

Оригинальные работы

УДК 616.248

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ПЕРИОСТИНА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ И ЗДОРОВЫХ СВЕРСТНИКОВ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Шахова Н.В.¹, Камалтынова Е.М.², Колесникова О.И.¹, Кашинская Т.С.¹¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Алтайский край, 656043, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Томская обл., 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2**Ключевые слова:** сывороточный периостин, дети, бронхообструктивный синдром, риск, предиктор

Обновление. Рецидивирующий бронхообструктивный синдром (БОС) повышает риск развития бронхиальной астмы (БА) у детей. Есть сведения о том, что повышение уровня периостина в крови может быть предиктором развития БА, что обосновывает необходимость исследования этого показателя у пациентов с рецидивирующим БОС. Однако до последнего времени не изучен уровень сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с рецидивирующим БОС.

Цель. Определить уровень сывороточного периостина у детей 3–4 лет с рецидивирующим БОС и здоровых сверстников.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование уровня сывороточного периостина у детей с рецидивирующим БОС (более 3 эпизодов за прошедший год) и здоровых детей 3–4 лет. Для оценки диагностической ценности сывороточного периостина проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой.

Результаты. В исследовании принял участие 101 ребенок 3–4 лет, 72 из которых с рецидивирующим БОС (более 3 эпизодов за прошедший год) и 29 — здоровые дети контрольной группы. Статистически значимых различий уровня сывороточного периостина между детьми с рецидивирующим БОС и здоровыми детьми не выявлено. Уровень сывороточного периостина (медиана, квартили) 3,0 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с БОС и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл у здоровых детей ($p=0,296$). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,56 (95% ДИ 0,41–0,68).

Заключение. Уровень сывороточного периостина у детей с рецидивирующим БОС не отличается от уровня у здоровых детей.

Введение

Бронхообструктивный синдром (БОС) на фоне инфекций нижних дыхательных путей является распространенным явлением среди детей раннего возраста [1]. Около 30% детей в первые 3 года жизни имеют в анамнезе повторные эпизоды БОС, которые в большинстве случаев купируются к 6 годам [2–4]. Однако в школьном возрасте или во взрослой жизни БОС может вновь появиться после длительного периода ремиссии с последующим формированием бронхиальной астмы (БА) [5]. Так, согласно литера-

турным данным, повторные эпизоды БОС у детей, перенесших бронхолит на первом году жизни, в 34–40% случаев сопровождаются развитием бронхиальной гиперреактивности и в 23–39% случаев — формированием БА в дошкольном и школьном возрасте [6]. В связи с широкой распространенностью и гиподиагностикой аллергических заболеваний [7] очень важно иметь биомаркер, способный предсказать риск развития БА у этой категории детей. В качестве таких биомаркеров изучались эозинофилы крови, общий и аллерген-специфические IgE, оксид азота в выдыхаемом воздухе [8]. Так, по данным систематического обзора 2017 г., предикторами длительного персистирования БОС, возникшего в раннем возрасте, являются эозинофилия, сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, повышение

Адрес для корреспонденции

Шахова Наталья Викторовна
E-mail: natalia.shakhova@mail.ru

уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе [9]. Согласно исследованию Anderson и соавт. [10], повышение числа эозинофилов крови более 300 кл/мкл и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в 2-летнем возрасте повышают риск развития БА к 6 годам жизни (ОШ, 3,1; 95% ДИ 1,7–6,0 и ОШ 3,3; 95% ДИ 1,7–6,3). В международном согласительном документе Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, 2017) отмечено, что повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у детей раннего возраста с повторными эпизодами бронхиальной обструкции может быть предиктором развития БА в школьном возрасте [11]. В качестве потенциального биомаркера-предиктора развития БА у детей изучается сывороточный периостин, экспрессируемый эпителиальными клетками, фибробластами и клетками гладкой мускулатуры бронхов под влиянием Th2-опосредованных цитокинов – интерлейкина-4 и -13 [12–14]. Согласно опубликованным данным, существует связь между уровнем сывороточного периостина и риском развития БА: двукратное повышение шансов развития в 6-летнем возрасте при уровне сывороточного периостина в первые 2 года жизни >140 нг/мл [10]. Исследования, посвященные изучению уровня сывороточного периостина у детей с повторными эпизодами БОС, единичны, и вопрос до настоящего времени остается неизученным.

