

РОЛЬ ПЕРИОСТИНА В ФЕНОТИПИРОВАНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Масальский С.С., Уханова О.П., Калмыкова А.С.

Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь

THE ROLE PERIOSTIN IN PHENOTYPING OF ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Masalskiy S.S., Ukhanova O.P., Kalmykova A.S

Stavropol State Medical University

Бронхиальная астма – самое частое хроническое заболевание лёгких в детском возрасте. Распространённость варьируется в зависимости от региона. Так, в Великобритании БА составляет, по данным ЕААСИ, более 20%, в России – 7% [1]. В последние годы в аллергологии появилось понимание гетерогенности патогенеза бронхиальной астмы (БА) и важности разделения БА на фенотипы. Общепринято выделять неаллергическую и аллергическую астму. При первой преобладают цитокины, характерные для Th1 – воспаления, а именно ИЛ – 1, ФНО альфа; при атопической Th2 – зависимой БА ключевыми цитокинами являются ИЛ – 4, ИЛ – 13, ИЛ – 5 [2]. До настоящего времени терапия БА не зависит от типа воспаления и сводится к назначению глюкокортикоидной терапии (ГКС). Понятно, что максимальная эффективность ГКС будет достигаться при аллергической БА. Множество исследований показали, что ГКС достоверно снижают смертность от БА. Ряд работ говорит о снижении скорости прогрессирования и ремоделирования бронхов при применении ГКС, но, несмотря на это, более половины пациентов недостаточно контролируют своё заболевание и в перспективе обструкция становится фиксированной. Этот процесс может быть связан с неполным подавлением эозинофильного воспаления или с присоединением другого типа воспалительного ответа. Поэтому ряд пациентов с эозинофильной БА будут требовать более высокие дозы гормонов, а при других эндотипах БА показана альтернативная терапия ингибиторами лейкотриенов и ингибиторами фосфодиэстеразы. Новая возмож-

ность терапии астмы — это разработка моноклональных антител, направленных против ключевых цитокинов воспаления. В настоящее время в России зарегистрировано единственное моноклональное антитело – омализумаб, блокирующее IgE и показанное при аллергической астме. В 3 фазе находится разработка моноклональных антител против ИЛ – 4, ИЛ – 5, ИЛ – 13. При клинической апробации этих препаратов исследователи столкнулись с тем, что препараты показывают максимальную действенность у пациентов с высоким уровнем аллергического воспаления. Следует учитывать, что стоимость препаратов чрезвычайно высока. Возникла необходимость разделения пациентов с внешне однородной аллергической астмой на группы для подбора лечения. Маркерами эффективности терапии меполизумабом (анти – ИЛ – 5), омализумабом (анти – IgE), лебрикизумабом (анти – ИЛ – 13) стала эозинофилия мокроты. Сложность получения бронхиального смыва мокроты диктует необходимость поиска неинвазивных маркеров воспаления. Среди 3 общепринятых маркеров: эозинофилия крови, выдыхаемый оксид азота (FeNO) и периостин, максимальную корреляцию с эозинофилией мокроты показал последний [3].

Периостин – неспецифический белок, впервые был открыт как маркер повреждения миокарда при инфаркте в эксперименте. Его уровни были значимо изменены при некоторых опухолях, миеломной болезни, хроническом почечном повреждении. Через год доказано, что фибробласты лёгких у больных с бронхиальной астмой секретуют периостин (П) в ответ на стимуляцию ИЛ

– 4/ИЛ – 13, независимо от трансформирующего ростового фактора β . Интеллектин 13 плеiotропный Th2 цитокин, активирующий Т – клетки, натуральные киллеры, эозинофилы, базофилы, тучные клетки и активированные макрофаги. Повышение уровня ИЛ – 4 и его структурного аналога ИЛ – 13, ИЛ – 5 (колониестимулирующего фактора эозинофилов) наблюдается у больных астмой и связано с 3 генами: POSTN (периостин), SERPINB2 и CLCA1. Считается, что фибробласты являются главными продуцентами периостина, хотя впервые ген, отвечающий за продукцию, периостина найден в эпителии бронхов. При контакте с ИЛ 13 бронхиальные эпителиальные клетки экспрессируют nRNA, служащую переносчиком информации, и фибробласты продуцируют периостин, который участвует в развитии субэпителиального фиброза у этих больных, связывая фибронектин, коллаген 5 типа, тенасцин – С [4]. Причем уровень периостина коррелирует с толщиной ретикулярной базальной мембраны у больных астмой. Максимальная концентрация периостина обнаружена при развитии так называемой «фиксированной обструкции», т.е. бронхиальном ремоделировании [5].

Материалы и методы. Обследован 91 ребёнок в возрасте 12 – 17 лет. Из них – группа 1 – среднетяжелая БА – 29 чел., группа 2 – больные с лёгкой БА – 42 чел., группа 3 (здоровые) – 20 чел. Все диагнозы пациентов были подвергнуты ревизии в соответствии с рекомендациями GINA 2016 и Федеральных клинических рекомендаций по лечению атопической бронхиальной астмы 2015. Аллергический характер БА и уровень сенсибилизации пациентов, доказывался определением общего и специфического IgE. Кожные тесты, методом prick – test не проводились в связи с поступлением пациентов в стадию обострения и оценивались ретроспективно в рамках сбора анамнеза. Измерение общего IgE всем детям проводилось с помощью иммуноферментного анализа. Для определения уровня сывороточного периостина использовался полуручной «сэндвич» – метод ELISA. Использовалась тест – система производства Cloud – Clone corp. США, Хьюстон, ELISA – Kit – for – Periostin – (POSTN) – E97339Hu.

