

Н.В. Шахова¹, Е.М. Камалтынова², Т.С. Кашинская¹¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 3–6 лет с применением сывороточного периостина и суррогатных маркеров эозинофильного воспаления (эозинофилы крови и уровень общего IgE): одномоментное исследование

Контактная информация:

Шахова Наталья Викторовна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ, врач аллерголог-иммунолог

Адрес: 656043, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: +7 (385) 261-91-82, e-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

Статья поступила: 12.02.2019 г., принята к печати: 26.04.2019 г.

Диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей в возрасте до 6 лет сложна в связи с ограниченной возможностью исследования функции внешнего дыхания. В этих условиях актуален поиск диагностических маркеров БА, определение которых не потребует активного участия ребенка. **Цель исследования** — изучить диагностическую ценность сывороточного периостина в сравнении с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления (общим IgE и эозинофилами крови) для установления БА у детей дошкольного возраста. **Методы.** В одномоментное исследование включали детей в возрасте 3–6 лет с БА и здоровых сверстников. Определяли уровень сывороточного периостина (ELISA), общего IgE (хемилюминесцентным методом), число эозинофилов крови (на гематологическом анализаторе). Для изучения диагностической ценности показателей периферической крови использовали ROC-анализ. **Результаты.** У детей с БА ($n = 56$) в сравнении с группой здоровых ($n = 29$) отмечены более высокие уровни сывороточного периостина (медиана и квартили) — 5,7 (3,4; 8,0) и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл ($p < 0,001$), общего IgE — 180 (122; 622) и 55 (45; 87) МЕ/мл ($p < 0,001$), эозинофилов крови — 6,1 (3,8; 8,0) и 3,6% (2,7; 4,1) ($p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой (AUC) для сывороточного периостина составила 0,81 (95% ДИ 0,73–0,89), для общего IgE — 0,86 (95% ДИ 0,77–0,92), для эозинофилов крови — 0,77 (95% ДИ 0,67–0,86). Независимыми предикторами сывороточного периостина были общий IgE и количество обострений БА за прошедшие 12 мес > 2 ($R^2 = 0,527$). **Заключение.** Уровень сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с БА выше, чем у их здоровых сверстников. Диагностическая ценность сывороточного периостина при БА находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой для эозинофилов крови и уровня общего IgE.

Ключевые слова: сывороточный периостин, бронхиальная астма, диагностика, биомаркер, дети, дошкольный возраст, эозинофилы, общий IgE, специфические IgE.

(Для цитирования: Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. Диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 3–6 лет с применением сывороточного периостина и суррогатных маркеров эозинофильного воспаления (эозинофилы крови и уровень общего IgE): одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2019; 18 (2): 118–124. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2014)

ОБОСНОВАНИЕ

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 ограничением исследования функции внешнего дыхания [3]. В связи с этим диагноз БА у детей в дошкольном возрасте часто может быть установлен только на основании кли-

нико-анамнестических данных [3]. В этих условиях актуален поиск диагностических маркеров, детекция которых не потребует 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 преимущественно эпителиальными клетками, а также фибробластами и гладкомышечными клетками бронхов [5, 6]. Экспрессия периостина индуцируется Th2-опосредованными цитокинами (интерлейкинами 4, 13), непосредственно участвующими

щими 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 [8–10].

Диагностическая ценность периостина при БА у детей изучалась в единичных исследованиях. В частности, T. Inoue 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. N. El 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. Связь периостина с развитием БА у детей в возрасте до 6 лет остается неизученной.

Цель исследования — изучить диагностическую ценность сывороточного периостина в сравнении с сурrogатными маркерами эозинофильного воспаления (общим IgE и эозинофилами крови) для установления БА у детей дошкольного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование с формированием двух независимых выборок — детей с БА и здоровых сверстников.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в период с июля 2018 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).

Критерии соответствия

Выборку больных БА формировали из 356 детей в возрасте 3–6 лет с этим заболеванием, учтенных в регистре городского пульмонолога (Белова О. Ю., КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1»). На основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере, был произведен случайный отбор 60 детей. Родители/законные представители этих детей были приглашены по телефону принять участие в исследовании, из них 59 дали на это согласие. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра из 59 детей 56 были включены в исследование, 3 ребенка не включены в связи с наличием острой респираторной инфекции (см. критерии невключения). Десять детей (из 56) в 2015–2017 гг. участвовали в исследовании, посвященном изучению распространенности БА у детей 3–6 лет («Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: одномоментное исследование», принята к печати в журнал «Пульмонология», 2019).