Цель исследования состояла в определении уровня сывороточного периостина у детей 3–4 лет с рецидивирующим БОС и здоровых сверстников.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одномоментное исследование уровня сывороточного периостина у детей с рецидивирующим БОС и здоровых детей 3–4 лет.

Условия и период проведения. Исследование проведено с июля по ноябрь 2018 г. на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая городская детская больница № 7» (г. Барнаул). В исследовании принял участие 101 ребенок 3–4 лет, из которых 72 наблюдались у городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1» (г. Барнаул) с рецидивирующим БОС (более 3 эпизодов за прошедший год), и 29 здоровых детей контрольной группы. Дети с рецидивирующим БОС были приглашены к исследованию по телефону. С целью формирования выборки здоровых детей на информационном стенде поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» было размещено объявление с приглашением принять участие в исследовании здоровых детей в возрасте 3–4 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья) с указанием телефона контактных лиц. С ответственным исследователем связа-

лись родители/законные представители 31 ребенка. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра отобраны 29 детей, соответствующие критериям включения, 2 ребенка не включены в исследование в связи с наличием острой респираторной инфекции.

Критерии включения:

- дети 3–4 лет, у которых за прошедший год диагностировано более 3 эпизодов бронхиальной обструкции;
- наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии исключения:

- любое острое заболевание;
- любое заболевание сердца, почек, костей;
- атопический дерматит.

Определение уровня сывороточного периостина.

Кровь после взятия в течение 2 ч выдерживали при комнатной температуре (18–25 °С), затем образцы центрифугировали в течение 20 мин при 1000 об./мин. Полученную сыворотку хранили при –20 °С в течение месяца. Определение уровня сывороточного периостина проводили в лаборатории поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (г. Барнаул) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реагентов (каталог НПО «Иммунотекс», Россия; каталожный номер 9E338A6327) и по протоколам Cloud-Clone Corp. (США). Аналитическая чувствительность метода <0,056 нг/мл, коэффициент вариации, заявленный производителем, <10%.

Статистические методы

Статистический анализ выполняли с использованием статистических пакетов «SAS statistical software», version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, North Carolina, США) и «Statistica 12» (StatSoft, США). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Deskриптивные статистические показатели в тексте представлены как медиана и квартили, за исключением возраста, который представлен как среднее и стандартное отклонение. Для сравнения центральных параметров групп с нормальным распределением признаков применяли t-критерий Стьюдента, для сравнения параметров с ненормальным распределением использовали непараметрический метод – U-критерий Манна–Уитни. Для определения диагностической эффективности сывороточного периостина проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (ROC-анализ оценивает информативность диагностического метода

как классификатора при разделении наблюдаемых пациентов на больных и здоровых). Площадь под ROC-кривой (AUC), равная 0,5–0,6, свидетельствует о неудовлетворительной информативности теста, 0,7 – средняя информативность теста, 0,8 – хорошая информативность теста, 0,9–1 – отличная информативность теста.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 11 от 17.10.2017 г.).

Результаты

В исследовании принял участие 101 ребенок 3–4 лет, 72 из которых с рецидивирующим БОС и 29 здоровых детей контрольной группы. Из 101 ребенка 57 (56,4%) – мальчики и 44 (43,6%) – девочки. Статистически значимых различий по полу и возрасту между детьми с рецидивирующим БОС и контрольной груп-

пой здоровых детей не выявлено. Средний возраст в группе детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции $3,6 \pm 0,3$ года, в контрольной группе – $3,8 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$), мальчиков в группе детей с обструкцией – 40 (56,3%), в контрольной группе здоровых детей – 17 (56,6%) ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий уровня сывороточного периостина между детьми с рецидивирующим БОС и здоровыми детьми не выявлено (рис. 1). Уровень сывороточного периостина составил 3,0 (1,8; 4,0) нг/мл у детей с БОС и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл у здоровых детей ($p = 0,029$).