Статистический метод. Все данные были проверены на нормальность распределения и оказались непараметрическими. Для них определены медиана – Me, квартили (Q; Q), сравнения между 3 группами проведены с помощью критерия Кра-

скела – Уолиса (H), являющийся непараметрическим аналогом однофакторного дисперсионного анализа, для сравнений между 2 группами вычислялся критерий Манна – Уитни (U).

Результаты и обсуждение. В группе с астмой (71 чел.) уровень периостина Me – 3,95 (Q1 – 1,92; Q3 – 7,8) нг/мл, у детей из группы сравнения (20 чел.) медиана Me – 0,52 (Q1 – 0,22; Q3 – 1,2) нг/мл. Различия между группами здоровых и больных определяли с помощью критерия Мана – Уитни, U – 1282,5, Z – 5,7, p – 0,00. (p=0.05). Т. о. концентрация сывороточного периостина у больных с БА значимо выше, чем у здоровых детей аналогичного возраста.

При изучении показателя у пациентов, страдающих БА, обнаружили следующие закономерности. В группе 1 (среднетяжелая БА) концентрация периостина составила Me – 5.32 (Q1 – 2,71; Q3 – 9,32) нг/мл, в группе 2 (лёгкая БА) Me – 3,59 (Q1 – 1,83; Q3 – 5,89) нг/мл, различия между группами оказались незначимы. U – 739,5, Z – 1,73, p – 0,084, (p=0.05).

Проведено сравнение концентрации сывороточного периостина между 3 группами пациентов со среднетяжелой, лёгкой БА и контрольной группой. Полученные данные отличались непараметрическим распределением. Для сравнения различий медиан концентраций в 3 независимых группах использовался критерий Краскела – Уоллеса. Сравнивалась среднетяжелая астма с Me1 5.32 нг/мл, лёгкая с Me – 3,59 нг/мл и группа контроля Me – 0,52 нг/мл. Различия значимы H = 34,1 df – 2, p = 0.00, (p = 0.05). Это доказывает возможность применимости у детей периостина, как маркера аллергического воспаления и достоверное повышение его у больных БА независимо от степени тяжести. Подобное свойство может использоваться в дифференциальной диагностике состояний, сопровождающихся затяжным кашлем, независимо от степени тяжести заболевания.

Отсутствие различий концентрации периостина в группах лёгкой и среднетяжелой астмы, вероятно, указывает неоднородность популяции больных с аллергической астмой. Разумеется, нет идеального маркера воспаления, наше понимание степени тяжести и оценка её по уровню симптомов не всегда адекватна уровню воспаления. Поэтому терапия с учётом активности воспаления обычно эффективнее, чем основанная на симптомах.

Нельзя утверждать, что больные с «трудной» в терапии астмой имеют причиной высокое эозинофильное воспаление. Дети с высоким уровнем Th2 – воспаления встречаются в одинаково часто в обеих группах. В группе эозинофильной «трудной» астмы терапия, основанная на увеличении дозы ГКС и добавлении омализумаба будет эффективна. Для групп детей с «низким» уровнем Th2 – воспаления частые симптомы БА могут быть связаны с другими причинами и требуют дополнительного диагностического поиска и пересмотра терапии. Вероятно, для пациентов с низким периостинем сыворотки необходим пересмотр терапии и подбор альтернативных препаратов, направленных, например, на нейтрофильное воспаление. Тем более нецелесообразны моноклональные антитела против IgE, ИЛ – 13, ИЛ – 5, несмотря на формальное наличие в диагнозе атопического заболевания.

Заключение. Ценность определения марке-

ров ИЛ – 13 заключается в дифференцированном подходе к терапии, что в конечном итоге скорее всего позволит повысить эффективность лечения и сохранить ресурсы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Asher M. I. The asthma epidemic - global and time trends of asthma in children / Akdis C. A. // Akdis C. A Agache I. (ed.) Global atlas of asthma. EAACI- 2013. P 7-9.
2. Xie M. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype / M. Xie, S. E. Wenzel // Chinese Medical Journal. – 2013. – Т. 126. – №. 1. – С. 166 – 174.
3. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside / S. J. Vijverberg [et al.] // Biologics. – 2013. – Т. 7. – С. 199 – 210.
4. Roles of periostin in respiratory disorders / K. Izuhara [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2016. – Т. 193. – №. 9. – С. 949 – 956.
5. Периостин – новый маркер tH2-фенотипа бронхиальной астмы / Масальский С.С. [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015 – Т.9 – №3(1). – С.137-139.

ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОАНТИТЕЛ К ПРОГЕСТЕРОНУ У ЖЕНЩИН С РАННЕЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Менжинская И.В., Ванько Л.В.

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва

CHARACTERISTICS OF AUTOANTIBODIES TO PROGESTERONE IN WOMEN WITH EARLY PREGNANCY LOSS

Menzhinskaya I.V., Vanko L.V.

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

В настоящее время большой научный интерес представляет исследование гиперчувствительности к прогестерону, ее ассоциации с продукцией антипрогестероновых антител и нарушениями репродуктивной функции у женщин [1, 2, 3]. Еще в первой половине XX века был введен термин «гормональная аллергия» и предложены кожные тесты для определения чувствительности к яичниковым гормонам у пациентов с эндокринной патологией. Нарушенные иммунные ответы на половые гормоны встре-

чаются более часто при воздействии избытка женских половых гормонов, например, во время беременности, менструального цикла, приема гормональных контрацептивов, или эстрогенов окружающей среды. Гиперчувствительность к прогестерону играет важную роль у женщин с предменструальным синдромом (ПМС) и связанными с ним кожными заболеваниями [1]. С помощью внутрикожных тестов с женскими половыми гормонами, проведенных во II фазу менструального цикла, гиперчувствительность к