

- Strowd L. (eds) *Management of Atopic Dermatitis*. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 1027. Springer, Cham.
17. Aug Chng S.Y. *Sleep disorders in children: the Singapore perspective* // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2008. Vol. 37, № 8. P. 706–709.
18. *The Atopic March and Atopic Multimorbidity: Many Trajectories, Many Pathways* / A.S. Paller, J.M. Spergel, P. Mina-Osorio et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Nov. Vol. 17. pii: S0091-6749(18)31638-5. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ПЕРИОСТИНА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ОБОСТРЕНИЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

С.С. Масальский^{1, 2}, А.С. Калмыкова², О.П. Уханова², Ю.С. Смолкин¹, И.В. Маркарова³, Ф.М. Такушинова^{2, 3}

¹ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия

³ ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филлипского», г. Ставрополь, Россия

В статье представлен анализ использования для прогноза течения общего IgE, эозинофилов, СОС₅₀, 25(ОН)D и периостина (маркера ИЛ-13 аллергического воспаления) у пациентов 6–18 лет с неконтролируемой БА. Традиционные маркеры не были связаны с особенностями течения заболевания.

Установлены достоверно более высокие показатели сывoroточного периостина (СП) у пациентов со среднетяжелой БА по сравнению с легкой степенью тяжести. Концентрация белка 5 нг/мл может быть использована как точка отсечения для пациентов, имевших два и более приступов за год. Периостин – единственный из традиционных маркеров (эозинофилия крови, IgE, ОФВ₁), показавший связь со степенью тяжести и количеством обострений БА у детей. Высокий уровень периостина повышает шансы на частые обострения БА (ОШ 1.15, ДИ 95% 1.016 – 1.295, $p=0.027$).

Концентрации 25(ОН)D оказались ниже при бронхиальной астме с частыми обострениями. Высокие концентрации витамина D снижали шансы на среднетяжелое течение астмы (ОШ 0,895, ДИ 95%: 0,830–0,965, $p<0,01$) и на частые обострения (0,927 ДИ95%: 0,869–0,988, $p<0,01$).

Используя логистическую бинарную регрессию, модель с тремя предикторами (периостин, 25(ОН)D, СОС₅₀) способна предсказать легкую степень БА в 90,2%, а среднетяжелую степень – в 60,0% случаев.

Ключевые слова: периостин, астма, дети, витамин D, спирограмма, прогноз.

Use serum periostin as marker of worsening pediatric allergic asthma

S.S. Masalskiy^{1, 2}, A.S. Kalmykova², O.P. Ukhanova², Y.S. Smolkin¹, I.V. Markarova³, F.M. Takushinova^{2, 3}

¹ SCCC Allergology and Immunology, Moscow, Russia

² Stavropol state medical university, Stavropol, Russia

³ City children clinical hospital named G. K. Phillipskiy, Stavropol, Russia

The article presents an analysis of the use of periostin, eosinophilia, FEF₅₀ and 25(OH)D, the markers of allergic inflammation in school age patients with uncontrolled asthma.

Traditional markers weren't associated with severity and worsening of asthma.

Relatively higher serum periostin (SP) values were established in patients with moderate asthma compared with mild asthma. The protein concentration of 5 ng/ml can be used as a cut-off point for patients with ≥ 2 exacerbation per year.

SP is the only traditional marker (blood eosinophilia, IgE, FEV₁) which has showed a relationship with the severity and number of exacerbation of asthma in children. A high level of periostin increases the risk of frequent exacerbation of asthma (OR 1.15, CI 95% 1.01, – 1.295, $p = 0.027$).

Concentrations of 25(OH)D were found to be lower in bronchial asthma with frequent exacerbation. High concentrations of vitamin D reduced the chances for a moderate-onset asthma (OR, 0.895, 95% CI: 0.830-0.965, $p < 0.01$) and frequent exacerbations (0.927 CI95%: 0.869-0.988, $p < 0.01$).

When using logistic binary regression, the model with 3 predictors (periostin, 25(OH)D, FEF₅₀) is able to predict a mild asthma in 90.2%, and moderate asthma – 60.0% of cases.

Keywords: asthma, periostin, children, vitamin D, spirometry, prognosis exacerbation.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма на сегодняшний день является одним из наиболее распространённых хронических заболеваний. По данным ВОЗ, астмой страдают около 300 млн человек. Несмотря на высокую распространённость астмы, с началом широкого внедрения терапии стероидами достигнута низкая смертность, но полное исчезновение симптомов заболевания достигается у небольшого числа пациентов [1, 2]. Основной целью терапии БА по GINA провозглашён контроль симптомов заболевания на основании жалоб больного с учётом факторов риска [3]. Уровень аллергического воспаления бронхиального дерева в настоящее время оценить затруднительно из-за необходимости использования сложного оборудования либо инвазивности эндоскопии. Появление серологических маркеров воспаления могло стать инструментом, который позволил бы расширить диагностические возможности аллерголога и улучшить контроль над воспалением у пациентов с БА. Существуют работы, показывающие, что подбор дозы противовоспалительной терапии на основании оценки уровня воспаления был более эффективен, чем на основании жалоб пациента [4].

