

## ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ НЕЙРОТОКСИН КАК КЛИНИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Карпеева Ю.С.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

**Резюме.** Эозинофильный нейротоксин рассматривается в качестве биомаркера для диагностики эозинофильных заболеваний с перспективой применения для мониторинга за динамикой лечения бронхиальной астмы и эозинофильных поражений желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** эозинофильный нейротоксин, бронхиальная астма, атопические заболевания, эозинофильный эзофагит, биомаркеры заболевания.

## EOSINOPHILIC NEUROTOXIN AS A CLINICAL BIOMARKER FOR EVALUATION OF THE ACTIVITY OF ATOPIC DISEASES

© Karpeeva Yu. S.

StPSPMU, St. Petersburg, Russia

**Summary:** Eosinophilic neurotoxin is considered as a biomarker for the diagnosis of eosinophilic diseases with the prospect of using to monitor the dynamics of treatment of bronchial asthma and eosinophilic lesions of the gastrointestinal tract

**Keyword:** eosinophilic neurotoxin, bronchial asthma, atopic disease, eosinophilic esophagitis, biomarkers of the disease.

В последнее время наблюдается усиление агрессивных факторов внешней среды, негативно отражающихся на состоянии здоровья населения. Доказано, что экологическое неблагополучие сопровождается ростом атопических заболеваний в популяции [1–11]. Известно, что отражением аллергической реакции в организме является повышение уровня эозинофилов, которые в скомпрометированной зоне (кожа, легкие, урогенитальный и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)) индуцируют воспаление через выработку белков-цитокинов [12–15], к которым относится эозинофильный нейротоксин (ЭН). ЭН — белок, принадлежащий к суперсемейству рибонуклеазы А. Он усиливает антиген-специфические Т-хелперы 2 типа, стимулируя продукцию IL-5, IL-6, IL-10, и IL-13, что способствует формированию воспалительной реакции 2 типа [16]. Основными показаниями к определению ЭН являются: диагностика пищевой аллергической реакции немедленного типа, оценка эффективности элиминационной диеты у пациентов с атопическими заболеваниями, оценка степени повреждения целостности слизистой оболочки кишечника при инвазивных заболеваниях, паразитозах.

В настоящее время количество исследований, изучающих ЭН, постоянно увеличивается. Большинство из них посвящено оценке

взаимосвязи ЭН с БА. Показано, что у пациентов с БА отмечаются повышенные уровни ЭН и эозинофильного катионного белка. Причем более высокие уровни этих белков тесно связаны с более тяжелым течением заболевания, а ЭН рассматривается как наиболее точный биомаркер для диагностики, лечения и мониторинга астмы, чем эозинофильный катионный белок [17]. Сходные данные были получены при оценке клинической значимости ЭН у пациентов с атопическим дерматитом АтД [18].

ЭН может определяться во многих средах: сыворотка, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, носовые смывы, каловые массы. Накопление ЭН в кишечнике, связанное с воспалением и повреждением ткани, дает возможность использовать обнаружение его концентрации в кале в качестве неинвазивного маркера активности воспаления в ЖКТ (например, при воспалительных заболеваниях кишечника) [19]. Референтные значения для фекального ЭН у детей продолжают изучаться. Так, в совместной работе ученых из Испании и Швеции при изучении уровня ЭН у 174 здоровых детей в возрасте от 0 до 12 лет, были определены показатели для 3 возрастных групп: 0–12 месяцев — 7,4 мг/кг; 1 до 4 лет — 2,9 мг/кг и 4 — 12 лет — 0,2 мг/кг [20].

Особый интерес представляет возможность использования ЭН в качестве биомаркера в диагностике ЭоЭ [21, 22, 23]. Трудности диагностики эозинофильных заболеваний ЖКТ в рутинной практике заключаются в схожести клинической симптоматики с обычными неатопическими заболеваниями (например, ЭоЭ клинически схож с гастроэзофагально-рефлюксной болезнью, эозинофильный энтерит — с целиакией), что требует применения инвазивных эндоскопических методов диагностики с взятием множественной биопсии для подтверждения диагноза.

Показано, что концентрация ЭН  $\geq 10$  мкг/мл в образцах, полученных из пищевода, указывает на активность ЭоЭ [24, 25]. В другом исследовании при оценке уровня ЭН в сыворотке крови и кале у детей с ЭоЭ на фоне кортикостероидной терапии значения ЭН в стуле статистически не отличались от контрольных [26]. Имеются данные об увеличении эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода и желудка при атопических заболеваниях, однако связь с ЭН нуждается в уточнении [27, 28, 29].

