

9. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ. 2018, № 8(1), с. 19–27.
10. Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминил-

мурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2013, Т. 14 (4), с. 281-287.

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОГО ДИСБАЛАНСА У ПАЦИЕНТОВ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ

Сизякина Л.П.

Андреева И.И., Семенова Н.И., Закурская В.Я.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

msziakina@mail.ru

## FEATURES OF IMMUNOREGULATORY DISBALANCE IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS OF VARIOUS VARIANTS OF THE COURSE

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I.

State Medical University, Rostov-on-Don.

Сезонный аллергический ринит (САР) – один из наиболее частых вариантов клинической манифестации атопии, патогенетической основой которого является аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, опосредованное контактом с аллергеном. В зависимости от выраженности симптоматики различают легкое или среднетяжелое течение АР. Анализ характера изменений общей системы иммунного реагирования у больных САР в условиях прогрессии аллергии является патогенетической базой для формулирования объективных критериев прогноза заболевания [1,2,3,4].

**Целью** настоящего исследования является сопоставительная характеристика количественных и функциональных параметров иммунной системы у больных САР легкой и средней тяжести течения в условиях клинической ремиссии и в период паллиации.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 62 человека в возрасте 18-50 лет (средний – 31,7±5,6 лет), из которых 34 больных с легким, а 28 – со среднетяжелым вариантами течения САР. Диагноз выставлялся в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, с учетом Классификации международных согласительных документов по АР (ЕААЦИ/WAO, ARIA 2008). Для контроля четырех основных симптомов САР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) использовали общепринятую балльную систему – шкалу общей тяжести симптомов ринита Total nasal symptom score (TNSS) [5]. При оценке

степени тяжести клинического течения САР применяли стандартизированный опросник качества жизни Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [6,7]. Скарификационные пробы выявили сенсibilизацию к аллергенам сорных трав: амброзии (91,9%), полыни (85,4%), цикламены (62,9%), подсолнечнику (35,4%), при этом в 85,5% случаев определена полисенсibilизация к трем и более аллергенам. Оценку иммунного статуса проводили в период выраженной клинической манифестации, при первичном обращении, до назначения терапии, а также в зимний период, в условиях отсутствия контакта с аллергеном и стойкой клинической ремиссии. С использованием методологии проточной цитофлюориметрии (Cytomics FC 500) определяли количественный и активационный потенциал лимфоцитов и моноцитов периферической крови с применением соответствующего набора моноклональных антител (Beckman Coulter). Метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте, содержание сывороточных иммуноглобулинов – в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, уровень IgE, ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4 – методом ИФА. В качестве группы сравнения были обследованы 20 практически здоровых доноров крови в возрасте 22-35. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica 7.0.