В консенсусе GINA 2017 бронхиальная астма определяется как гетерогенное заболевание. Применительно к маркерам воспаления это означает вероятное отсутствие универсального маркера, подходящего для каждого варианта. Применительно к терапевтической практике выделяют несколько фенотипов астмы: аллергическую астму, неаллергическую астму, БА с ожирением, поздно начавшуюся астму, БА на фоне фиксированной обструкции. В основе патогенеза любого варианта лежит хроническое воспаление дыхательных путей, клинически проявляющееся типичными вариabельными респираторными симптомами, но типы воспаления и клетки, принимающие в нем участие, могут быть различны [3, 5]. Концепция эндотипов воспаления в педиатрической практике

менее развита, некоторые эндотипы, характерные для взрослых, практически не встречаются в детском возрасте, но часть вариантов астмы начинаются в детстве [6]. Большинство случаев астмы, начиная со школьного возраста, представлена на первый взгляд однородным фенотипом аллергической бронхиальной астмы, который сохраняется далее в течение жизни [5]. Вместе с тем по нашим собственным данным и по данным P.G. Woodruff (2009), по уровню и механизму аллергического воспаления существуют значительные отличия даже внутри аллергического фенотипа [7].

Особенности могут быть обусловлены индивидуальными генетическими причинами, в том числе в строении и функции рецепторов к интерлейкинам, участвующим в эозинофильном воспалении [8]. Открытым остаётся вопрос о влиянии триггера обострения на тип воспаления. Так, например, курение и инфекции увеличивают миграцию нейтрофилов в слизистую и модифицируют эозинофильное аллергическое воспаление, что в конечном итоге приводит к снижению эффективности стероидов. Это нашло отражение в рекомендациях об увеличении дозы стероидов при курении, во время присоединения респираторных инфекций. Для вирус-ассоциированной астмы – одного из клинических вариантов БА у детей, в GINA указывается на положительный эффект ингибиторов лейкотриеновых рецепторов при обострениях, что отражает, по сути, фенотипический подход к лечению БА [3, 5, 6]. Однако базальный уровень активности воспаления при астме оценивается в настоящее время косвенно, вопросы применения маркеров эозинофильного воспаления в настоящее время разработаны недостаточно [6].

ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ МАРКЕРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ НА ПРАКТИКЕ

Существуют два основных направления практического применения маркеров воспаления: оцен-

ка проводимой терапии и риска будущих обострений, и подбор пациентов для биологической терапии. При применении моноклональных антител на 5-й ступени терапии БА по GINA остро встает необходимость выделения групп пациентов по уровню и спектру цитокинов [3]. Антитела к IgE, ИЛ-4а, ИЛ-5, ИЛ-13 способны показать максимум своего действия только у больных с соответствующим эндотипом астмы [9]. Отсутствие точки приложения препарата у пациентов может приводить к торпидному течению, неудовлетворительному ответу на терапию моноклональными антителами.

В настоящее время ведется поиск простых предикторов эффективности терапии и обострений. Оптимальным в практике был бы сывороточный маркер, который мог бы выполняться широким кругом лабораторий, был доступен по цене и коррелировал с типом и активностью воспаления. На роль предикторов традиционно предлагаются клетки и цитокины, занимающие ключевые роли в патогенезе заболевания. При оценке будущих обострений в качестве факторов риска GINA 2017 называет эозинофилию крови, низкую функцию легких и количество серьезных обострений за предшествующий год (≥ 1) [3]. В рутинной педиатрической практике в Российской Федерации в план обследования пациентов с БА входит спирограмма, подсчет эозинофилии периферической крови, определение общего и специфического IgE.

Маркером аллергической астмы и предиктором эффективности омализумаба является общий IgE. По собственным и литературным данным, уровень IgE плохо коррелирует с тяжестью и симптоматикой болезни – у пациентов с легкими проявлениями часто наблюдаются очень высокие показатели этого маркера [10].

Эозинофилия крови является предиктором обострений по GINA, маркером эффективности стероидов и антител к ИЛ-5 – реслизумаба, меполизумаба, бентрализумаба. В обзоре метаанализов, проведенном H.L. Petsky (2018), сообщается, что терапия стероидами на основании оценки легочной эозинофилии достоверно снижала риск обострений [11]. По данным других авторов, в детской практике эозинофилы не могут быть надежным показателем, на котором основывается терапия [6]. Для оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) – суррогатного маркера эозинофилии бронха, даются схожие рекомендации. FeNO может быть полезен при оценке эозинофилии бронхов, но требует оборудования и изменяет свой уровень на фоне респираторных инфекций [3, 11].

Сывороточный периостин является предиктором эффективности лебрикизумаба (анти ИЛ-13) и, по нашему мнению, может быть полезен в оценке уровня аллергического воспаления у пациентов с астмой [12]. В ранее публикуемых работах разбирались особенности концентрации периостина у пациентов с аллергической и неаллергической патологией [13, 14]. Периостин был открыт в 1993 году как неспецифический белок, впервые найденный при инфаркте миокарда и остеоме. Позже он рассматривался в пульмонологии как маркер фиброза легких и эозинофильной астмы у взрослых. Периостин синтезируется фибробластами под влиянием ИЛ-13 – одного из ключевых цитокинов Th2-воспаления. Интерлейкин-13 является плеiotропным Th2-цитокином, активирующим Т-клетки, натуральные киллеры, эозинофилы, базофилы, тучные клетки и активированные макрофаги. Повышение уровня ИЛ-13 наблюдается у больных астмой и связано с тремя генами: POSTN

Сведения об авторах:

Масальский Сергей Сергеевич – врач аллерголог-иммунолог, ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: masalsky@live.com.

Калмыкова Ангелина Станиславовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, email: kangelina@mail.ru.

Уханова Ольга Петровна – д.м.н., профессор кафедры иммунологии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, email: uhanova_1976@mail.ru.

Смолкин Юрий Соломонович – д.м.н., главный врач ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», профессор кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики ГОУ ИПК ФМБА, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: smolkin Yuriy@hotmail.com.

Маркарова Инна Валерьевна – заведующая педиатрическим отделением с аллергологическими койками ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», г. Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5, email: markarova.inna@yandex.ru.