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 3–6 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья) с указанием телефона контактных лиц. С ответственным исследователем связались родители/законные представители 31 ребенка. Во время визита после сбора анамнеза и осмотра было отобрано 29 детей,

Natalia V. Shakhova¹, Elena M. Kamaltynova², Tatyana S. Kashinskaya¹

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Diagnosis of Bronchial Asthma in Children 3–6 Years Old by Using Serum Periostin and Surrogate Markers of Eosinophilic Inflammation (Blood Eosinophils and Total IgE): a Cross-Sectional Study

Background. It is difficult to diagnose bronchial asthma (BA) in children under the age of 6 due to the limited ability to study respiratory function. Therefore, it is relevant to search for such diagnostic markers of BA that do not require the active participation of a child. **Objective.** Our aim was to assess the diagnostic value of serum periostin levels in comparison with surrogate markers of eosinophilic inflammation (total IgE and blood eosinophils) for the diagnosis of BA in preschool children. **Methods.** A cross-sectional study included children 3–6 years of age with BA and healthy peers. The levels of serum periostin (ELISA), total IgE (chemiluminescent method), blood eosinophils (counted on a hematological analyzer) were determined. To study the diagnostic value of peripheral blood parameters ROC-analysis was used. **Results.** Children with BA ($n = 56$) compared with the healthy group ($n = 29$) showed higher levels of serum periostin (median and quartile) — 5.7 (3.4, 8.0) and 2.7 (1, 7; 3.6) ng/ml ($p < 0.001$), total IgE — 180 (122; 622) and 55 (45; 87) IU/ml ($p < 0.001$), blood eosinophils — 6.1% (3.8; 8.0) and 3.6% (2.7; 4.1) ($p < 0.001$). The area under the ROC curve (AUC) for serum periostin was 0.81 (95% CI 0.73–0.89), for total IgE — 0.86 (95% CI 0.77–0.92), for blood eosinophils — 0.77 (95% CI 0.67–0.86). Independent predictors of serum periostin were total IgE and the number of exacerbations of BA over the past 12 months > 2 ($R^2 = 0.527$). **Conclusion.** The level of serum periostin in preschool children with BA is higher than in their healthy peers. The diagnostic value of serum periostin in BA is in the range from moderate to good and is comparable to that for the levels of blood eosinophils and total IgE.

Key words: serum periostin, bronchial asthma, diagnosis, biomarker, children, preschool age, eosinophils, total IgE, specific IgE.

(For citation: Shakhova Natalia V., Kamaltynova Elena M., Kashinskaya Tatyana S. Diagnosis of Bronchial Asthma in Children 3–6 Years Old by Using Serum Periostin and Surrogate Markers of Eosinophilic Inflammation (Blood Eosinophils and Total IgE): a Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (2): 118–124. doi: 10.15690/vsp.v18i2.2014)

соответствующих критериям включения, 2 ребенка не включены в связи с наличием острой респираторной инфекции.

Критерии включения:

- возраст 3–6 лет;
- дети с БА (основная группа);
- дети I и II групп здоровья (контрольная группа);
- подписанное информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии не включения (для детей с БА):

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

Диагностические критерии

Диагноз БА и степень тяжести подтверждали во время первого визита детей врачами-исследователями (Шахова Н.В., Кашинская Т.С.) с учетом рекомендаций GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018) [3]. Информацию о группе здоровья контрольной группы (здоровые дети) подтверждали на основании сведений истории развития ребенка (ф. 112/у).

Лабораторные исследования

Взятие крови из вены для определения уровня периостина, IgE и эозинофилов проводилось однократно в объеме 8 мл в 4 пробирки (1 мл — для общего анализа крови, 3 мл — для определения общего IgE, 3 мл — для определения специфических IgE, 1 мл — для определения периостина) в отделении аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Определение сывороточного периостина

Кровь после взятия в течение 2 ч выдерживали при комнатной температуре (18–25°C), далее образцы центрифугировали в течение 20 мин при 1000 об./мин. Полученную сыворотку хранили при -20°C в течение месяца. Определение уровня сывороточного периостина проводили в лаборатории поликлиники ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (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%.