Для оценки диагностической эффективности сывороточного периостина проведен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,56 (95% ДИ 0,41–0,68).

Обсуждение

Нами выдвинута гипотеза о возможном повышении уровня сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с рецидивирующим БОС,

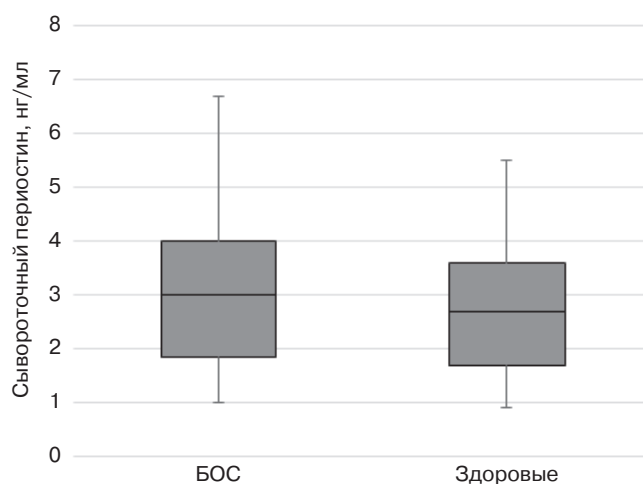


Рис. 1. Уровень сывороточного периостина у детей с рецидивирующим БОС и здоровых детей (медиана, 1-й и 3-й квартили). БОС – бронхообструктивный синдром

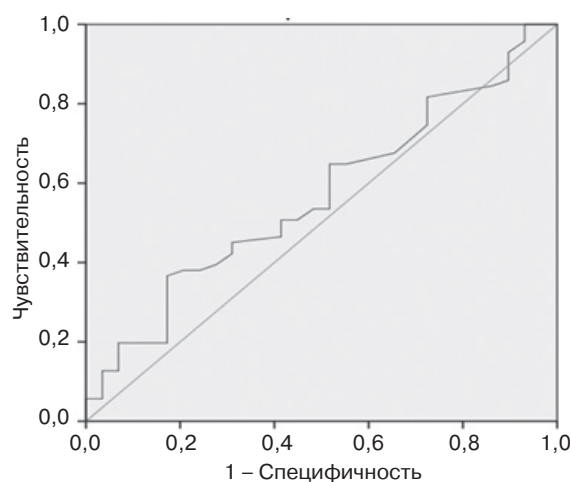


Рис. 2. ROC-анализ для сывороточного периостина

однако она не подтвердилась. Статистически значимых различий уровня сывороточного периостина в сравниваемых группах не выявлено, а площадь под ROC-кривой для сывороточного периостина составила 0,56 (95% ДИ 0,41–0,68).

При анализе базы данных PubMed нами была найдена лишь одна публикация, посвященная изучению уровня сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с повторными эпизодами БОС. Castro-Radríguez и соавт. [15] сравнивали уровень периостина у детей с рецидивирующим БОС с положительным и отрицательным индексом API (The Asthma Predictive Indices). Индекс API, основанный на клинических параметрах (наличие БА у родителей, наличие у ребенка атопического дерматита, аллергического ринита, эпизодов бронхиальной обструкции вне острой респираторной инфекции и эозинофилии >4%), разработан для определения риска развития БА у детей дошкольного возраста с повторными эпизодами БОС [16]. По данным Castro-Radríguez и соавт., более чем у половины детей с повторной бронхиальной обструкцией и положительным индексом API к 6-летнему возрасту формируется БА. В цитируемом исследовании приняли участие 48 детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции и положительным индексом API и 34 ребенка с отрицательным индексом API. Здоровые дети в качестве контрольной группы участия не принимали. Статистически значимых различий уровня сывороточного периостина в двух сравниваемых группах обнаружено не было ($p=0,9$). При проведении ROC-анализа для сывороточного периостина площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,50.

