

- ского ринита и конъюнктивита. *Российский аллергологический журнал*. 2016;6:63-69. [Kozulina I. E., Pavlova K. S., Kurbacheva O. M. Clinical efficacy of subcutaneous and sublingual allergen specific immunotherapy of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal*. – *Russian Allergology journal*. 2016;6:63-69. (In Russ.)].
5. Павлова К. С., Курбачева О. М. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2012;2:10-15. [Pavlova K. S., Kurbacheva O. M. Pathogenetic therapy of allergic diseases: possibilities of ASIT in Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya. Allergologiya i immunologiya*. – *Effective pharmacotherapy. Allergology and immunology*. 2012;2:10-15. (In Russ.)].
6. Федосова Л. Б., Пыцкий В. И., Филатов О. Ю. Эффективность специфической алерговакцинации у больных с различным сочетанием иммунных и неиммунных механизмов развития атопии. *Аллергология и иммунология*. 2003;4(3):104-115. [Fedosova L. B., Pyckij V. I., Filatov O. Yu. Effektivnost' specificheskoy allergovakcinacii u bol'nyh s razlichnym sochetaniem immunnyh i neimmunnyh mekhanizmov razvitiya atopii. *Allergologiya i immunologiya*. – *Allergology and immunology*. 2003;4(3):104-115. (In Russ.)].
7. Calderón M., Cardona V., Demoly P. EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy*. 2012;67(4):462-476. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02785.x>
8. Dreborg S. Evaluation of allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015;3(2):267-268. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.12.003>
9. Jutel M., Agache I., Bonini S. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(2):358-368. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1300>
10. Jutel M., Agache I., Bonini S. International consensus on allergy immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(3):556-568. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047>
11. Radulvic S., Calderon M. A., Wilson D. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;8(12):CD002893. <https://doi.org/10.1002/14651858.7>
12. Wyrzykowska N., Czarnecka-Operacz M., Adamski Z. Long-term efficacy of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis patients in relation to quality of life. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2015;47(1):5-9. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-5-s1-p6>

Сведения об авторах:

Надей Елена Витальевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО;
тел.: (3812)492085; e-mail: elenanadei@gmail.com

Совалкин Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии ДПО; тел.: (3812)359362; e-mail: vsovalkin@mail.ru

Нечаева Галина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО; тел.: (3812)492085; e-mail: profnechaeva@yandex.ru

Логинова Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: (3812)492085; e-mail: ovp-omsk@yandex.ru

Голтыпин Виктор Викторович, кандидат физико-математических наук, доцент; тел.: 89059224348; e-mail: goltyapin@mail.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092.11

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14085>

ISSN – 2073-8137

ШАПЕРОНЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Н. М. Иванова, Н. Н. Цыбиков, И. Н. Сормолотова, Н. Б. Цыбиков, М. О. Иванов

Читинская государственная медицинская академия, Россия

CHAPERONES AS A LINK BETWEEN ATOPIC DERMATITIS AND ALLERGIC RHINITIS

Ivanova N. M., Tsybikov N. N., Sormolotova I. N., Tsybikov N. B., Ivanov M. O.

Chita State Medical Academy, Russia

У пациентов с распространенной формой атопического дерматита (АД) (n=20) и аллергическим ринитом (АР) в стадии обострения (n=20), а также у больных с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом в анамнезе (АР+АД) (n=20) изучен уровень шаперонов (HSP 70) и аутоантител (аАт) IgG, IgA и IgM к ним в сыворотке крови. Выявлено достоверное повышение сывороточных уровней HSP 70 и аАт к ним при АР, АД, АР+АД. Наибольший уровень HSP 70 был зарегистрирован у больных, страдающих АР с осложненным атопическим анамнезом. Отмечен высокий уровень аАт к HSP 70 у больных, страдающих АД+АР.