Такушинова Фатима Магомедовна – к.м.н., заведующая аллергологическим кабинетом ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», г. Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5, email: Tfm85@mail.ru.

(периостин), SERPINB2 и хлорид-канал дополнительный белок 1 (chloride-channel accessory protein 1 – CLCA1). При контакте с ИЛ-13 эпителиальные клетки бронхов экспрессируют mRNA, являющуюся переносчиком информации, и после этого фибробласты продуцируют периостин в межклеточный матрикс [13, 15, 16].

В последних работах Izuhara (2017) показана двойная роль периостина как сигнального цитокина и одновременно структурного компонента базальной мембраны бронха. Существуют работы, показывающие наличие интегрированного в мембрану α v-рецептора к периостину на поверхности клетки, т.е. периостин выступает сигнальным белком-переносчиком информации [15], после чего запускаются механизмы подслизистого фиброза ткани бронха. Метаанализ, проведенный Y. Liu (2018) у взрослых пациентов, показывает, что концентрация периостина коррелирует с повышением ИЛ-5, ИЛ-13 и ответом на терапию лебикизумабом [12, 16].

Ряд метаанализов и оригинальных работ, посвященных витамину D при бронхиальной астме, позволил сделать попытку проследить влияние концентраций гидроксикальцеферола и периостина у детей на риски обострений [17–20]. Возможная взаимосвязь между маркерами может быть обусловлена тем, что периостин продуцируется фибробластами, на которых имеются специфические рецепторы VDR к кальциферолу, по данным Т.Б. Сенцовой (2016) полиморфно измененные у пациентов с бронхиальной астмой [21, 22].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить диагностическую ценность традиционных (IgE, эозинофилия крови, объем форсированного выдоха – ОФВ1) и новых предикторов аллергического воспаления (периостин и гидроксикальцеферол) у пациентов в возрасте 6–17 лет. Проверить направление и силу связи каждого из маркеров с течением заболевания и риском обострений БА, одновременно оценить применимость сывороточного периостина в детской практике с использованием порядковой шкалы и регрессионной модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое поперечное исследование 179 детей в возрасте 6–17 лет, проживающих на юге

России в г. Ставрополе. Все дети с БА поступали с активными жалобами и имели неконтролируемое на момент осмотра течение. Выполнено обследование пациентов в соответствии с существующими клиническими рекомендациями при БА, дополнительно определен периостин методом твердофазного ИФА с помощью теста ELISA-Kit-for-Periostin – (POSTN) – E97339Hu производства Cloud-Clone corp., США, Хьюстон. Статистические данные обрабатывались в программе IBMSPSS 23. Применялась медиана и квартили Me [Q1; Q3], критерии Манна-Уитни (U), Краскела-Уоллисса (H), rs – корреляция по Спирмену, логистический регрессионный анализ.

Описательные данные выборки представлены в таблице 1.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значение традиционных маркеров.

Общий IgE

Колебания общего IgE в группе пациентов с БА находились в диапазоне от 2,7–2500 МЕ/мл с медианой значения 425,5 (141,1; 976,6) МЕ/мл, что значительно больше, чем в контрольной группе – 42 (18,5; 76,01) МЕ/мл ($p=0,0001$). Дети с БА в большинстве случаев были полисенситизированными (90,7%). Наблюдалось преобладание пыльцевой сенситизации в соответствии с климатическими условиями Юга России (длинный сезон цветения, преобладание луговых и сорных трав). Частота сенситизации к пыльце сорных трав составила 70,7%, к злакам – 73,3%, к деревьям – 38,7% пациентов. Для бытовых аллергенов получены несколько меньшие значения: сенситизация к клещам пыли встречалась в 60% случаев, а к эпителию животных – у 73,3% пациентов, причем высокий класс сенситизации к выбранным микстам имели 37,4 и 45,3% обследованных соответственно. По степени совпадений частот встречаемости видно, что гиперчувствительность к пыльцевым и бытовым аллергенам сочеталась у одних и тех же пациентов. Уровень общего IgE в группах изолированной бытовой и пыльцевой сенситизации достоверно не различался ($p=0,44$): 151 (27; 403) и 246 (90; 513) МЕ/мл соответственно, но был закономерно выше в группе полисенситизированных пациентов – 739 (278; 1412) МЕ/мл.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов с БА, включенных в исследование

Фактор		Значение
Число пациентов		75
Возраст, лет		12,9±2,9
Длительность заболевания, лет		5,7±3,6
Возраст выставления БА, лет		7,0±3,0
Пол	мальчики, число пациентов	54 (72,0%)
	девочки, число пациентов	21 (28,0%)
Степень тяжести	легкая, число пациентов	51 (68,0%)
	среднетяжелая, число пациентов	24 (32,0%)
Контроль	полный, число пациентов	51 (68,0%)
	частичный и неконтролируемая БА, число пациентов	24 (32,0%)
IgE общий, МЕ/мл		479 (168; 1268)
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$		0,2 (0,0; 0,4)
ОФВ ₁ , % от нормы		91,0±15,9
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % от нормы		80,8±8,1
Моноенсибилизация, число пациентов		7 (9,3%)
Полиенсибилизация, число пациентов		68 (90,7%)
Сезонное обострение, число пациентов		61 (81,3%)
Вирусиндуцированное обострение, число пациентов		14 (18,7%)

При прямом попарном сравнении и при использовании корреляционного анализа в группах, разделенных по степени тяжести, уровню контроля, количеству обострений в год, по индексу массы тела, полу, достоверных различий по концентрации IgE не получено ($p > 0,05$).

