

- азота в выдыхаемом воздухе и содержания витамина D в организме // Бюл. Физиол. И патол. Дыхания. 2016. Вып. 62. С. 35-39.
7. Приходько О.Б. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной системы и нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой во время беременности и их влияние на потомство: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2010. 44 с.
  8. Лучникова Т.А. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной системы и маркеры эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой во время беременности: автореф. дис. ... к-та. мед. наук. Хабаровск, 2017. 24с.
  9. Pereira-Santos M1, Bispo Pereira LL2, Santana de Oliveira D2. Obesity, asthma, and vitamin D deficiency in pregnancy: Cause or consequence? // J Allergy Clin Immunol. 2017. Nov 21.
  10. Mirzakhani, H., O'Connor, G., Bacharier, L.B., Zeiger, R.S., Schatz, M.X., Weiss, S.T. et al, Asthma control status in pregnancy, BMI, and maternal vitamin D levels. J Allergy Clin Immunol. September, 2017. P. 1453-1456
  11. Горемыкина, М.С., Космынина М.А., Купаев В.И. Влияние витамина D на генез бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // Известия Самарского научного центра РАН. 2014. №5-2. С.776-778.
  12. Купаев, В.И., Горемыкина М.С., Бронхиальная астма и витамин D: современный взгляд на проблему// Астма и аллергия. 2015. №4.- С.5-8.
  13. Holick, MF. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / MF. Holick, NC. Binkley, HA Bischoff-Ferrari et al. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2011. -v.96. - P.1911–1930.
  14. Захарова, И.Н. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: Результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013-2014 гг.) /И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик и др. // ВСП. 2014.- №6.- С.30-34.
  15. Sluyter JD, Camargo CA, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Khaw KT, Scragg R. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D on Lung Function: A Randomized Controlled Trial // Nutrients. 2017 Dec 13;9(12). pii: E1353.

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СЫВОРОТОЧНОГО ПЕРИОСТИНА – НОВОГО МАРКЕРА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БА У ДЕТЕЙ

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

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь.

### COMPLEX EVALUATION OF SERUM PERIOSTIN – NEW MARKER OF ALLERGIC INFLAMMATION AT UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA AT CHILDREN

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

Stavropol State Medical University.

**Ф**енотипическая классификация астмы предполагает ее деление на atopическую (аллергическую) и неаллергическую. Внутри каждого фенотипа есть более мелкие кластеры, разделенные по ключевым цитокинам, ответственным за воспаление. Практическая значимость подобного подхода, заключена в персонализированной терапии больного на основании выявления медиаторов и воздействия на них моноклональными антителами и выборе рации-

ональной противовоспалительной терапии. В настоящее время в России широко применяются антитела (АТ) к IgE – омализумаб, АТ к ИЛ5 – реслизумаб. Проходит 3 фаза клинических исследований перспективного моноклонального АТ к ИЛ13 – лебрикизумаба. Маркером ИЛ13 ассоциированного воспаления является сывороточный периостин (СП) – белок продуцируемый фибробластами, сигнальная и структурная роль которого обсуждается в литературе

последнее время [1,2]. В последние годы периостин рассматривается не только как структурный белок, участвующий в субэпителиальном фиброзе при воспалении, но открыты специфические рецепторы к периостину на поверхности клеток, что требует проверки состоятельности гипотезы о СП как маркере воспаления и ремоделирования бронха у детей [4]. Кроме того, существуют данные, что СП коррелирует с активностью воспаления и имеет значимость для прогноза обострений и течения астмы [3].

Цель работы: на основании оценки клинико – функциональных и иммунологических показателей выявить факторы риска, ухудшающие течение бронхиальной астмы, доказать значимость периостина, как системного биомаркера активности бронхиального Th2 – опосредованного воспаления и показать связь между его концентрацией и тяжестью течения астмы у детей школьного возраста.