Ключевые слова: атопический дерматит, аллергический ринит, атопический марш, белки теплового шока, аутоантитела

In patients with common form of atopic dermatitis (AD) (n=20), and allergic rhinitis (AR) in the acute stage (n=20), as well as those with allergic rhinitis and atopic dermatitis in history (AR + AD) (n=20) the level of chaperones (HSP 70) and autoantibodies (aAb) of IgG, IgA and IgM to them in serum was studied. A significant increase in serum levels of HSP 70, and aAb to

them in AR, AD, AR + AD was revealed. The highest level of HSP 70 was recorded in patients with AR with complicated atopic history. A high level of aAt to HSP 70 was noted in patients with AD + AR.

Keywords: atopic dermatitis, allergic rhinitis, atopic march, heat shock proteins, autoantibodies

Для цитирования: Иванова Н. М., Цыбиков Н. Н., Сормолотова И. Н., Цыбиков Н. Б., Иванов М. О. ШАПЕРОНЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):349-351. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14085>

For citation: Ivanova N. M., Tsybikov N. N., Sormolotova I. N., Tsybikov N. B., Ivanov M. O. CHAPERONES AS A LINK BETWEEN ATOPIC DERMATITIS AND ALLERGIC RHINITIS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):349-351. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14085> (In Russ.)

аАт – аутоантитела
АД – атопический дерматит
БА – бронхиальная астма

HSP – Heart shock proteins (белки теплового шока)
HSP 70 – шапероны с молекулярной массой 70 кДа

Широкая распространенность аллергических болезней является актуальной проблемой как в России, так и в других странах мира [1]. Основу развития алергопатологии составляет «атопический марш», который представляет собой последовательную манифестацию аллергических симптомов и болезней у предрасположенных к атопии лиц [2].

Началом «атопического марша» часто является атопический дерматит (АД), что позволяет рассматривать его в качестве фактора высокого риска развития аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА). Известно, что у 50 % пациентов с АД в дальнейшем развиваются аллергические респираторные болезни: АР и БА [3].

Сегодня под атопией понимают наследственную тенденцию к гиперпродукции IgE, которая лежит в основе целого ряда аллергических заболеваний. Каждое из этих заболеваний имеет свое место и особенности иммунного ответа, обусловленные как тканевой специфичностью пораженного органа, так и различием иммунопатогенетических процессов. В понимании природы этих заболеваний до сих пор существуют проблемы и противоречия [4].

В последнее время большой интерес при изучении патогенеза АД вызывают белки теплового шока Heart shock proteins (HSP), или шапероны, представляющие семейство высококонсервативных специализированных молекул, которые участвуют во многих внутриклеточных процессах [5]. В силу общности патогенеза АД и АР и вовлечения в патогенез HSP представляется интересным рассмотреть указанных патологических состояний в комплексе, что позволит уточнить механизмы формирования «атопического марша».

Цель настоящей работы – определить уровень одного из шаперонов с молекулярной массой 70 кДа (HSP 70) и аутоантител (аАт) к ним у больных АД, АР и лиц, страдающих АР с АД в анамнезе.

Материал и методы. В исследовании приняли участие пациенты с распространенной формой АД в стадии обострения (n=20). Пациенты с диагнозом АР в стадии обострения (n=20), а также больные с диагнозом АР с АД (АД+АР) в анамнезе (n=20). Группу контроля составили 20 соматически здоровых добровольцев. Исследуемые были сопоставимы по полу и возрасту. Средний их возраст составил 28,5 лет. Диагноз АД выставлялся согласно классификации МКБ-10 и международным критериям диагностики Ханифина и Райка, шкалы SCORAD и частоте обострений 2–3 раза в год с длительностью ремиссии не менее 2 месяцев. Диагноз АР устанавливали на основании сбора аллергологического анамнеза, характерной клинической

симптоматики, наличия отёчности слизистой носа и её цианотичности при оториноларингологическом осмотре, а также определения уровня общего Ig E. У больных, составивших группу АД + АР, дополнительно собирали анамнез о степени тяжести и распространенности АД в прошлом.

