

Нельзя утверждать, что больные с «трудной» в терапии астмой имеют причиной высокое эозинофильное воспаление. Дети с высоким уровнем Th2 – воспаления встречаются в одинаково часто в обеих группах. В группе эозинофильной «трудной» астмы терапия, основанная на увеличении дозы ГКС и добавлении омализумаба будет эффективна. Для групп детей с «низким» уровнем Th2 – воспаления частые симптомы БА могут быть связаны с другими причинами и требуют дополнительного диагностического поиска и пересмотра терапии. Вероятно, для пациентов с низким периостинном сыворотки необходим пересмотр терапии и подбор альтернативных препаратов, направленных, например, на нейтрофильное воспаление. Тем более нецелесообразны моноклональные антитела против IgE, ИЛ – 13, ИЛ – 5, несмотря на формальное наличие в диагнозе атопического заболевания.

**Заключение.** Ценность определения марке-

ров ИЛ – 13 заключается в дифференцированном подходе к терапии, что в конечном итоге скорее всего позволит повысить эффективность лечения и сохранить ресурсы здравоохранения.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Asher M. I. The asthma epidemic - global and time trends of asthma in children / Akdis C. A. // Akdis C. A. Agache I. (ed.) Global atlas of asthma. EAACI- 2013. P 7-9.
2. Xie M. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype / M. Xie, S. E. Wenzel // Chinese Medical Journal. – 2013. – Т. 126. – №. 1. – С. 166 – 174.
3. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside / S. J. Vijverberg [et al.] // Biologics. – 2013. – Т. 7. – С. 199 – 210.
4. Roles of periostin in respiratory disorders / K. Izuhara [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2016. – Т. 193. – №. 9. – С. 949 – 956.
5. Периостин – новый маркер tH2-фенотипа бронхиальной астмы / Масальский С.С. [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015 – Т.9 – №3(1). – С.137-139.

## ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОАНТИТЕЛ К ПРОГЕСТЕРОНУ У ЖЕНЩИН С РАННЕЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Менжинская И.В., Ванько Л.В.**

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва

### CHARACTERISTICS OF AUTOANTIBODIES TO PROGESTERONE IN WOMEN WITH EARLY PREGNANCY LOSS

**Menzhinskaya I.V., Vanko L.V.**

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**В** настоящее время большой научный интерес представляет исследование гиперчувствительности к прогестерону, ее ассоциации с продукцией антипрогестероновых антител и нарушениями репродуктивной функции у женщин [1, 2, 3]. Еще в первой половине XX века был введен термин «гормональная аллергия» и предложены кожные тесты для определения чувствительности к яичниковым гормонам у пациентов с эндокринной патологией. Нарушенные иммунные ответы на половые гормоны встре-

чаются более часто при воздействии избытка женских половых гормонов, например, во время беременности, менструального цикла, приема гормональных контрацептивов, или эстрогенов окружающей среды. Гиперчувствительность к прогестерону играет важную роль у женщин с предменструальным синдромом (ПМС) и связанными с ним кожными заболеваниями [1]. С помощью внутрикожных тестов с женскими половыми гормонами, проведенных во II фазу менструального цикла, гиперчувствительность к

прогестерону также была выявлена у женщин с ранними привычными потерями беременности [2]. Десенсибилизирующая терапия эффективно облегчала симптомы ПМС, а также оказывала положительный эффект на повышение шансов успешной беременности у женщин с привычным невынашиванием [1, 2, 4].

В 2006 году с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) у женщин с ПМС была продемонстрирована возможность поликлональной продукции антител к стероидам, несмотря на малый размер их молекул [3]. В дальнейшем с использованием ИФА была найдена высокая распространенность антител (IgM, IgG) к прогестерону (42%) у пациенток с привычным невынашиванием беременности [5]. Женщины с антителами к прогестерону (аПГ) характеризовались вне беременности отягощенным аллергологическим анамнезом, высокой частотой аутоиммунных заболеваний, дисменореи и гипоплазии эндометрия, а во время беременности высокой частотой гипоплазии хориона в I триместре и развитием плацентарной недостаточности.