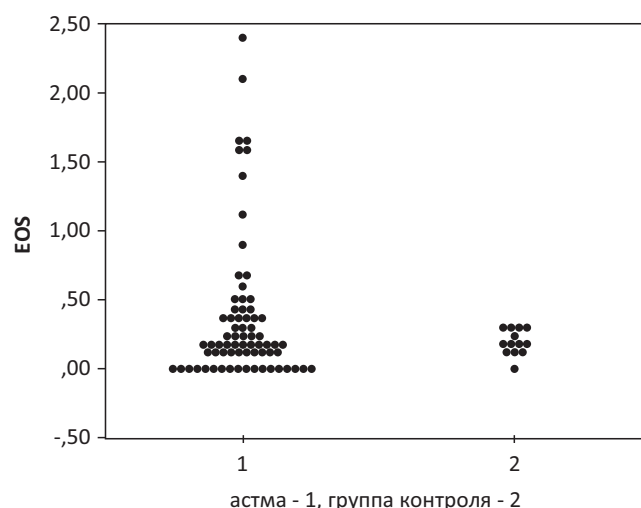
Эозинофилы в периферической крови

Эозинофилия крови в GINA 2018 называется достоверным фактором риска у взрослых пациентов с БА [3]. Однако оценка эозинофилии у детей в нашем исследовании сопровождается значительными трудностями из-за большого разброса полученных данных, которая может быть обусловлена генетическими и внешними факторами. В нашем исследовании уровень эозинофилии крови у детей с БА колебался в диапазоне от 0 до $2,4 \times 10^9/\text{л}$, с медианой $0,20 (0,10; 0,41) \times 10^9/\text{л}$, что не отличалось от значений, полученных в группе контроля $-0,20 (0,10; 0,30) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,83$ (рисунок 1).

Средние значения эозинофилов крови у пациентов с БА в нашем исследовании являются нормальными согласно референсным данным ($< 5\%$), обычно приводимым в гемограмме и международ-

ных руководствах [15]. Пороговые значения периферической эозинофилии по GINA для повышенного риска обострений $> 0,3 \times 10^9/\text{л}$ [3, 23]. По нашим данным, до 75% пациентов, включенных в исследование, имели эозинофилию менее 5%, учитывая, что все дети поступали в стадии обострения.

Рисунок 1. Распределение эозинофилии крови у детей с БА (1) и в группе контроля (2)



Подобно общему IgE, не получено данных о влиянии на уровень эозинофилии крови возраста, пола, стажа БА, ИМТ у детей 6–18 лет. Степень тяжести и количество обострений не оказывали влияние на эозинофилию крови: медианы в группах составили $\approx 0,2 \times 10^9/\text{л}$ без достоверных различий ($p > 0,05$).

Другим препятствием в использовании периферической эозинофилии крови в рутинной практике является её вариабельность в зависимости от сезона. Триггер обострения оказывает достоверное влияние на эозинофилы крови ($p = 0,046$): у пациентов, поступивших зимой с вирус-индуцированными обострениями, выявлен низкий уровень эозинофилии: $Me (Q1:Q3) = 0,11 (0,0; 0,21) \times 10^9/\text{л}$. В сезон интенсивного цветения – с апреля по октябрь, у пациентов медиана была равна $0,21 (0,10; 0,50) \times 10^9/\text{л}$. Одновременно содержание эозинофилов крови у пациентов с пылевой сенсибилизацией значимо отличалось от бытовой: $0,32 (0,20; 0,52)$ & $0,13 (0,0; 0,26) \times 10^9/\text{л}$, соответственно ($p = 0,02$).

Корреляционные связи между традиционными показателями аллергического воспаления не обнаруживались или были слабыми. Средние значения IgE были значимо выше в группе с высокой эозинофилией ($> 0,3 \times 10^9/\text{л}$) и составили 631 (233; 1742) МЕ/мл по сравнению с 414 (134; 856) МЕ/мл в группе без эозинофилии ($p = 0,05$), линейной корреляционной взаимосвязи между эозинофилами и IgE сыворотки не получено ($r = 0,141$, $p = 0,24$).

Компьютерная спирометрия

Исследование дыхательных объемов является важным этапом диагностики респираторных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой. Обструктивные изменения на спирограмме выявляются по уровню снижения показателя ОФВ1, ФЖЕЛ и их соотношению (ОФВ1/ФЖЕЛ – индекс Генслара). ОФВ1 является наиболее воспроизводимым и часто используемым показателем для оценки ограничения воздушного потока [3, 24, 25].

В настоящее время, к сожалению, чувствительность спирометрии остаётся неудовлетворительной несмотря на использование современного оборудования и ужесточение норм. При использовании нормы порогового значения ОФВ1 ($< 70\%$), ранее предлагавшейся GINA, среди всех пациентов

с БА в нашей выборке обструкция диагностирована лишь у 10,7% пациентов, при использовании более жестких критериев (ОФВ1 $< 80\%$), рекомендованных в последнее время в национальных согласительных документах, обструктивные изменения зафиксированы у 25% пациентов [3, 26]. Учитывая, что пациенты поступали с жалобами на кашель и ограничение физической активности, возникает ситуация, что ОФВ1 не может быть использован для скрининга даже в группах средней тяжести астмы из-за хорошей специфичности, но низкой чувствительности [24].

По данным М.И. Анохина, при использовании средней объёмной скорости выдоха для диагностики обструкции отмечается большая чувствительность по сравнению с ОФВ1. Считается, что СОС50 больше зависит от дыхательного маневра и менее воспроизводимо, чем ОФВ1 [27, 28]. По другим данным, СОС50 может косвенно говорить об обструкции мелких бронхов, что более характерно для аллергической астмы у детей [24, 29]. М.И. Анохин (2012) приводит следующие данные по соотношению чувствительности и специфичности скоростных показателей у детей: специфичность ОФВ1 – 98%, чувствительность – 23%, для СОС50 чувствительность 47% при сходной специфичности [24]. По нашим данным, СОС50 оказался более чувствительным для диагностики обструкции у детей. Признаки обструкции (СОС50 $< 70\%$) в нашем исследовании были обнаружены у 52,6% пациентов, что согласуется с вышеприведенными данными литературы.