Все пациенты участвовали в исследовании с их письменного добровольного информированного согласия. Пункция вены проводилась с помощью вакуумного стерильного устройства BD Vacutainer® (США). Сыворотку от сгустка отделяли методом центрифугирования.

В сыворотке крови определяли концентрацию HSP 70 и аАт к ним иммуноферментным анализом (реактивы фирм «Вектор-Бест», Россия, и «Enzo LifeScience», США).

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакетов STATISTICA 6,1 для Windows. Для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все данные приведены в виде медианы значений и представлены в интерквартильном размахе 25–75 %.

Результаты и обсуждение. Выявлено значительное увеличение в сыворотке крови HSP 70 в исследуемых группах в сравнении с контролем (табл.). Наибольший уровень HSP 70 был зарегистрирован у больных, страдающих АР, с осложненным атопическим анамнезом. Концентрация HSP 70 в этой группе пациентов была превышена практически в 3 раза и составила 9,2 [7,02; 11,44] нг/мл против 3,23 [3,04; 3,32] нг/мл группы контроля. В группах АД и АР показатели также были выше исходного значения, однако статистически достоверных различий в уровнях HSP 70 между больными с АД и АР не зафиксировано.

аАт классов Ig G, Ig A, и Ig M к HSP 70 обнаруживались в сыворотке крови как у здоровых лиц, так и у больных. Однако уровень аАт в крови пациентов был значительно выше. Так, в группе больных, страдающих АД+АР, показатель оказался самым высоким и составил 638 [532; 906] нг/мл.

HSP 70 – это растворимые внутриклеточные белки и их появление во внеклеточном пространстве является сигналом активации иммунного ответа [6]. Логично предположить, что появление внеклеточного HSP 70 может отражать степень альтерации клеток при данных заболеваниях и в силу высокой антигенности, обусловленной стабильностью генов HSP 70 в эволюции, вызывает синтез аАт, которые усиливают воспаление уже по вторичным, аутоиммунным механизмам.

Таблица

Уровень HSP-70 и аутоантител к ним у здоровых лиц, больных atopическим дерматитом, аллергическим ринитом и аллергическим ринитом с atopическим дерматитом в анамнезе, нг/мл

Параметр	Контроль (n=20)	АД (n=20)	АР (n=20)	АД+АР (n=20)
Уровень HSP 70	3,23 [3,04; 3,32]	6,14 [3,18; 8,32] P<0,02	6,66 [6,32; 8,12] P<0,04	9,2 [7,02; 11,44]
Уровень аАт классов IgG, IgA, IgM к HSP 70	260 [248; 281]	511 [368; 611] P<0,01	414 [248; 583] P<0,02	638 [532; 906] P<0,02 P ₁ <0,01 P ₂ <0,04

Примечание: n – число обследованных; P – уровень значимости различий с контролем; P₁ – уровень значимости различий между АД и АД+АР; P₂ – уровень значимости различий между АД и АД+АР.

Можно предположить, что при АД происходит хроническое воспалительное повреждение кожи, клетки длительное время находятся в стрессовом состоянии, что способствует накоплению в них поврежденных белков и значительному увеличению синтеза шаперонов. С одной стороны, HSP «помогают» клеткам реагировать на стресс: индукторные изменения создают механизм адаптации защитных сил клетки. С другой стороны, избыточное накопление HSP в условиях поврежденных клеток дермы сопровождается экспрессией белков теплового шока и, как следствие, выбросом их в биологические жидкости организма и

включением афферентного звена иммунитета с синтезом аАт.

