

20. Golzari, Z, Shadkhis, F, Soudi, S, Kordi, MR, Hasmeri, SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels plasma and the peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *International Immunopharmacology*. 2010; 10:1415-1419.
21. Gottschalk M, Kumpfel T, Flachenecker P, Uhr M, Trenkwalder C, Holsboer F, Weber F. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005; 62:277-280. Doi: 10.1001/archneur.62.2.277.[Pab. Med]
22. Hessen C, Nawrath L, Reich N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour. *J. NeurolNeurosurgPsychiatr*. 2006; 77:34-39. Doi: 10.1136/jnnp.2005.065805. [Pab Med].
23. Hessen, C, Gold. SM, Hartmann, S, Mladek, M, Reer, R, Braumann, KM, Wiedemann. K, Schulz, KH. Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *Brain. Behavior and Immunity*. 2003; 17:473-481.
24. Kurtzke J.F. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS), *Neurology* 1983; 33, 1444-52.
25. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127
26. Schulz KN, Gold SM, Witte et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J. Neurol Sci*. 2004; 225(1-2): 11-18
27. The multiple sclerosis quality of life inventory: A Users Manual. National Multiple Sclerosis., 1999; p.3.
28. White, LJ, Castellano, V, McCoy. SC. Cytokine responses to resistancetraining in people with multiple sclerosis. *Journal of Sports Sciences*. 2006; 24(8): 911-914.
29. Zwarts MJ, Bleijenberg G, van Engelen BG. « Clinical neurophysiology of fatigue», *Clinical neurophysiology*, vol .119.no. I .pp.2-10. 2008. View at Publisher.

СЫВОРОТОЧНЫЙ ПЕРИОСТИН КАК БИОМАРКЕР БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Шахова Н.В.¹, Камалтынова Е.М.², Кашинская Т.С.¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Адрес для корреспонденции:
656043, Барнаул, пр. Ленина, д. 40
E-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

PERIOSTIN AS A BIOMARKER FOR THE DIAGNOSIS OF ASTHMA IN PRESCHOOL CHILDREN

Shakhova N.V.¹, Kamaltynova E.M.², Kashinskay T.S.¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation ²

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Бронхиальная астма (БА) – распространенное заболевание, которое нередко начинается в детском возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни [1], при этом диагностика заболевания часто происходит с задержкой [2]. Особые трудности возникают при установлении БА у детей в возрасте до 6 лет, что связано с вариабельной клинической картиной и ограничениями исследования функции внешнего дыхания [3]. В связи с этим диагноз БА у детей в дошкольном возрасте часто может быть установлен только на основании клинико-anamnestических данных [3]. В этих условиях актуален поиск диагностических маркеров, проведение которых не

требует активного участия ребенка. Поиску маркеров БА в образцах крови в настоящее время уделяется большое внимание [4]. В числе потенциальных диагностических маркеров рассматривается периостин – протеин, экспрессируемый эпителиальными клетками, фибробластами и гладкомышечными клетками бронхов [4,5,6]. Экспрессия периостина индуцируется Th2-опосредованными цитокинами (интерлейкинами 4, 13), непосредственно участвующими в развитии аллергического воспаления [7]. Уровень периостина в сыворотке крови положительно коррелирует с маркерами эозинофильного воспаления бронхов при БА – количеством эозинофилов крови,

мокроты и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе [8,9,10]. Диагностическая ценность периостина при БА у детей изучалась в единичных исследованиях. В частности, Ipoce и соавт. [11] показали, что уровень сывороточного периостина у детей с БА в возрасте 6-16 лет повышен по сравнению со здоровыми детьми и положительно коррелирует с абсолютным числом эозинофилов крови и уровнем общего IgE. Basha и соавт. [12] установили, что при обострении БА у детей в возрасте 3-12 лет уровень сывороточного периостина существенно выше, чем у здоровых детей, и положительно коррелирует со степенью тяжести заболевания. В связи с отсутствием исследований, посвященных изучению диагностической ценности сывороточного периостина при БА у детей дошкольного возраста нами было проведено настоящее исследование.