**Результаты и обсуждение.** Сопоставление баллов i-TNSS и г-TNSS выявило достоверные отличия в кри-

териях, отражающих каждый из симптомов, их средние значения как утренних, так и вечерних показателей, а также общий балл: i-TNSS  $1,29 \pm 0,14$  (САР легкой степени) и  $2,70 \pm 0,16$  (средней степени); r-TNSS  $1,44 \pm 0,21$  (САР легкой степени) и  $2,65 \pm 0,2716$  (средней степени). Также показательны результаты сопоставления индекса качества жизни. По всем критериям опросника RQLQ отмечаются различия высокой степени достоверности, что нашло свое отражение в значениях общего балла:  $80,6 \pm 8,86$  (САР легкой степени) и  $143,2 \pm 5,28$  (средней степени). Сопоставительный анализ показателей Т-звена адаптивного иммунного ответа выявил, что наиболее значимые изменения отмечены в критериях, документирующих процессы иммунорегуляции. Так, при обострении САР легкой степени регистрируется статистически достоверное уменьшение лишь относительного содержания CD4+CD25+Foxp3+-клеток ( $1,09 \pm 0,45\%$ , в контроле  $1,34 \pm 0,13\%$ ), тогда как абсолютное число циркулирующих Treg ( $0,021 \pm 0,011 \times 10^9/\text{л}$ ) остается на уровне практически здоровых лиц ( $0,024 \pm 0,004 \times 10^9/\text{л}$ ). В то же время у больных среднетяжелым вариантом течения перечисленные показатели ниже контроля ( $0,79 \pm 0,41\%$  и  $0,016 \pm 0,011 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно). Сопоставительная характеристика изменений количества В-лимфоцитов у больных в активную фазу среднетяжелого САР в сравнении с легким вариантом течения документирует факт увеличения абсолютного числа циркулирующих В-клеток при среднетяжелой форме ( $0,25 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$ ) по отношению к легкому течению САР ( $0,19 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ ), тогда как содержание сывороточных иммуноглобулинов находится на одном и том же уровне, вне зависимости от клинического варианта течения САР. Сопоставление показателей врожденного иммунитета не выявило отличий кислородзависимой метаболической активности нейтрофильных фагоцитов, количества и функциональных свойств НК-клеток, экспрессии TLR2 и TLR4 моноцитами периферической крови у больных легкой и среднетяжелой формами САР. В то же время отмечена отличительная особенность периода клинической манифестации в зависимости от степени тяжести клинического течения, связанная с продукцией провоспалительного медиатора ИЛ-6 (легкая степень  $2,3 \pm 0,8$  пг/мл; средняя степень  $7,3 \pm 1,8$  пг/мл).

Следующий этап исследования отвечал на вопрос о том, имеется ли иммунорегуляторный дисбаланс у пациентов в стадии ремиссии различных вариантов течения САР. Сравнительная характеристика показателей функционирования Т-звена иммунного ответа, параметров функционирования клеточных компонентов врожденного иммунитета, цитокиновая продукция ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , не выявила значимых отличий в показателях, верифицирующих наличие дисрегуля-

торных изменений. Лишь в гуморальном звене, на фоне отсутствия различий между группами в количестве В-лимфоцитов и содержания в сыворотке IgM, IgG, IgE установлено статистически подтвержденное повышение при среднетяжелом варианте уровня сывороточного IgA (средняя степень  $2,25 \pm 0,29$  г/л; легкая степень  $1,99 \pm 0,44$  г/л), что, скорее, обусловлено структурными нарушениями эпителиального барьера.

**Заключение.** Таким образом, отличительным критерием изменений параметров иммунной системы у больных САР в период более тяжелой клинической манифестации является ослабление супрессорной функции Т-регуляторных лимфоцитов. Иммунорегуляторный дисбаланс сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов и пролиферации В-лимфоцитов. В ремиссии более тяжелый вариант САР отличается более значимым содержанием сывороточного IgA. Прогрессия САР напрямую зависит от патогенетических изменений иммунного ответа, ключевыми проявлениями которых является снижение числа периферических Т-reg, цитокиновый дисбаланс, активация эффекторов гуморального иммунитета. Клиническая ремиссия САР не служит периодом восстановления показателей иммунного реагирования. Наличие системных изменений иммунного ответа обосновывает необходимость оценки иммунного статуса у больных САР с целью прогнозирования вариантов клинического течения, в том числе, в период ремиссии и контроля эффективности проводимых схем терапии. Вопрос о том, иммунорегуляторный дисбаланс определяет прогрессию заболевания либо является следствием усиления аллергического воспаления, требует своего дальнейшего обсуждения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Сизякина Л.П., Уханова О.П., Шогенова М.С., Борисин М.Ю. Иммунобиологические препараты в лечении бронхиальной астмы (Совет экспертов). Рос. Аллергол. Журн. 2015; № 5, с. 90-93.
2. Янаева Х. А., Мачарадзе Д. Ш., Авилов К. К.. Сезонный аллергический ринит: локальные особенности. Лечащий врач. 2018, № 3, с. 73-76.
3. Sikoparija B., Skjoth C., Celenk S., Testoni T., Abramidze K., Alm Kübler J., Belmonte U., Berger M., Bonini A., Charalampopoulos A., Damialis B., Clot Å., Dahl L. A., de Weger R. Gehrig. Spatial and temporal variations in airborne Ambrosia pollen in Europe. Aerobiologia. 2017, № 33: 181-189.
4. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Семенова Н.И. Иммунорегуляторные механизмы прогрессии сезонного аллергического ринита. Иммунология. 2018; № 5-6, с. 276-280.