Слизистая носовой полости представляет собой мощный защитный барьер и является той зоной, которая подвергается воздействию самых разнообразных повреждающих факторов. Учитывая, что именно слизистая верхних дыхательных путей подвергается наибольшему воздействию как потенциальных инфекционных агентов, так и разнообразных химических соединений из окружающей среды, стрессовые условия, возникающие при этом в клетках, должны сопровождаться адекватным ответом. В силу воздействия многих аллергенов химической и биологической природы, в том числе микроорганизмов на слизистую оболочку дыхательных путей, вероятно, может развиваться аутоиммунная реакция. В этом плане существенное значение имеет активация стрессовых белков уже в присутствии циркулирующих анти-HSP антител. Можно предположить, что это обстоятельство является следствием переключения иммунного ответа с кожи на слизистую респираторного тракта – «смена органа-мишени» и дальнейшего развития аллергического ринита, что и будет являться проявлением «атопического марша».

Закключение. У здоровых лиц концентрация HSP 70 и аАт к ним определяется в сыворотке крови и значительно возрастает при atopическом дерматите, аллергическом рините и у больных с аллергическим ринитом, имеющих в анамнезе atopический дерматит. Таким образом, HSP 70 можно назвать связующим звеном в патогенезе этих заболеваний.

Литература/References

- Петрищева И. В. Современные теории патогенеза atopического дерматита. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014;4:169-177. [Petrishcheva I. V. Modern theories of the pathogenesis of atopical dermatitis. *Zabaykalskij medicinskij vestnik*. – *Trans-Baikal Medical Herald*. 2014;4:169-177. (In Russ.)].
- Левашева С. В., Эткина Э. И., Гурьева Л. Л., Бикташева А. Р., Якута С. Э., Данилова Л. Я. Прогностическая модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих atopическим дерматитом. *Медицинский совет*. 2016;7:132. [Levasheva S. V., Etkina E. I., Guryeva L. L., Biktasheva A. R., Yakuta S. E., Danilova L. Y. Predictive model of asthma formation in children with atopical dermatitis. *Medicinskij совет*. – *Medical advice*. 2016;7:132. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-07-132-135>
- Мельников Э. Э., Ротанов Т. В. Молекулярные шапероны. *Биоорганическая химия*. 2010;36(1):5-14. [Melnikov E. E., Rotanov T. V. Molecular chaperones. *Bioorganicheskaja himija*. – *Bioorganic chemistry*. 2010;36(1):5-14. (In Russ.)].

- Цыбиков Н. Н., Егорова Е. В., Пересторонин В. И. Белок теплового шока HSP-70 и аутоантитела к нему при хроническом гнойном риносинусите. *Российская оториноларингология*. 2012;2:183-186. [Cybikov N. N., Egorova E. V., Perestoronin V. I. Mechanisms of hprs pathogenesis are caused by the heat shock protein HSP-70 and autoantibodies to it. *Rossijskaja otorinolaringologija*. – *Russian otorhinolaryngology*. 2012;2:183-186. (In Russ.)].
- Мицкевич С. Э., Белянцева Е. С. Барьерные препараты в комплексном лечении аллергического ринита у детей. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2015;1(2):51-54. [Mitskevich S. E., Belyantseva E. S. Barrier preparations in complex treatment of allergic rhinitis in children. *Pediatricheskij vestnik Juzhnogo Urala*. – *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2015;1(2):51-54. (In Russ.)].
- Commins S. P., Commins J. P., Borish L., Steinke J. W. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. *Allergy Clin. Immunol*. 2010;125:53-72. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.008>

Сведения об авторах:

Иванова Наталья Михайловна, аспирант кафедры патологической физиологии, врач-дерматовенеролог;
тел.: 89144864595; e-mail: 89148008008@mail.ru

Цыбиков Намжил Нанзатович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой;
тел.: 89141448653; e-mail: thybikov@mail.ru

Сормолотова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии;
тел.: 89243827582; e-mail: isorm@mail.ru

Цыбиков Намжил Баирович, клинический ординатор;
тел.: 89248145458; e-mail: thybikov777@mail.ru

Иванов Михаил Олегович, аспирант;
тел.: 89242740361; e-mail: ivanov5826@yandex.ru