**Цель** настоящего исследования - охарактеризовать антитела к прогестерону у женщин с ранней потерей беременности по распространенности, классам иммуноглобулинов, подклассам IgG и авидности.

**Материалы и методы.** Исследование антител к прогестерону в сыворотке крови у женщин с ранней самопроизвольной потерей беременности проводили с помощью методики непрямого твердофазного ИФА, включая определение классов иммуноглобулинов (M, G, A), подклассов IgG (1-4) и авидности антител. В ИФА использовали полистирольные микропланшеты (Nunc MaxiSorp, Thermo Fisher Scientific, Дания) с иммобилизованным на полистироле конъюгатом прогестерон-3-БСА (Sigma Aldrich, США), приготовленные как описано ранее [6]; конъюгаты мышинных моноклональных антител к иммуноглобулинам человека классов M, G, A с пероксидазой хрена (Sigma Aldrich; Вектор-Бест, Россия) или к IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 человека с биотином и конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена (Sigma Aldrich) в рабочих разведениях. Сыворотки крови исследовали в разведении 1:100 однократно в дублях, инкубации проводили на встряхивателе при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, а с конъюгатом стрептавидина - в те-

чение 30 минут. В каждую постановку включали положительные и отрицательные контроли. Оптическую плотность (ОП) измеряли на фотометре MULTISKAN EX (Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co., Китай) при длине волны 450 нм. Результат считали положительным, если средняя ОП исследуемого образца превышала более чем на три стандартных отклонения среднюю ОП сывороток здоровых женщин.

Авидность антител определяли с использованием диссоциирующего буфера (Вектор-Бест), удаляющего низкоавидные антитела с твердой фазы после образования комплекса антиген-антитело, и последующим расчетом показателя индекса авидности (ИА, %) по формуле:  $ИА = ОП_1 \times 100 / ОП_2$ , где  $ОП_1$  — ОП в лунке, обработанной диссоциирующим буфером (при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 15 минут);  $ОП_2$  — ОП в лунке с тем же образцом без обработки.

Исследуемую группу составили 90 женщин с ранней потерей беременности в сроке  $7,1 \pm 2,2$  недель (средний возраст  $32,5 \pm 4,9$  лет), у 42 (46,7%) пациенток наблюдались 2 и более последовательные потери беременности (привычный выкидыш). Контрольную группу составили 45 здоровых женщин (средний возраст  $31,2 \pm 3,1$  лет) с 1 или 2 физиологическими беременностями в прошлом. Из исследования исключались пациентки с тяжелыми соматическими и аутоиммунными заболеваниями, пороками развития половых органов, носительством хромосомных перестроек, генетическими аномалиями плода, выраженными эндокринными нарушениями.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью U-теста Манна-Уитни, теста Стьюдента, расчета коэффициента корреляции Пирсона, построения кривой операционной характеристики (ROC-кривой) с оценкой чувствительности, специфичности и площади под кривой (AUC).

**Результаты и обсуждение.** У пациенток с ранней потерей беременности наблюдалась высокая частота выявления аПГ не только классов IgM (40%) и IgG (40%), но и IgA (37,8%). Антитела к ПГ у пациенток выявлялись значительно чаще, чем у здоровых женщин вне беременности (8,9-13,3%;  $p < 0,01$ ). При этом были получены высокие значения отношения шансов для аПГ: IgG (OR=6,83; 95% ДИ[2,25-20,73]), IgM (OR=4,33; 95% ДИ[1,66-11,29]), IgA (OR=4,86; 95% ДИ[1,75-13,51])

( $p < 0,001$ ). Медианные уровни IgM, IgG и IgA у пациенток были значимо выше, чем у здоровых женщин ( $p < 0,05$ ). Значительной корреляционной связи между уровнями IgM и IgG или IgA не обнаружено ( $p > 0,05$ ), между уровнями IgG и IgA выявлена прямая корреляционная связь средней силы ( $r = 0,3901$ ;  $p = 0,0081$ ).