5. Яшина Л. А., Игнатъева В. И. Возможности азеластина в лечении сезонного аллергического ринита в формате нового исследования MP4001. Астма та алергія. 2013, № 1, с. 55-58.
6. Семенова И.В., Выхристенко Л.Р. Качество жизни пациентов с поллинозом при различных методах лечения. Медицинские новости. 2014; № 9, с. 83–86.
7. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 1991, № 21(1):77-83.

## **ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННЫМ ФЕНОТИПОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**Скороходкина О.В.**

**Лунцов А.В., Барейчева О.А., Валеева А.Р., Поздняк В.А.**

Государственный Медицинский Университет, Республиканская клиническая больница, Казань

[luntsov@gmail.com](mailto:luntsov@gmail.com)

### **SUBSTANTIATION OF THE CHOICE OF BIOLOGICAL THERAPY IN A PATIENT WITH A COMBINED BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPE. O.V. SKOROKHODKINA, A.V. LUNTSOV, O.A. BAREICHEVA, A.R. VALEEVA, V.A. POZDNYAK**

Тяжелая бронхиальная астма (БА) – это астма, требующая назначения высоких доз ИГКС/ДДБА (соответствующие 4-5 ступени терапии) в комбинации с АЛТП или теофиллинами (и/или терапия ОКС), которая при этом остается неконтролируемой, несмотря на проводимую указанную выше терапию; или контролируемая астма, течение которой ухудшается при попытке снижения высоких доз ИГКС/СКС, или контроль достигается только на дополнительной терапии биопрепаратами. Важно отметить, что необходимым условием подтверждения диагноза тяжелой БА является исключение неудовлетворительной техники выполнения ингаляций и подтверждение хорошей приверженности к лечению. На любом этапе лечения тяжелой БА может быть необходима верификация диагноза объективными методами обследования, а также выявление коморбидных расстройств, которые повышают степень тяжести респираторной симптоматики [1,2].

Известно, что около 3-5% пациентов от общего числа с установленным диагнозом БА имеют тяжёлое течение. При этом лечение именно этой группы пациентов представляет собой значимую клиническую проблему и подразумевает существенные экономические затраты и более частое использование ресурсов здравоохранения.

Согласно современным представлениям о патогенезе, БА является гетерогенным заболеванием, в основе развития которого лежат различные пути формирования хронического воспаления, определяемые как эндотипы, а сочетание особых клинических характеристик позволяет выделять отдельные фенотипы БА.

Фенотипирование БА на основе известных эндотипов приобретает особую важность при назначении биологической терапии на 5 ступени терапии тяжелой БА, принципом которой является применение моноклональных антител, специфично блокирующих определенные молекулярные факторы формирования воспаления. Так, согласно современному алгоритму, при подтверждении атопического фенотипа методом выбора является анти-IgE терапия омализумабом. При этом при неаллергической форме БА с признаками эозинофильного варианта воспаления предполагается назначение препаратов, блокирующих эффекты интерлейкина-5 (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб). В свою очередь, также при T2-эндотипе БА может быть использована анти ИЛ-4 терапия дупилумабом [3].

В клинической практике выделение клинического фенотипа БА чаще всего возможно. Тем не менее, нередко ситуации, когда в клинической картине заболевания имеются признаки, характерные для разных фенотипов БА. Например, сочетание бронхиальной астмы с поздним дебютом и высокой эозинофилией, но при этом с признаками атопии. Уточнение подходов к определению вариантов биологической терапии в таких случаях представляет особый интерес и нуждается в дальнейших исследованиях. В свою очередь, в нашей работе представлен клинический случай с обсуждением подобной клинической ситуации.

Итак, пациентка Т., 45 лет. В январе 2018г. обратилась с жалобами на ежедневные приступы удушья в дневное время до 7-8 раз, в ночное время до 4-5