Цель исследования. Изучить уровень сывороточного периостина у детей с БА и здоровых детей дошкольного возраста и установить ассоциации сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления – общим IgE и эозинофилами крови. **Материалы и методы:** Проведено одномоментное исследование с формированием двух независимых выборок – детей с БА и здоровых детей 3-6 лет. Исследование проведено в период с июля 2018 г. по октябрь 2018 г. на базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул). Определение уровня сывороточного периостина проводили 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%. Уровень общего IgE определяли хемилюминесцентным методом с использованием реагентов «Total IgE» (Siemens, Германия) на анализаторе Immulite 2000/XPI (Siemens, Германия). Число эозинофилов определяли в венозной крови на гематологическом анализаторе Mindray BS-5800. Родители или законные представители детей, включенных в исследование, во время визита перед забором образцов крови у детей заполняли опросники, указывая возраст и пол ребенка, наличие врачом-верифицированного аллергического ринита, количество врачом-верифицированных обострений БА за прошедший год. Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №11 от 17.10.2017 г.). **Статистические методы:** Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ SAS statistical software версия

9.4 (SAS Institute Inc, США). Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25; 75-й процентиля), за исключением возраста, который представлен как среднее и стандартное отклонение. Для сравнения центральных параметров количественного признака с нормальным распределением (возраст) применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для сравнения признаков с асимметричным распределением (результаты лабораторных исследований) – критерий Ван дер Вардена. Для оценки корреляции между парами количественных признаков использовали коэффициент корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты. В исследовании приняли участие 56 детей с БА и 29 здоровых детей (контрольная группа) 3-6 лет. Группы детей были сопоставимы по полу (мальчиков 57 и 59%; $p=0,89$) и возрасту ($4,2\pm 0,9$ и $4,5\pm 1,0$ лет, соответственно; $p=0,92$). Большинство детей с БА имели легкое и среднетяжелое 54 (96,4%), а также контролируемое 38 (67,8%) течение заболевания. Около половины 27 (48,2%) имели аллергический ринит. У детей с БА в сравнении с группой здоровых был отмечен более высокий уровень сывороточного периостина (медиана и квартили) – 5,7 (3,4; 8,0) и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл, соответственно ($p < 0,001$): общего IgE – 180 (122; 622) и 55 (45; 87) МЕ/мл, соответственно ($p < 0,001$); числа эозинофилов крови – 6,1 (3,8; 8,0) и 3,6 (2,7; 4,1) кл/мкл, соответственно ($p < 0,001$). У детей с БА уровень сывороточного периостина коррелировал с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления. В частности, установлена сильная корреляция с уровнем общего IgE ($r_s = 0,73$; $p < 0,001$) и умеренная с эозинофилами крови ($r_s = 0,35$, $p = 0,007$). Кроме того, установлена умеренная корреляция уровня сывороточного периостина с количеством обострений БА ($r_s = 0,53$; $p < 0,001$). **Обсуждение:** Нами установлено повышение уровня сывороточного периостина при БА у детей дошкольного возраста по сравнению со здоровыми детьми. Подобные результаты получены при БА у взрослых пациентов [13,14,15] и детей старшего возраста [16,11,17]. Lopez-Guisa и соавт. [18] установили повышение экспрессии периостина в клетках бронхов у детей с БА по сравнению со здоровыми детьми. Согласно результатам нашего исследования уровень сывороточного периостина коррелирует с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – количеством эозинофилов крови и уровнем общего IgE, что так же согласуется с ранее опубликованными данными. Уровень сывороточного периостина коррелирует у взрослых пациентов с маркером эозинофильного воспаления – эозинофилами

крови [8], эозинофилами мокроты [10,19,20]. Inoue и соавт. [11] при обследовании детей с БА выявили прямую корреляцию уровня сывороточного периостина с эозинофилами крови ($r_s = 0,28$; $p=0,036$) и уровнем общего IgE ($r_s = 0,30$; $p=0,025$). В нашем исследовании уровень сывороточного периостина коррелирует не только с лабораторными показателями, но и с клинической течением БА – количеством обострений астмы. Подобные результаты получили Масальский и соавт. [17] и Yavuz и соавт. [23].