За счёт высоких значений жизненной ёмкости лёгких у детей индекс Генслара был менее 0,9 у большинства пациентов в нашем исследовании и обратно зависел от тяжести БА: при легкой БА – $82,65 \pm 6,55$ (ДИ 95%: 80,55–84,75) %; при среднетяжелой астме – $76,65 \pm 9,66$ (ДИ 95%: 72,13–81,17) % ($p = 0,018$).

В группах, разделённых по степени тяжести, достоверные различия получены по всем показателям, однако скоростные и объёмные показатели дают разнонаправленные результаты, что затрудняет оценку состояния пациента. Значительная часть скоростных показателей укладывается в нормальные референсные значения и требует динамической оценки (таблица 2).

При исследовании связей между течением заболевания и традиционными маркерами получены

Таблица 2. Средние значения спирографических показателей в группах легкой (1) и среднетяжелой (2) БА

IgM и/или IgG к одному из ВГ или их сочетанию	Группа	Среднее значение, М	SD, стандартное отклонение	95% доверительный интервал среднего	Достигнутый уровень различия
ОФВ1	1	94,95	14,28	90,38 – 99,52	p = 0,007
	2	82,30	16,43	74,61 – 89,99	
СОС50	1	76,42	22,37	69,27 – 83,58	p = 0,01
	2	55,35	20,18	45,9 – 68,80	
Индекс Генслара	1	82,65	6,55	80,55 – 84,75	p = 0,018
	2	76,65	9,66	73,13 – 81,17	

неудовлетворительные результаты: отсутствие различий при сравнении независимых групп и корреляций между традиционными маркерами БА (эозинофилы крови, IgE, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) в группах пациентов с БА, разделенных по количеству обострений в год и степени тяжести.

Периостин

Новый маркер воспаления, ассоциированного с ИЛ-13, сывороточный периостин (СП) в нашем исследовании показал обнадеживающие результаты. Уровень СП у пациентов с бронхиальной астмой имел достоверные различия по сравнению с детьми без аллергических заболеваний: при БА концентрация периостина колебалась в диапазоне 0,17–22,26 нг/мл, с Me=3,93 (1,94; 7,87) нг/мл; в группе контроля – от 0,1 до 4,54 нг/мл, Me=0,63 (0,25; 1,20) нг/мл ($U=205,5$, $Z=-5,23$, $p=0,001$).

В группах, разделённых по степени тяжести, различия были достоверные: при легкой БА – 3,14 (1,80; 5,42) нг/мл, при среднетяжелой – 5,71 (3,52; 10,53) нг/мл ($p=0,03$) (рисунок 2).

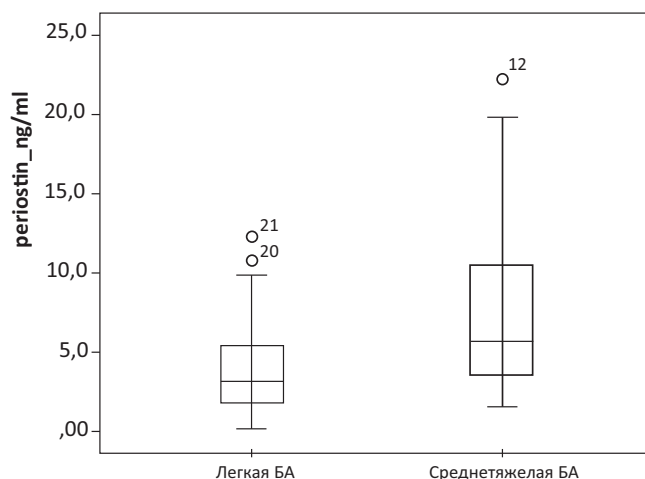
С целью объективизации жалоб при углублённом опросе было проанализировано количество обострений у детей за год. Количество обострений в наблюдаемой группе пациентов колебалось от 0 до 10 в год: Me (Q1; Q3) = 2 (1; 4) в год. Количество пациентов с обострениями ≤ 1 в год составило 42,7%; пациентов с обострениями ≥ 2 в год – 57,3%. Сывороточный периостин был достоверно больше во 2-й группе: Me (Q1; Q3) 2,82 (1,41; 5,53) и 4,96 (2,90; 8,31) нг/мл ($p=0,019$).

Для пациентов с обострениями ≤ 2 в год медиана СП – 3,26 (1,79; 5,53) нг/мл, в группе с обострениями более 3 в год наблюдались достоверно более

высокие показатели – 5,55 (3,31; 8,74) нг/мл ($p=0,016$).

В обоих случаях пациенты с обострениями – точка отсечения высокого уровня периостина, характерная для пациентов с более частыми обострениями, составила ≈ 5 нг/мл (рисунок 2). Корреляционный анализ по Спирмену показал достоверно низкий уровень корреляции частоты обострений в год с уровнем сывороточного периостина, ($r=0,3$, $p=0,011$). У пациентов исключительно с пылевой сенсibilизацией корреляционная связь резко возрастает до средней силы и составляет $r=0,581$, $p=0,014$. Данный феномен, вероятно, связан с увеличением доли пациентов с высоким аллергическим Th2-ответом при воздействии пылевого триггера. Поэтому кластер пациентов с пылевой сенсibilизацией представляется наиболее перспективным для дальнейших исследований как для изучения роли периостина,

Рисунок 2. Сравнение концентраций периостина у больных со среднетяжелой и лёгкой БА



так и для отбора пациентов для групп биологической терапии.