Определение общего и специфических IgE

Кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об./мин. Полученную сыворотку хранили при 2–8°C в течение не более 2 ч и затем транспортировали в течение 20 мин при 2–8°C в вертикальном положении в офис лаборатории «Гемотест» (Барнаул) с последующей транспортировкой самолетом в течение суток в лабораторию «Гемотест» (Москва).

Уровень общего IgE определяли методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием реагентов Total IgE (Siemens, Германия) на анализаторе Immulite 2000/XPI (Siemens, Германия). Аналитическая чувствительность теста — 1,0 МЕ/мл. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций общего IgE — от 50 до 600 МЕ/мл: соглас-

но лабораторному регламенту, варьирует в пределах от 3,3 до 4,5% (межсерийный 5,1–6,7%).

Специфические IgE к 6 ингаляционным аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимopheевки, пыльца полыни) определяли методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) с использованием тест-систем этого же производителя. Сенсибилизацию к аллергену устанавливали при уровне специфических IgE в крови > 0,35 кЕ/л. Аналитическая чувствительность теста — 0,1 кЕ/л. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций специфических IgE — от 0,35 до 100 кЕ/л: варьирует в пределах от 4 до 5% (межсерийный — 4–9%).

Определение числа эозинофилов крови

Число эозинофилов (абсолютное и относительное) определяли в венозной крови на гематологическом анализаторе Mindray BS-5800 в лаборатории КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» (Барнаул).

Опрос родителей

Родители или законные представители детей, включенных в исследование, во время визита в отделение аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Клиническая детская больница № 7» перед взятием образцов крови у детей заполняли опросники, указывая возраст и пол ребенка, наличие врачом-верифицированного аллергического ринита, количество врачом-верифицированных обострений БА за прошедшие 12 мес.

Для оценки контроля над симптомами БА применяли опросник TRAC (Test for Respiratory and Asthma Control in Kids) [13]. Опросник содержит 5 вопросов, ответ на каждый из которых оценивается в диапазоне от 0 до 20 баллов. Сумма баллов всех ответов < 80 свидетельствует о неконтролируемом течении БА. Родители заполняли опросник в присутствии врача-исследователя.

Статистические методы

Размер выборки предварительно не определяли.

Анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ SAS statistical software, версия 9.4 (SAS Institute Inc., США). Проверка нормальности распределения значений количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка (при $p > 0,05$ распределение считали нормальным). Все изученные количественные показатели, кроме переменной «возраст», имели асимметричное распределение ряда значений. В этой связи описание количественных признаков выполнено с указанием медианы (25; 75-й процентиля), описание возраста — с указанием среднего арифметического и стандартного отклонения.

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. Считали, что значения коэффициента $\leq 0,3$ указывают на наличие слабой связи, 0,4–0,69 — на связь умеренной силы, $\geq 0,7$ — на сильную связь [14]. Для выявления независимых пре-

дикторов уровня сывороточного периостина использовали многофакторный линейный регрессионный анализ (IBM SPSS Statistics, версия 23.0, США). Описание результатов регрессионного анализа для каждой переменной выполнено с указанием нестандартизованного коэффициента β , стандартной ошибки и p -значения, для модели в целом — с указанием коэффициента множественной детерминации (R^2), а также его скорректированного значения (adjusted R square), которое указывает, какая доля вариальности зависимой переменной (в нашем случае это сывороточный периостин) может быть объяснена полученной моделью, если бы она была построена на данных из всей популяции, из которой была извлечена выборка. Скорректированный R^2 обычно меньше нескорректированного, что указывает на потерю предсказательной способности модели, когда она используется для всей популяции, а не для выборки). При проведении анализа применяли метод одновременного ввода всех анализируемых независимых переменных. Определение независимых предикторов осуществляли путем пошагового исключения из модели переменных, статистически не связанных с уровнем сывороточного периостина (при $p > 0,05$). Сравнение диагностической ценности сывороточного периостина, эозинофилов крови и общего IgE при БА выполнено с применением ROC-анализа. Для каждой переменной рассчитывали пороговое значение (cut-off value), характеризующееся оптимальным (максимальным для данной точки) соотношением значений чувствительности и специфичности, а также значение площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) и 95% доверительный интервал (ДИ). AUC в диапазоне 0,5–0,6 считали критерием неудовлетворительной информативности исследуемого показателя, 0,6–0,7 — плохой, 0,7–0,8 — средней, 0,8–0,9 — хорошей, 0,9–1,0 — отличной информативности показателя [15]. Сравнение AUC для целевых показателей исследования проводилось попарно с помощью z-теста. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Этическая экспертиза