Метод: одноцентровое поперечное исследование пациентов с неконтролируемой БА и группы контроля. Выполнено обследование пациентов в соответствии со стандартом при БА, дополнительно определен сывороточный периостин методом иммуноферментного анализа с помощью теста ELISA – Kit – for – Periostin – (POSTN) – E97339Hu производства Cloud – Clone corp. США, Хьюстон. Статистические данные обрабатывались в программе IBM SPSS 23. Применялась медиана и квартили Me [Q1; Q3], критерии Манна – Уитни (U), Краскела – Уолисса (H),  $r_s$  – корреляция по Спирмену, логистический регрессионный анализ.

Объект исследования: 104 ребенка от 6 до 17 лет со средним возрастом  $13,28 \pm 2,75$  лет. Группа пациентов с легкой БА составила 51 (49,0 %), со среднетяжелой – 24 (23,1%), контрольная группа без аллергической БА – 29 (27,9%) человек. Все дети с БА поступали с активными жалобами и имели неконтролируемое на момент осмотра течение.

Результаты: Уровень СП у пациентов с бронхиальной астмой имел достоверные различия по сравнению с детьми без аллергических заболеваний: при БА концентрация периостина была от 0,17 до 22,26, с Me = 3,93 (1,94; 7,87) нг/мл; в группе контроля – 0,1 до 4,54, Me = 0,63 (0,25; 1,20) нг/мл ( $U = 205,5$ ,  $Z = -5,23$ ,  $p = 0,001$ ).

Вероятно, отличия обусловлены повышенной активностью ИЛ13 ассоциированного воспаления у пациентов с астмой.

В группах, разделенных по степени тяжести прослеживается четкий тренд на увеличение содержания СП в крови: при легкой БА – 3,14 (1,80; 5,42) нг/мл, при среднетяжелой – 5,71 (3,52; 10,53) нг/мл (различия значимы при  $p = 0,03$ ). При сравнении медиан СП удалось установить, что в при легкой степени бронхиальной астмы периостин выше 3,93 нг/мл имели 39,2% пациентов, при среднетяжелой – 72% ( $p = 0,02$ ).

Примечательно, что в группах, разделенных по уровню контроля, измеренного с помощью теста АСТ25/АСТд, не получено достоверных различий в концентрации СП ( $p = 0,4$ ), что может быть связано с субъективным восприятием своего заболевания у подростков.

С целью объективизации жалоб при углубленном опросе было проанализировано количество обострений у детей за год. По количеству обострений в 2 группах пациентов с редкими и частыми обострениями уровень СП имел достоверные различия ( $U = 778,5$ ,  $Z = 2,42$ ,  $p = 0,016$ ). В группе с обострениями  $\leq 2$  /год – медиана сывороточного периостина равна 3,26 (1,79; 5,53) нг/мл, в группе с частыми обострениями (более 3 в год) наблюдались достоверно более высокие показатели 5,55 (3,31; 8,74) нг/мл. При проведении корреляционного анализа, выявлена слабая положительная связь между количеством обострений и уровнем периостина:  $r_s = 0,299$ ,  $p = 0,011$ . У детей с сезонными обострениями отмечено возрастание силы корреляционной связи:  $r_s = 0,351$ ,  $p = 0,014$  ( $n = 48$ ), у пациентов исключительно с пыльцевой сенсibilизацией корреляционная связь резко возрастала и составила  $r_s = 0,581$ ,  $p = 0,014$  ( $n = 17$ ). Данный феномен может быть связан с увеличением доли пациентов с высоким аллергическим Th2 ответом с преобладанием реакций немедленного типа при воздействии пыльцевого триггера. Вследствие чего кластер пациентов с пыльцевой сенсibilизацией представляется наиболее перспективным для дальнейших исследований.

Очевидно, что более тяжелое течение БА с частыми обострениями сочетается повышением уровня СП. Степень тяжести заболевания, определенная на основе комплексной оценки жалоб, объема терапии, функции внешнего ды-

хания, остается важным показателем, коррелирующим с концентрацией медиаторов воспаления.