По данным ROC-анализа, определение IgG и IgA к ПГ при ранней потере беременности показало высокую диагностическую точность: чувствительность 42,2% и 60%, специфичность 95,6% и 86,7%, значения AUC 0,702 и 0,779 ( $p < 0,001$ ). Данные показатели при определении IgM были ниже, соответственно, 40%, 82,2% и 0,621 ( $p = 0,0429$ ). Диагностическая точность при определении IgA была значимо выше, чем при определении IgM ( $p = 0,0406$ ), и не отличалась от таковой при определении IgG ( $p = 0,1208$ ).

Известно, что сывороточный IgA является плохим активатором комплемента по сравнению с IgM и IgG, а его роль остается не совсем ясной. С одной стороны, IgA может специфически связываться с антигеном, а с другой стороны, при ограниченном количестве последнего IgA может ингибировать активацию комплемента блокированием связывания IgM и IgG с антигеном. Показано, что IgA к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) ассоциируются с гинекологическими заболеваниями, такими как эндометриоз и синдром поликистозных яичников, а IgA к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) - с невынашиванием беременности [7, 8].

При исследовании распределения аПГ по подклассам IgG у 50 пациенток, положительных на аПГ, были обнаружены антитела всех четырех подклассов IgG: IgG1 и IgG2 выявлялись значимо чаще (у 90% и 54%) по сравнению с IgG3 и IgG4 (у 20% и 32%) ( $p < 0,05$ ); а IgG1 - чаще, чем IgG2 ( $p = 0,0002$ ). Наиболее часто встречались только IgG1 (в 36% случаев) и IgG1 в сочетании с IgG2 (в 28% случаев). Ранее показано, что среди антител к ХГЧ у женщин с невынашиванием беременности также преобладали IgG1 и IgG2 [8].

Как известно, IgG1 и IgG2 различаются по их эффекторным функциям. IgG1 с высокой эффективностью связывают C1q компонента комплемента и активируют систему комплемента по классическому пути, а также с высокой аффинностью взаимодействуют с поверхностными Fcγ-рецепторами на многих клетках человека

(гемопоэтических клетках, клетках трофобласта и др.). IgG2 в меньшей степени активируют классический путь комплемента, но с высокой аффинностью связываются с Fcγ-рецепторами на тромбоцитах, мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, и активируют эти клетки, повышая риск развития тромботических и воспалительных осложнений.

Антитела к прогестерону различались по авидности. Средний ИА IgG составил ( $50,8 \pm 13,7$ )%, при этом в 20% случаев наблюдалась высокая авидность IgG с ИА, превышающим 65%. Средний ИА IgG1 составлял ( $47,9 \pm 7,4$ )%, IgG2 - ( $62,9 \pm 8,5$ )%, IgG3 - ( $50,4 \pm 6,7$ )%, IgG4 - ( $58,6 \pm 12,5$ )%. Высокая авидность IgG2 отмечалась у 20%, IgG1 - у 12%, IgG4 - 10% пациенток. На примере антител к β2-гликопротеину-I было показано, что именно высокоавидные антитела отличаются высокой патогенетической активностью и ассоциируются с венозным тромбозом и акушерскими осложнениями [9].

Таким образом, у женщин с ранней потерей беременности с высокой частотой выявлялись антитела к прогестерону не только классов IgM, IgG, но и IgA, при этом частота выявления и уровень антител были значимо выше, чем у здоровых женщин. IgG и IgA в значительной степени ассоциировались с ранней потерей беременности, а их определение имело высокую диагностическую точность при данной патологии. Антитела к прогестерону были представлены четырьмя подклассами IgG, более часто выявлялись функционально активные IgG1 и IgG2 с преобладанием IgG1. Антитела были гетерогенными по авидности, часто выявлялись высокоавидные IgG, наиболее высокий индекс авидности отмечался у IgG2. По результатам исследования антитела к прогестерону могут рассматриваться как независимый фактор риска ранней потери беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Itsekson A., Lazarov A., Cordoba M. et al. Premenstrual syndrome and associated skin diseases related to hypersensitivity to female sex hormones // J. Reprod. Med. - 2004. - Vol. 49, № 3. - P. 195-9.
2. Itsekson A.M., Seidman D.S., Zolti M. et al. Recurrent pregnancy loss and inappropriate local immune response to sex hormones // Am. J. Reprod. Immunol. - 2007. - Vol. 57, №2. - P. 160-5.
3. Roby R.R., Richardson R.H., Vojdani A. Hormone allergy // Am. J. Reprod. Immunol. - 2006. - Vol. 55. - P. 307-313.
4. Itsekson A.M., Soriano D., Zolti M. et al. Intradermal

