сенсibilизацией к смеси аллергенов таракана дозы иГКС были выше, они в 2,4 раза чаще давали обострения БА, которые протекали тяжелее, чем у пациентов без сенсibilизации к аллергенам тараканов. Данные пациенты были менее чувствительны к базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами. Оценка уровня IL-10 и IL-17 в группах больных БА выявила статистически значимые различия (тест Манна – Уитни;  $p < 0,05$ ). Уровень IL-10 был выше у пациентов 2 гр. и ниже у пациентов I гр. по сравнению с группой контроля. Уровень IL-17 статистически достоверно был выше у пациентов I гр. по сравнению с пациентами 2 гр. Проведенное нами исследование показывает достоверное повышение уровня провоспалительного цитокина IL-17 в I гр. наблюдения. Исследования цитокин-продуцирующей активности клеток крови выявили показатели спонтанной продукции IL-4 и IFN $\gamma$  у детей I гр. наблюдения на уровне  $1,88 \pm 0,08$  пг/мл и  $4,35 \pm 0,65$  пг/мл и у 2 гр. соответственно  $1,86 \pm 0,08$  пг/мл и  $11,24 \pm 2,34$  пг/мл. После индукции митогеном показатели IL-4 и IFN $\gamma$  у детей I гр. оказались более низкими по сравнению с пациентами 2 гр. наблюдения ( $p < 0,05$ ). Проведенные исследования у детей с АБА с сенсibilизацией к бытовым аллергенам и высокой степенью сенсibilизации к смеси аллергенов таракана по сравнению со здоровыми детьми выявили активацию синтеза цитокинов Th-2 и Th-17 профиля, угнетение индуцированного синтеза IFN- $\gamma$  и низким регуляторным коэффициентом IFN- $\gamma$ /IL-4 –  $1,04 \pm 0,17$ . У детей 2 гр. наблюдения определялась преимущественно активация синтеза цитокинов Th-2

с повышенным ответом выработки IL-4 на митоген. Исследования последних лет показали функциональные изменения интерферон-продуцирующих клеток и дисбаланс цитокинов, влияющих на аллергическое воспаление и эффективность противовоспалительной терапии БА у детей [10, 11].

**Выводы.** Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что IL-4, IL-10 и IL-17 влияют на формирование иммунного ответа при БА, и что эти цитокины играют важную роль в иммунном ответе бронхиальной астмы с сенсибилизацией к аллергенам таракана и представляют важную терапевтическую мишень для выбора лечения БА. Всестороннее изучение различных клинико-иммунологических вариантов течения БА позволит индивидуализировать методы терапии, а также улучшить контроль над течением заболевания, что приведет к значительному улучшению качества жизни пациентов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016; www.ginasthma.com
2. Agache C., Akdis C., Jutel M., Virchow J. S. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *European J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 67: 835-846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x
3. Wenzel S. Phenotypes & endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. *Global atlas of Asthma*. 2013;34-36.
4. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17-cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 66: 989-998. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x
5. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // *Российский аллергологический журнал*. 2013; 1: 15-24.
6. Губернский Ю.Д., Иванов В.Д., Высоцкая О.В. и др. Гигиенические аспекты сенсибилизации человека при воздействии биологических факторов жилой среды. // *Гигиена и санитария*. – 2005. – №5. – С. 13- 15
7. Leaderer B.R., Belanger K., Triche E. et al. Dust mite, cockroach, cat, and dog allergen concentrations in homes of asthmatic children in the northeastern United States: impact of socioeconomic factors and population density. // *Environmental Health Perspective*. – 2002. – Vol. 110., № 4. – P. 419-425.
8. LK Arruda, LD Vailes Cockroach allergens and asthmaArticle• Literature Review (PDF Available) in *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107(3):419-28 April 2001 with 50 Reads. DOI: 10.1067/mai.2001.112854 • Source: PubMed
7. Федоскова Т.Г. Аллергия к насекомым. Современные принципы диагностики и лечения // *РМЖ*. 2007. №2. С. 65
9. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С.16–23.
10. Fitzpatrick A.M., Baena-Cagnani C.E., Bacharier L.B. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 12 (2): 193-201. doi: 10.1097/ACI.0b013e32835090ac
11. Poulsen L.K. Cytokines in allergy. *Global Atlas of allergy*. 2014; 69-71

## КАКОЙ ДОЛЖНА БЫТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ У БОЛЬНЫХ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГЛЮТЕНА, НЕ СВЯЗАННОЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ?

Ларькова И.А., Мухортых В.А., Ревякина В.А.  
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

г. Москва

E-mail: valera-89@yandex.ru

## WHAT SHOULD BE THE DURATION OF A GLUTEN-FREE DIET IN PATIENTS WITH GLUTEN INTOLERANCE NOT ASSOCIATED WITH CELIAC DISEASE?

I. A. Larkova, V. A. Mukhortykh, V. A. Revyakina

**Введение.** Проблема непереносимости глютена, не связанной с целиакией как у взрослых, так и у детей

представляет собой большой интерес для научного сообщества. Это касается не только эпидемиологии,