Таким образом, эозинофильный нейротоксин рассматривается в качестве биомаркера для диагностики эозинофильных заболеваний с перспективой применения для мониторинга за динамикой заболевания на фоне лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Панасенкова Е.В., Косенкова Т.В. Факторы экологического неблагополучия, влияющие на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. В сборнике: Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарзамещающих технологий. Сборник работ, посвященный 65-летию Консультативно-диагностического центра для детей №2. Санкт-Петербург, 2016. С. 191–203.
- Панасенкова Е.В., Косенкова Т.В. Влияние внешних аэрополлютантов на состояние системы иммунитета у детей, больных бронхиальной астмой. В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии. Сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова». Санкт-Петербург, 2015. С. 233–243.
- Косенкова Т.В., Панасенкова Е.В., Легонькова Т.И. Бронхиальная астма как маркер экологического неблагополучия региона. Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 2 (43). С. 82–84.
- Косенкова Т.В., Новикова В.П., Турганова Е.А., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Окольников Д.А. Аэрополлютанты как маркеры экологически зависимых заболеваний (бронхиальной астмы) у детей. В сборнике: Традиции и инновации петербургской педиатрии Сборник трудов научно-практической конференции. Под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, Т.М. Первуниной, И.А. Леоновой. 2017. С. 173–180.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. М.: АИСПИ РАН, 2013. 80.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М.: 2013. 38 с.
- Замятина Ю.Е. Современные представления о эозинофильном эзофагите. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017. С. 25–41.
- Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам у детей с атопическими заболеваниями. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018. С. 202–210.
- Косенкова Т.В., Новикова В.П., Турганова Е.А., Бойцова Е.А. Анализ сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой, проживающих в большом промежуточном городе. В сборнике: Апрельские чтения материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора М.В. Пиккель. 2018. С. 109–115.
- Турганова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П., Богданова Н.М. Особенности спектра сенсibilизации у детей, страдающих бронхиальной астмой и проживающих в большом промышленном городе. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017. С. 393–394.
- Власова Т.М., Новикова В.П., Власова М.В., Шац Л.И. Эозинофилы и эозинофилия. Дифференциальная диагностика эозинофилий у детей. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы. Сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2008. С. 375–387.
- Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Ружицкая Е.А. и др. Особенности цитокинового статуса у детей с атопическим дерматитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 9. Стр. 55.
- Kato M., Tsukagoshi H., Yoshizumi M. et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *PediatrAllergyImmunol* 2011; 22: 1 Pt 2: e87–94.
- Talley N.J., Rephart G.M., McGovern T.W., Carpenter H.A., Gleich G.J. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology*. 1992 Jul;103(1):137–45
- Yang D., Rosenberg H.F., Chen Q., Dyer K.D., Kurosaka K., Oppenheim J.J. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), an antimicrobial protein with chemotactic activities for dendritic cells. *Blood*. 2003 Nov 1;102(9):3396–403.
- Chang-Keun Kim, MDKorean J. *Pediatr. Eosinophil-derived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma*. 2013 Jan; 56(1): 8–12.
- Taniuchi S., Chihara J., Kojima T., Yamamoto A., Sasai M., Kobayashi Y. Serum eosinophil derived neurotoxin may reflect more strongly disease severity in childhood atopic dermatitis than eosinophil cationic protein. *J DermatolSci*. 2001 May; 26(1):79–82.

19. Зиганшина А.А., Сухоруков В.С. Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62:(5). С. 29–36.
20. Roca M., Rodriguez Varela A., Donat E., Cano F., Hervas D., Armisen A., Vaya M.J., Sjölander A., Ribes-Koninckx C. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Oct;65(4):394–398.
21. Yunju Jo. Marked Deposition of Eosinophil — Derived Neurotoxin in Adult Patient With Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:298–307.
22. Remedios M., Jones D., Kerlin P. Eosinophilic esophagitis: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2011; 71: 5: 527—540.
23. Бельмер С.В., Разумовский Ю.А., Приворотский В.Ф., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Батаев С.М., Веровский В.А., Герасимова Н.В., Гуз В.И., Донюш Е.К., Киселевич О.К., Курбанова Ф.А., Луппова Н.Е., Митунов З.Б., Мокрушина О.Г., Мызин А.В., Нецветаева Г.Э., Новикова В.П., Гасилина Т.В., Ратманова Т.А. и др. *Болезни пищевода у детей*. Москва, 2016.
24. Smadi Y., Deb C., Bornstein J., Safder S., Horvath K., Mehta D. Blind esophageal brushing offers a safe and accurate method to monitor inflammation in children and young adults with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2018 Jun 14. DOI: 10.1093/dote/doy056.
25. Kim HS, Kim JH, Seo YM, Chun YH, Yoon JS, Kim HH, Lee JS, Kim JT. Eosinophil-derived neurotoxin as a biomarker for disease severity and relapse in recalcitrant atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Nov;119(5):441–445.
26. Ружицкая Е.А., Виноградова Т.В., Семенов А.В., Пампура А.Н., Тренева М.С., Сухоруков В.С. Секретция цитокинов при эозинофилии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 2. С. 29–36.
27. Листопадова А.П., Демченкова О.А., Замятина Ю.Е., Паршуткина О.Ю., Черняк М.В., Земскова Е.А., Ашкрумова Э.Э., Нажиганов О.Н. Состояние пищевода и желудка у детей с атопическим дерматитом. В сборнике: *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции*. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017. С. 42–46.
28. Воронцов И.М., Маталыгина О.А., Подосинников И.С., Гурина О.П., Ищенко А.М., Бабаченко И.В., Сорокина Л.М. Клеточные аспекты реализации воспаления при пищевой аллергии у детей. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1987. Т. 32. № 5. С. 26–30.
29. Bhattacharya B., Carlsten J., Sabo E., Kethu S., Meitner P., Tavares R., Jakate S., Mangray S., Aswad B., Resnick M.B. Increased expression of eotaxin-3 distinguishes between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol*. 2007 Dec;38(12):1744–53.