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В исследовании приняли участие 56 детей с БА и 29 здоровых сверстников (контрольная группа) в возрасте 3–6 лет. Группы детей были сопоставимы по полу (мальчиков 57 и 59%; $p = 0,89$) и возрасту ($4,2 \pm 0,9$

Таблица 1. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой ($n = 56$)

Table 1. Characteristics of patients with bronchial asthma ($n = 56$)

Показатели	Значения
Аллергический ринит, абс. (%)	27 (48)
Степень тяжести БА, абс. (%)	
• легкая*	23 (41)
• среднетяжелая	31 (55)
• тяжелая	2 (3)
Контроль БА**, абс. (%)	
• контролируемая	38 (67)
• неконтролируемая	18 (32)
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам, абс. (%)	33 (58)
• <i>D. pteronyssinus</i>	21 (37)
• перхоть кошки	20 (35)
• перхоть собаки	8 (14)
• пыльца березы	20 (35)
• пыльца тимopheевки	4 (7)
• пыльца полыни	10 (17)
Противоастматическая терапия, абс. (%)	
• ИГКС	15 (26)
• АЛР	10 (17)
• ИГКС/ДДБА	8 (14)
• ИГКС+АЛР	10 (17)
• ИГКС/ДДБА+АЛР	2 (3)
Обострений БА за прошедшие 12 мес > 2, абс. (%)	19 (33)

Примечание. * — дети с интермиттирующим или персистирующим течением заболевания; ** — оценивали с помощью опросника TRAC. БА — бронхиальная астма, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ДДБА — длительнодействующие β -агонисты, ИГКС/ДДБА — комбинированный препарат.
Note. * — children with intermittent or persistent disease; ** — evaluated using the TRAC questionnaire. БА — bronchial asthma, ИГКС — inhaled glucocorticosteroids, АЛР — leukotriene receptor antagonists, ДДБА — long-acting β -agonists, ИГКС/ДДБА — combination drug.

и $4,5 \pm 1,0$ года соответственно; $p = 0,92$). Большинство детей с БА имели легкое и среднетяжелое, а также контролируемое течение заболевания (табл. 1). Около половины участников имели аллергический ринит и были сенсибилизированы к ингаляционным аллергенам, более 1/3 — сенсибилизированы к клещу домашней пыли *D. pteronyssinus*, перхоти кошки и пыльце березы.

Основной результат исследования

У детей с БА были зафиксированы более высокие, чем у здоровых лиц, уровни сывороточного периостина, общего IgE и эозинофилов крови (табл. 2). При прове-

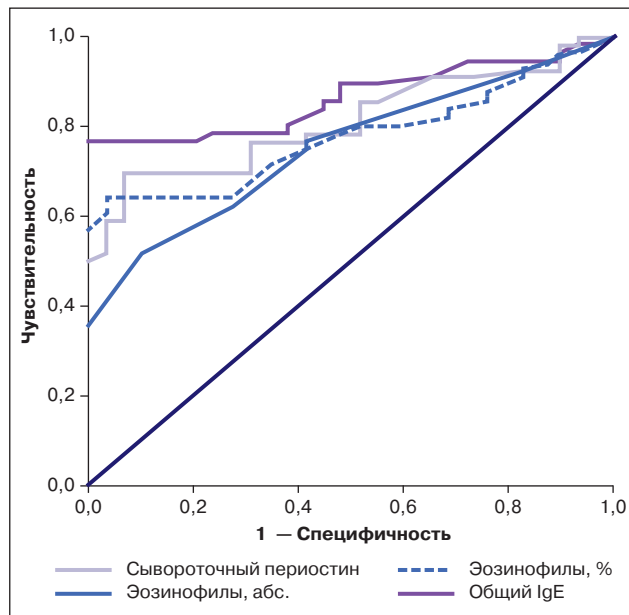
Таблица 2. Уровень сывороточного периостина, общего IgE и число эозинофилов крови у больных бронхиальной астмой и здоровых детей

Table 2. Serum periostin, total IgE and blood eosinophil levels in patients with bronchial asthma and healthy children