С помощью ROC-анализа построены кривые соотношения чувствительности и специфичности для оценки применимости СП в практике. Для пациентов с количеством обострений ≤ 1 в год точка отсечения 5 нг/мл соответствует 72% чувствительности и 51% специфичности показателя

показателями функции внешнего дыхания по данным компьютерной спирографии.

Роль кальциферола при аллергических заболеваниях широко обсуждается в последнее время [18,19,33]. Одновременно с периостинном и традиционными маркерами в исследовании определена концентрация 25(ОН)D у пациентов с БА [34]. Были выявлены достаточно широкие колебания кон-

Таблица 3. Значимость коэффициентов регрессии традиционных маркеров БА при однофакторном анализе

Предсказываемый признак	Достоверность Ехр (В), р			
	IgE	EOS	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ
Число обострений в год	0,91	0,22	0,49	0,21
Степень тяжести	0,44	0,73	0,03*	0,01*

Примечание: * $p < 0,05$.

(AUC=0,66, $p=0,019$). Для пациентов, имеющих два и более приступов, чувствительность/специфичность составляет 71/38% (AUC=0,68, $p=0,019$), что далеко от «идеального» предиктора, однако для традиционных маркеров (эозинофилов, IgE и ОФВ₁) вообще не получено достоверных результатов.

При анализе групп пациентов, имеющих обострения более 4 раз в год, различия в концентрации между группами перестают обнаруживаться. Вероятно, что среднетяжелая астма с обострениями ≈ 3 раза в год сочетается со стабильным повышением уровня периостина и персистирующего аллергического воспаления, что в общем согласуется с ранее полученными данными у взрослых [30–32].

Связь периостина с функцией внешнего дыхания у пациентов с БА представляется интересной, но сложно проверяемой, учитывая вариабельность и изначально высокие показатели спирограммы у детей. В группах, разделённых по медиане СП (3,96 нг/мл) и по условному высокому уровню, равному 5 нг/мл, по показателям ОФВ₁ и СОС50 достоверных различий не получено ($p > 0,05$). Мы предполагаем, что уровень воспаления связан с изменениями функции внешнего дыхания, но спирографические показатели являются недостаточно чувствительными для фиксации этих изменений. В нашем исследовании СП не коррелировал достоверно с

центрации: от 5,28 до 53,54 нг/мл. В возрасте 6–18 лет у детей не обнаружено достоверных различий в группах, разделённых по полу, возрасту, стажу заболевания ($p > 0,05$).

Среднее значение 25(ОН)D при БА составило $24,76 \pm 9,47$ (95% ДИ: 22,50–27,02) нг/мл, что было недостоверно меньше, чем в группе контроля – $29,37 \pm 10,32$ (95% ДИ 23,66–35,09) нг/мл ($p=0,1$). Концентрации гидроксикальциферола соответствуют недостаточному уровню обеспеченности витамином D, что соотносится с ранее полученной частотой гиповитаминоза у детей в других возрастных группах [35].

При разделении пациентов по степени тяжести выявлено, что дефицит витамина D встречался чаще в группе среднетяжелой БА (45,8%) по сравнению с легкой БА (27,5%) и группой контроля (20,7%), $p=0,017$. Нормальные показатели 25(ОН)D имели: при среднетяжелой астме только 8,3%; при легкой – 37%; в группе контроля – 46,7% детей.

Количество обострений и степень тяжести отрицательно коррелировали с концентрацией 25(ОН)D, сила связи была умеренной ($\text{ros} = -0,38$, $p=0,001$ и $r = -0,37$, $p=0,002$ соответственно).

Данные согласуются с ранними источниками о наличии недостаточности 25(ОН)D при БА [18, 19]. Для пациентов Юга России с большим количеством солнечных дней в году подобные закономер-

ности выявлены впервые и подробно рассматривались в ранних публикациях [34]. Коротко отметим, что медленные темпы естественного прироста за летний период гидроксикальциферола не позволяли достигнуть нормы в группе среднетяжелой астмы. У пациентов с легкой степенью БА концентрация витамина D увеличивается с $19,51 \pm 7,34$ до $28,44 \pm 9,52$ нг/мл ($p=0,03$); при среднетяжелой

регрессии. Проверены модели с количеством обострений >2 в год. Определение СП способно предсказать до 66,7% результатов модели «периостин – частые обострения» с отношением шансов ОШ 1,15, (ДИ 95% 1,016–1,295), $p=0,027$, т.е. с повышением показателя СП на 1 нг/мл вероятность попасть в группу с частыми обострениями БА возрастает на $\approx 15\%$. Причём в случае редких

Таблица 4. *Предсказательная способность периостина при логистическом регрессионном анализе (во всех случаях $p < 0,05$)*

Модель	Однофакторный анализ		
	Наблюдения	% правильных	Общий %
Степень тяжести	Легкая	94,0	73,6
	Среднетяжелая	27,3	
Число обострений в год	0–2	91,7	66,7
	≥ 3	16,7	

БА прирост меньше и недостоверный, от $16,70 \pm 5,26$ до $21,57 \pm 7,37$ нг/мл ($p=0,11$).

ПРИМЕНИМОСТЬ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ БА

Влияние концентраций маркеров БА на течение заболевания может быть проверена с помощью регрессионного логистического анализа на основе оценки концентрации предикторов за предыдущий период.

При применении метода бинарной логистической регрессии для изучения связи содержания IgE и эозинофилии со степенью тяжести астмы анализ показал неудовлетворительные результаты. Достоверные результаты получены только для спирографических показателей, но необходимо учитывать, что ОФВ1 входит в критерии степени тяжести, поэтому его влияние сложно трактовать корректно (таблица 3).