Влияние других факторов на уровень периостина установлено с помощью непараметрического критерия U. Отсутствие достоверных различий в группах по полу, возрасту, сезонности и триггера (пыльца и вирусы) свидетельствует о стабильном патогенезе воспаления, который формируется на ранних этапах заболевания и сохраняется независимо от других факторов, что позволяет использовать СП у пациентов с аллергической астмой независимо от причины обострений.

Гипотеза о влиянии на процесс ремоделирования бронха в реальной практике может быть проверена с помощью анализа взаимного влияния концентрации СП и стажа заболевания. В группах легкой и среднетяжелой астмы, разделенных по длительности стажа с точкой отсечения 5 лет, не получено достоверных различий по уровню СП ( $p > 0,05$ ). Аналогичные отрицательные результаты показывает корреляционный и регрессионный анализы.

Связь с функцией внешнего дыхания у пациентов с БА представляется интересной, но сложно проверяемой, учитывая высокие спирометрические показатели у детей. Даже в период обострения значения  $ОФВ_1 < 80\%$  были только у 25 % пациентов. Показатель  $ОФВ_1/ФЖЕЛ (< 90\%)$  оказался более чувствительными и был снижен у 88,7% пациентов. В группах, разделенных по медиане СП, по показателю  $ОФВ_1$  достоверных различий не получено ( $\chi^2=31,1$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,077$ ). При анализе индекса Генслера распределение пациентов с СП выше медианы достоверно отличалось: в группе с  $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 90\%$  оказалось 4 ребенка (12,9%), в группе с обструктивным процессом – 27 детей (87,1%) ( $\chi^2=17,1$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,0001$ ). Мы предполагаем, что уровень воспаления связан с изменениями функции внешнего дыхания, и связь СП с этой функцией — это еще одно доказательство применимости маркера в клинической практике.

Предсказательная способность периостина сыворотки проверена методом логистической регрессии. Проверены модели с количеством обострений ( $\geq 3$  в год) и со среднетяжелым течением БА. Определение СП способно предсказать до

66,7% результатов модели «периостин – частые обострения» с отношением шансов (ОШ) 1,147 (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  $\approx 15\%$ . Причем для группы с редкими обострениями точность прогноза достигает 91,7%.

При предсказании среднетяжелой БА на долю периостина приходится до 20% изменчивости признака с возможностью предсказать до 74% правильных ответов ( $p=0,004$ ). Итогом регрессии может служить повышение шансов среднетяжелой БА на 23% при увеличении показателя сывороточного периостина (ОШ= 1,23, ДИ 95% 1,07 – 1,42).

**Заключение.** Появление сывороточного маркера аллергического воспаления – сывороточного периостина, открывает новые перспективы по объективизации информации и персонализации подхода к терапии. Выявление пула пациентов с ИЛ13- зависимым фенотипом (на основании определения сывороточного периостина), позволяет использовать его в качестве предиктора обострений и более тяжелого течения астмы. Изучение молекулярного уровня патогенеза БА позволяет более глубоко понять механизмы хронического воспаления у детей и доказывает общность патогенеза с аллергической астмой взрослых. Общий эндотип воспаления делает потенциально эффективным применение моноклональных антител, разрабатываемых для взрослых пациентов, при аллергической бронхиальной астме у детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Periostin in inflammation and allergy / Izuhara K. et al. // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2017. – Т. 74. – №. 23. – С. 4293 – 4303.
2. Обзор роли периостина – нового биологического маркера при бронхиальной астме/ Масальский С. С. и др. // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №. 6. – С. 5 – 8.
3. Serum periostin relates to type – 2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population – based cohort Swedish GA<sup>2</sup>LEN. / James A, et al. // Allergy. 2017;72:1753–1760. <https://doi.org/10.1111/all.13181>
4. O'Dwyer D. The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling/ O'Dwyer, D. N., Moore B. B. // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2017. – С. 1 – 10