Заключение. Уровень сывороточного периостина выше у детей с БА, по сравнению со здоровыми детьми. Сывороточный периостин коррелирует с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – эозинофилами крови и уровнем общего IgE.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Akids CA, Agache I. Global atlas of asthma. Zurich, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. p. 7–9
- Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей. // Пульмонология. – 2002. – N 1. – С.72-77 [Sokolova L.V. Diagnosticheskie oshibki pri bronhial'noj astme u detej. Pul'monologiya 2002; 1: 72-77 (in Russ)]
- Global Initiative for Asthma (updated 2018)** 2018. Available at: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention>.
- James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Curr Treat Options Allergy* 2016; 3(4): 439–452. doi: 10.1007/s40521-016-0106-0
- Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 14170–5. doi:10.1073/pnas.1009426107.PMID:20660732.
- 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
- 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* 118:98–104. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.046
- Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *Journal of Asthma* 2018; 12: 1-8. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855
- James A, Janson C, Malinovschi A et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma; data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy*. 2017; 72(11): 1753-1760. doi: 10.1111/all.13181
- Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy* 2015; 70(5):540-6. doi: 10.1111/all.12580
- Inoue T, Akashi K, Watanabe M et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(5):521-526 doi: 10.1111/pai.12575
- El Basha NR, Osman HM, Abdelaal AA et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med*. 2018; 66(8):1102-1108. doi: 10.1136/jim-2017-000680
- Tartibi HM, Bahna SL. Clinical and biological markers of asthma control. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(11): 1453-1461. doi: 10.1586/1744666X.2014.962516
- Matsumoto H. Serum Periostin: A novel biomarker for Asthma Management. *Allergol Int*. 2014; 63(2): 153-60. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0678
- Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K. et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int*. 2015; 64(2): 175-80. doi: 10.1016/j.alit.2014.07.003.
- Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy*. 2015; 70: 674–681. doi.org/10.1111/all.12599
- Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Комплексная оценка сывороточного периостина – нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой бронхиальной астме у детей // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т.15. – №1. – С. 55-57. [Masal'skij S.S., Kalmykova A.S., Uhanova O.P. Kompleksnaya ocenka syvorotochnogo periostina – novogo markera allergicheskogo vospaleniya pri nekontroliruemoy bronhial'noj astme u detej // Rossijskij allergologicheskij zhurnal 2018; 15(1): 55-57 (in Russ)]
- Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, et al. Airway Epithelial cells from asthmatic children differentially express remodeling factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 990–997. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.035.
- Johansson MW, Evans MD, Crisafi GM et al. Serum periostin is associated with type 2 immunity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(6): 1904-1907. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1346.
- Simpson JL, Yang IA, Upham JW et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(1):67. doi: 10.1186/s12890-016-0230-4.

21. Habernau Mena A, Del PozoAbejón V, Rodríguez Vidigal FF, Bobadilla González P. Role of periostin in uncontrolled asthma in children. (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27 (5):291-298. doi: 10.18176/jiaci.0144.
22. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers

- of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):772-9. doi: 10.1111/pai.12457.
23. Yavuz ST, Bagci C, Bolat A et al. Serum periostin levels are associated with asthma severity in children. *Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 26–30 May 2018, Munich, Germany*. 2018; 73(105): S 903

ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ – РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Шлык С.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

Адрес для корреспонденции:

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Эл.почта: sushkinaif@mail.ru

POSTPERICARDIOTOMY SYNDROME IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY – THE ROLE OF INNATE IMMUNITY

Shlyk I.F., Sizyakina L.P., Shlyk S.V.

State Medical University, Rostov-on-Don.

Наиболее эффективными методами лечения ишемической болезни сердца (ИБС) остается реваскуляризация миокарда, а именно аортокоронарное шунтирование (АКШ) и коронарное стентирование. Учитывая технические особенности выполнения данных оперативных вмешательств, доказано, что АКШ является наиболее эффективным методом реваскуляризации миокарда улучшающим прогноз и качество жизни пациентов [1]. АКШ как и любой метод хирургического лечения не лишен осложнений [2]. Одним из наиболее частых осложнений является постперикардотомный синдром (ППТС), определяемый как патологическое состояние, развившееся вследствие хирургических вмешательств и характеризуется воспалительной реакцией с участием плевры и перикарда [3]. В среднем частота ППТС составляет от 25 до 65% [4]. В настоящий момент не существует четких представлений о возникновении данного осложнения, в связи с чем и отсутствует эффективная его профилактика.

Цель работы. Оценить состояние клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование в зависимости наличия постперикардотомного синдрома.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 40 пациентов, перенесших АКШ и 20 участников

исследования, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний, составившие группу контроля. Все пациенты были мужского пола и сопоставимы по возрасту. Ретроспективно, пациенты которым выполнено АКШ были разделены на 2 группы. Группа 1-16 пациентов, у которых развился постперикардотомный синдром в послеоперационном периоде, и группа 2 – 24 пациента у которых ППТС отсутствовал. Основным критерием оценки ППТС являлся перикардальный выпот в послеоперационном периоде. Компоненты клеточного звена врожденного иммунитета оценивали однократно при поступлении в стационар, до проведения АКШ. Фенотипирование CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+CD289+ – моноцитов и CD3+CD16+, CD16+Gr+ – лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США). Кислородзависимую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Статистическую обработку данных проводили с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Различия средних величин между группами оценивали по критерию Манна-Уитни. Статистически достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При проведении сравнительного анализа выявлено статистически значимое