Показатели	Дети с БА ($n = 56$)	Здоровые дети ($n = 29$)	p
Сывороточный периостин, нг/мл	5,7 (3,4; 8,0)	2,7 (1,7; 3,6)	0,001
Общий IgE, МЕ/мл	180 (122; 622)	55 (45; 87)	0,001
Эозинофилы крови, кл/мкл	500 (292; 600)	200 (210; 400)	0,001
Эозинофилы крови, %	6,1 (3,8; 8,0)	3,6 (2,7; 4,1)	0,001

Примечание. Сравнение выполнено с использованием критерия Ван дер Вардена. БА — бронхиальная астма.
Note. The comparison is made using the van der Waerden test. БА — bronchial asthma.

Рис. Диагностическая ценность сывороточного периостина, общего IgE и числа эозинофилов крови: результаты ROC-анализа
Fig. The diagnostic value of serum periostin, total IgE and blood eosinophil levels: the results of ROC analysis



Примечание. Диагональная линия (AUC = 0,5) указывает на отсутствие диагностической ценности.
Note. A diagonal line (AUC = 0.5) indicates a lack of diagnostic value.

дении ROC-анализа AUC для сывороточного периостина составила 0,81 (95% ДИ 0,72–0,89), для общего IgE — 0,86 (95% ДИ 0,77–0,92), для абсолютного и относительного числа эозинофилов крови — 0,75 (95% ДИ 0,65–0,84) и 0,77 (95% ДИ 0,67–0,86) соответственно (рис.). При парном сравнении значений AUC для сывороточного периостина и абсолютного числа эозинофилов крови (z -критерий = 1,05; $p = 0,294$), сывороточного периостина и относительного числа эозинофилов крови (z -критерий = 0,62; $p = 0,535$), сывороточного периостина и общего IgE (z -критерий = 1,17; $p = 0,241$) статистически значимых различий не выявлено. Пороговое значение для сывороточного периостина было равно 4,4 нг/мл (чувствительность 70%, специфичность 93%), для общего IgE — 117 МЕ/мл (77 и 100%); для абсолютного числа эозинофилов крови — 400 кл/мкл (52 и 82%), для относительного числа эозинофилов крови — 4,6% (64 и 97%).

Дополнительные результаты исследования

Анализ связи значений концентрации сывороточного периостина с уровнем суррогатных маркеров эозинофильного воспаления у детей с БА показал сильную корреляцию с уровнем общего IgE ($r_s = 0,73$; $p < 0,001$) и корреляцию умеренной силы — с абсолютным ($r_s = 0,35$; $p = 0,007$) и относительным числом эозинофилов крови ($r_s = 0,32$; $p = 0,016$). Кроме того, установлена корреляция умеренной силы уровня сывороточного периостина

Таблица 3. Предикторы уровня сывороточного периостина у детей с бронхиальной астмой ($n = 56$) по данным многофакторного линейного регрессионного анализа

Table 3. Predictors of serum periostin level in children with bronchial asthma ($n = 56$) according to multivariate linear regression analysis

Показатель	Коэффициент β	Стандартная ошибка	p
Возраст	0,200	0,329	0,547
Мужской пол	-0,725	0,799	0,370
Общий IgE	0,005	0,001	0,001
Абсолютное число эозинофилов	-2,891	2,164	0,190
Относительное число эозинофилов	0,201	0,263	0,450
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам ¹	-0,851	2,025	0,677
Сенсибилизация к <i>D. pteronyssinus</i>	-0,232	1,074	0,830
Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам ²	0,935	1,416	0,513
Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам ³	-1,434	0,994	0,158
Контроль над симптомами БА ⁴	0,778	0,214	0,526
Обострений БА за прошедшие 12 мес > 2	2,542	0,743	0,001
Терапия ИГКС	0,452	0,882	0,611
Терапия АЛР	0,455	1,031	0,661
Терапия ИГКС/ДДБА	2,707	1,571	0,093
Терапия ИГКС+АЛР	-0,555	1,039	0,596

Примечание. ¹ — обнаружение специфических IgE хотя бы к одному из 6 ингаляционных аллергенов; ² — перхоть кошки, собаки; ³ — пыльца березы, тимopheвкки, полыни; ⁴ — контроль над симптомами БА оценивали с помощью опросника TRAC. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, АЛР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ДДБА — длительнодействующие β -агонисты, ИГКС/ДДБА — комбинированный препарат. Коэффициент множественной детерминации (R^2) для модели, учитывавшей все переменные, равен 0,630 (скорректированный $R^2 = 0,503$), учитывающей только независимые предикторы концентрации сывороточного периостина (при $p < 0,05$) — 0,527 (скорректированный $R^2 = 0,509$).