Однофакторная бинарная регрессия показала значимую связь между астмой с обострениями ≥ 3 в год и низкой концентрацией витамина D. Высокие концентрации витамина D снижали шансы на среднетяжелое течение астмы (ОШ 0,895, ДИ 95%: 0,830–0,965, $p < 0,01$), и на частые обострения (0,927 ДИ95%: 0,869–0,988, $p < 0,01$).

Прогностическая способность периостина сыворотки проверена методом логистической

обострений модель с низкой концентрацией периостина показывает точность в 91,7% случаев (таблица 4).

Многофакторная модель на основании данных концентрации сывороточного периостина, 25(ОН)D и СОС50 позволяет объяснить около 50% изменчивости признака ($RN = 0,504$) и предсказать до 80,3% правильных ответов, достоверность модели выше для лёгкой степени астмы (90,2%) по сравнению со среднетяжелой степенью (60,0%). Шансы на среднетяжелое течение БА возрастают при повышении периостина на 1 нг/мл $\approx 17\%$, при понижении 25(ОН)D на 1 нг/мл $\approx 12\%$, при снижении СОС50 на 1% $\approx 6\%$, что может быть использовано в качестве факторов риска для оценки течения БА и прогнозирования объема терапии у ребенка (таблица 5).

Учитывая, что в фокусе исследования было изучение роли периостина в аллергическом воспалении у детей, можно выделить группы низкого, умеренного и высокого и очень высокого риска по точкам отсечения концентрации СП для разного количества обострений (таблица 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень тяжести заболевания и количество обострений за прошедший год остаются важными показателями, связанными с концентрацией совре-

Таблица 5. Значения коэффициентов модели при многофакторном регрессионном анализе модели «Степень тяжести = константа + 25(ОН) D + сывороточный периостин + СОС₅₀»

Показатель	В (SE)	ОШ (95% ДИ)	$\chi^2(p)$, модели	R^2_N
Степень тяжести БА (среднетяжелая БА)				
Периостин	0,161	1,17 (0,96–1,44)	27,43(0,0001)	0,504
25(ОН)D	–0,125	0,88 (0,80– 0,98)		
СОС50	–0,067	0,94 (0,89–0,98)		
Константа	5,735			

менных медиаторов воспаления. Данные анамнеза и современные маркеры взаимно положительно коррелируют между собой.

Традиционные маркеры аллергического воспаления у детей по собственным данным не были напрямую связаны с количеством обострений БА. Определение общего IgE не приносит пользы для диагностики течения БА и может быть рекомендовано для уточнения первичного фенотипа БА, степени и риска сенсibilизации. Эозинофилия, вероятно, должна рассматриваться в сочетании с другими маркерами в динамике у каждого больного. Уровень эозинофилии колебался в зависимости от триггера обострения и сенсibilизации пациента. Следовательно, точки отсечения уровня эозинофилов при оценке риска обострений для пациентов с

сезонной сенсibilизацией будут выше, чем при бытовой гиперчувствительности. Кроме того, необходимо учитывать, что одна треть пациентов (34,7%) с высокой эозинофилией по GINA ($> 0,3 \times 10^9$) имели легкое течение астмы и редкие обострения. Можно предположить необходимость пересмотра референсных значений эозинофилии для разных фенотипов БА.

Связь низких концентраций гидроксикальциферола и астмы с частыми обострениями не вызывает сомнения. Не утверждая, что терапия витамином D3 показана при аллергической астме для улучшения контроля симптомов, целесообразно рассмотреть вопрос о более тщательном наблюдении за уровнем витамина D у подростков и особенно у пациентов, имеющих среднетяжелое течение

Таблица 6. Группы риска на основании концентраций сывороточного периостина у детей 6–18 лет

Риск обострений	Периостин, нг/мл	Примечания
Низкий	0–1,85	Среднетяжелая степень БА и обострения, 3 и более в год, при СП $\leq 1,85$ нг/мл практически не встречаются; пациенты имеют низкий риск обострений, легкую степень тяжести БА или требуют пересмотра диагноза аллергического заболевания.
Умеренный	1,85–3,5	В группу попадают 17% пациентов со среднетяжелой степенью БА, остальные с легкой. Требуется динамический контроль симптомов пациента.
Высокий	3,5–10	В 75% случаев пациенты со среднетяжелой БА имеют содержание СП выше этого значения, в группу также может попасть 40% пациентов с легкой астмой, но, учитывая необходимость выявления неблагоприятного течения в детском возрасте, целесообразно ориентироваться на более низкие концентрации маркера. Повышение порогового значения до 5 нг/мл отсекает 72% пациентов с легкой БА и, соответственно, СП ≥ 5 нг/мл имеют 68% детей со среднетяжелой астмой.
Очень высокий	>10	Легкая степень БА не встречается. Рекомендация: при получении высоких цифр СП риск частых обострений очень высокий, в связи с чем необходимо частое наблюдение и обследование.

БА. В этой группе пациентов, вероятно, имеет место изначально низкий уровень 25(ОН)D, который хуже поддается естественной коррекции, что может быть связано с особенностями обмена холестерина при хроническом воспалении и с ограничением физической активности и времени инсоляции в сезон цветения растений.