sex hormone desensitization for relief of premenstrual symptoms may improve the obstetric outcome of women with recurrent pregnancy loss // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 29, №2. – P. 169-72.

5. Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности // *Пробл. репрод.* – 2007. – Т. 13., № 6. – С. 95-98.

6. Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Антипрогестероновые антитела в клинике привычной потери беременности // *Иммунология.* – 2008. – № 1. – С. 34-37.

7. Haller K., Mathieuz C., Rull K., Matt K., Bene M.C.,

Uibo R. IgG, IgA and IgM Antibodies against FSH: Serological Markers of Pathogenic Autoimmunity or of Normal Immunoregulation? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005; 54: 364–70.

8. Менжинская И.В., Кашенцева М.М., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Иммунохимические свойства аутоантител к хорионическому гонадотропину у женщин с невынашиванием беременности // *Иммунология.* – 2015. – Т. 36, № 1. – С. 30-35.

9. Cucnik S., Kveder T., Artenjak A., Ulkova Gallova Z., Swadzba J., Musial J. et al. Avidity of anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012; 21:764-765.

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ 7-8 ЛЕТНЕГО ВОЗРАСТА

Мешкова Р.Я.<sup>1</sup>, Очкурено А.Е.<sup>1</sup>, Стунжас О.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Россия, г.Смоленск,

<sup>2</sup> Департамент Смоленской области по здравоохранению, Россия, г.Смоленск,

## ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN 7-8 YEARS OF AGE

Meshkova R. Ya.<sup>1</sup>, Ochkurenko A. E.<sup>1</sup>, Stunzhas O.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk.

<sup>2</sup> Smolensk Region Health Department, Russia, Smolensk.

**Р**аспространённость аллергических заболеваний у детей в разных регионах мира за последние 30 лет быстро меняется. Отмечались периоды подъёма заболеваемости атопическим дерматитом, а затем рост респираторной аллергии и другие разнонаправленные тенденции [1]. Ряд авторов, изучавших эпидемиологию аллергических заболеваний у детей, связывают рост аллергии с разными факторами, в частности, с возросшей урбанизацией, изменением качества жизни пациентов в развитых и развивающихся странах, наследственными факторами, факторами окружающей среды, сезоном рождения ребёнка и др. [2,3,4]. Одним из методов изучения распространения аллергических заболеваний у детей является использование опросников, предназначенных как для детей, так и для родителей [3,4,5,6].

Вопрос о сохранении здоровья школьников является приоритетным в российской системе здравоохранения. В 2016 г. Смоленская область

была включена в пилотный проект «Школьная медицина» с тем, чтобы разработать оптимальные пути организации работы школьного врача, в том числе с детьми, страдающими аллергией. В связи с этим назрела необходимость поэтапной комплексной оценки не только частоты встречаемости отдельных форм врачом-верифицированных аллергических заболеваний у детей, но и одновременной оценки факторов риска аллергии, роли аллергенной безопасности домашней и школьной среды обитания ребёнка и других факторов с тем, чтобы иметь возможность в будущем управлять медико-биологическими рисками алергопатологии у школьников.

**Цель исследования.** Изучение спектра врачом-верифицированных аллергических заболеваний, а также симптомов аллергических заболеваний у школьников 7-8 летнего возраста.

**Материалы и методы.** На данном этапе исследования был использован опросник (анкета) для родителей [6], в основу которого положены