Таким образом, принимая во внимание эти сведения и данные настоящей работы, можно заключить, что уровень сывороточного периостина у детей с рецидивирующим БОС не отличается от уровня у здоровых детей.

Источник финансирования

Исследование проведено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Приказ № 88-ПК от 12.02.2018 г.).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uphoff EP, Bird PK, Antó JM et al. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *ERJ Open Res.* 2017;3(3). DOI: 10.1183/23120541.00150-2016.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995;332(3):133-138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301.
3. Henderson J, Granell R, Heron J et al. Associations of wheeze phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood. *Thorax.* 2008;63:974-980. DOI: 10.1136/thx.2007.093187.
4. Arshad SH, Holloway JW, Karmaus W et al. Cohort profile: the Isle Of Wight Whole Population Birth Cohort (IOWBC). *Int J Epidemiol.* 2018;47:1043-1044. DOI: 10.1093/ije/dyy023.
5. Pike K, Rose-Zerilli MJ, Caffrey Oswald BM et al. The relationship between infant lung function and the risk of wheeze in the preschool years. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:75-82. DOI: org/10.1002/ppul.21327.
6. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnson R et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV-bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-1052.
7. Пампура АН. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;1:7-15 [Pampura AN. Problemy i perspektivy razvitiya detskoj allergologii. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2015;1:7-15 (In Russ.)].
8. Sánchez-García S, Habernau Mena A, Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur Clin Respir J.* 2017;4(1):1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160.
9. Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *J Asthma Allergy.* 2017;10:83-98.
10. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):790-796. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033.
11. Asthma guidelines. The Global Initiative for Asthma. 2017. [cited 2017 Mar 3]. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/p.20>.
12. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:14170-14175. DOI: 10.1073/pnas.1009426107.
13. Makita K, Mikami Y, Matsuzaki H et al. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(1-2):26-35. DOI: 10.1159/000485892.
14. Takayama G, Arima K, Kanaji T et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:98-104. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
15. Castro-Rodríguez JA, Atton I, Villarroel G, Serrano CA et al. Serum periostin is not related to asthma predictive index. *Allergol Immunopathol.* 2018;46(3):235-240. DOI: 10.1016/j.aller.2017.05.012.
16. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):1403-1406. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111.

Статья поступила 15.04.2019 г., принята к печати 20.05.2019 г.
Рекомендована к публикации А.Н. Пампурой

Информационная страница

Шахова Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог, г. Барнаул.

Колесникова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул.

Кашинская Татьяна Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул.

Камалтынова Елена Михайловна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию предоставленной статьи.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена к публикации в другие издания и не была представлена для публикации в других изданиях.

SERUM PERIOSTIN LEVEL IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE WITH RECURRENT WHEEZING EPISODES AND IN HEALTHY CHILDREN: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Shakhova N.V.¹, Kamaltynova E.M.², Kolesnikova O.I.¹, Kashinskaya T.S.¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; 40, Lenin Avenue, Barnaul, 656043, Altai region, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; 2, Moskovskaya str., 634050, Tomsk region, Russia

Key words: serum periostin, children, recurrent wheezing episodes, risk, predictor

Background. The level of serum periostin in preschool children with recurrent wheezing episodes has been studied.

Objective. To determine the serum periostin level in preschool children with recurrent wheezing episodes, compared to healthy children.

Results. 101 children of 3–4 years old took part in the study, 72 of them had recurrent wheezing episodes (more than 3 episodes over the past year) and 29 – healthy individuals. Statistically significant differences in serum periostin level between children with recurrent wheezing episodes and healthy children were not found. The level of serum periostin (median, quartile) is 3.0 (1.8; 4.0) ng/ml in children with recurrent wheezing episodes and 2.7 (1.7; 3.6) ng/ml in healthy children ($p=0.296$). The area under the ROC curve (AUC) was 0.56 (95% CI 0.41–0.68).

Conclusion. The level of serum periostin in children with recurrent wheezing episodes does not differ from the level in healthy children.