Появление сывороточного маркера аллергического воспаления – сывороточного периостина, открывает новые перспективы по объективизации информации и персонализации подхода к терапии. Общий эндотип воспаления делает потенциально эффективным применение моноклональных антител к ИЛ-13, разрабатываемых для взрослых пациентов, при аллергической бронхиальной астме у детей. Выявленные группы риска на основании концентрации СП могут быть полезными при диагностике заболевания для определения фенотипа болезни, выборе тактики терапии и прогнозировании будущих обострений астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возрастные особенности тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, подростков и взрослых: необходимо объединять усилия / В.И. Трофимов, В.Н. Минеев, Ж.А. Миронова и др. // Медицинский совет. 2016. № 15. С. 28–32.
2. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2014. Т. 6. С. 87–93.
3. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Электронный ресурс]. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, USA, and the World Health Organization. Режим доступа – <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
4. The effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma / D.C. Cowan, J.O. Cowan, R. Palmay et al. // Thorax. 2010. Т. 65. С. 384–390. DOI:10.1136/thx.2009.126722.
5. Xie M., Wenzel S.E. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype // Chinese medical journal. 2013. Vol. 126, № 1. P. 166.
6. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos et al. // Allergy. 2012. Т. 67, № 8. P. 976–997.
7. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma / P.G. Woodruff et al. // American journal of respiratory and critical care medicine. 2009. Vol. 180, № 5. P. 388–395.
8. Кобякова О.С., Кулманакова И.М. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // Генетика. 2002. Т. 38, № 12. С. 1–
9. Anti-IL5 therapies for asthma / H.A. Farne, A. Wilson, C. Powell et al. // Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 21;9:CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3
10. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain / I. Davila et al. // Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2015. Т. 25, № 2. P. 120–127.
11. Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis / H.L. Petsky, C.J. Cates, K.M. Kew et al. // Thorax. 2018. Т. 23(12). С. 1110–1119. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211540
12. Meta-analysis of randomized controlled trials for the efficacy and safety of anti-interleukin-13 therapy with lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma / Y. Liu, S. Zhang, R. Chen et al. // Allergy & Asthma Proceedings. 2018. Т. 39, № 5. P. 332–337. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4149
13. Обзор роли периостина – нового биологического маркера при бронхиальной астме / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова и др. // Российский аллергологический журнал. 2014. № 6. С. 5–8.
14. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Роль периостина в фенотипировании аллергической бронхиальной астмы у детей // Российский аллергологический журнал. 2017. №1. С. 88–90.
15. Periostin in inflammation and allergy / K. Izuhara et al. // Cellular and Molecular Life Sciences. 2017. Т. 74, № 23. P. 4293–4303.
16. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials / N.A. Hanania, P. Korrenblat, K.R. Charman et al. //

- The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 4, № 10. P. 781–796.
17. Dunican E.M., Fahy J.V. The Role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations // *Annals of the American Thoracic Society*. 2015. Vol. 12, № 2. P. 144–149.
 18. Free 25 (OH) D concentrations are associated with atopy and lung function in children with asthma / S.L. Pollard, J.J. Lima, E. Mougey et al. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017. T. 119, № 1. P. 37–41.
 19. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data / D.A. Jolliffe, L. Greenberg, R.L. Hooper et al. // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017. T. 5, № 11. P. 881–890.
 20. Biomarkers of Mineral and Bone Metabolism and 20-Year Risk of Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / J. Ishigami, B.G. Jaar, C.M. Rebholz et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. T. 102, № 12. P. 4648–4657.
 21. Полиморфизм гена VDR у детей с аллергическими заболеваниями / Т.Б. Сенцова, И.В. Ворожко, О.О. Черняк и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 2. С. 32–35.
 22. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Особенности обеспеченности витамином D при различном клиническом течении бронхиальной астмы у детей и подростков // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. № 1 (52). С. 25–33.
 23. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review / G.A. Ramirez, M.R. Yacoub, M. Ripa et al. // *BioMed research international*. 2018. ID 9095275. С. 1–28. DOI: 10.1155/2018/9095275
 24. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. М.: Бином, 2012. 104 с.
 25. Особенности нарушений функции внешнего дыхания у детей с обострением бронхиальной астмы / А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник, А.В. Демьяненко и др. // *Современные научные исследования и инновации*. 2017. № 3. С. 661–663.
 26. Бронхиальная астма у детей: клинические рекомендации (пересмотр 2017 г.) [Электронный ресурс]. Союз педиатров России, 2017. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf
 27. Forced expiratory flows' contribution to lung function interpretation in schoolchildren / B. Boutin, M. Koskas, H. Guillo et al. // *European Respiratory Journal*. 2015. T. 45(1). С. 107–115. DOI: 10.1183/09031936.00062814.
 28. Spirometry and Bronchodilator Test / Y.S. Sim, J.H. Lee, W.Y. Lee et al. // *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2017. T. 80, № 2. P. 105–112.
 29. Small airway function in children with mild-to-moderate asthmatic symptoms and healthy controls / H. Knihtilä, A. Kotaniemi-Syrjönen, A.S. Pelkonen et al. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018. T. 121 (4). С. 451–457.
 30. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA2LEN / A. James et al. // *Allergy*. 2017. Vol. 72. P. 1753–1760. <https://doi.org/10.1111/all.13181>
 31. O'Dwyer D.N., Moore B.B. The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017. T. 74 (23) P. 4305–4314.
 32. Use of Serum Periostin as a Marker of Exacerbations of Asthma in Children / Y.S. Smolkin, S.S. Masalskiy, A.S. Kalmykova et al. // *Archives of Immunology and Allergy*. 2018. Vol. 1, № 1. P. 46–50.
 33. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials / H.M. Wolsk, B.L. Chawes, A.A. Litonjua et al. // *PloS one*. 2017. T. 12 (10). P. e0186657. DOI: 10.1371/journal.pone.0186657
 34. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Особенности обеспеченности витамином D при различном течении бронхиальной астмы у детей и подростков // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. № 1. С. 25–33.
 35. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик и др. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. T. 94, № 1. С. 62–67.