Note. ¹ — detection of specific IgE to at least one of the 6 inhalation allergens; ² — cat, dog dander; ³ — birch, timothy, wormwood pollen; ⁴ — control of bronchial asthma symptoms was assessed using the TRAC questionnaire. ИГКС — inhaled glucocorticosteroids, АЛР — leukotriene receptor antagonist, ДДБА — long-acting β -agonists, ИГКС/ДДБА — combination drug. The coefficient of multiple determination (R^2) for the model that takes into account all variables is equal to 0.630 (adjusted $R^2 = 0.503$), taking into account only independent predictors of serum periostin concentration (at $p < 0.05$) — 0.527 (adjusted $R^2 = 0.509$).

с количеством обострений БА ($r_s = 0,53$; $p < 0,001$). При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа установлено, что независимыми предикторами уровня сывороточного периостина являются уровень общего IgE и число обострений БА за прошедшие 12 мес > 2 (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Уровень сывороточного периостина выше у пациентов с БА по сравнению со здоровыми детьми. По данным ROC-анализа, диагностическая ценность сывороточного периостина при БА у детей находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой общего IgE и эозинофилов крови. Сывороточный периостин коррелирует с сурrogатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей — эозинофилами крови и уровнем общего IgE.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, большая часть детей в нашем исследовании получала противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, что, согласно литературным данным, снижает уровень сывороточного периостина [16]. Во-вторых, 48% детей имели коморбидное заболевание — аллергический ринит. Опубликованные данные о влиянии аллергического ринита на уровень сывороточного периостина противоречивы. Согласно исследованию D. Kim и соавт. [17], уровень сывороточного периостина у детей с аллергическим ринитом сопоставим с таковым у здоровых детей. В то же время H. Kimura и соавт. [18] выявили положительную ассоциацию уровня сывороточного периостина с аллергическим ринитом у пациентов с БА. Таким образом, не исключено, что полученный нами уровень сывороточного периостина у детей с БА завышен по причине сопутствующего аллергического ринита. В-третьих, мы не оценивали влияние степени тяжести и длительности заболевания на уровень сывороточного периостина, тогда как уровень сывороточного периостина, по некоторым данным, положительно коррелирует с тяжестью течения БА у детей [12].

Интерпретация результатов исследования

Нами установлено повышение уровня сывороточного периостина при БА у детей дошкольного возраста по сравнению со здоровыми лицами. Подобные результаты получены на примере взрослых пациентов с БА [19–21] и детей старшего возраста [11, 22, 23]. J. Lopez-Guisa и соавт. [24] установили повышение экспрессии периостина в клетках бронхов у детей с БА по сравнению со здоровыми сверстниками.

Согласно данным ROC-анализа, диагностическая ценность сывороточного периостина при установлении БА у детей находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой у эозинофилов крови и общего IgE. Ранее средняя диагностическая ценность сывороточного периостина (AUC 0,70) была показана для детей 6–16 лет [11], плохая — для взрослых с БА (AUC 0,65) [8]. Согласно результатам нашего исследования, уровень сывороточного периостина коррелирует с сурrogатными маркерами эозинофильного воспа-

ления дыхательных путей — числом эозинофилов крови и уровнем общего IgE, что также согласуется с ранее опубликованными данными. Уровень сывороточного периостина коррелирует у взрослых пациентов с маркером эозинофильного воспаления — эозинофилами крови [8], эозинофилами мокроты [24–26]. T. Ipoie и соавт. [11] при обследовании детей с БА выявили слабую корреляцию уровня сывороточного периостина с эозинофилами крови ($r_s = 0,28$; $p = 0,036$) и уровнем общего IgE ($r_s = 0,30$; $p = 0,025$). По нашим данным, уровень сывороточного периостина коррелирует не только с лабораторными показателями, но и с количеством обострений БА. Подобные результаты получены С. Масальским и соавт. [23] при обследовании детей с БА в возрасте 6–17 лет. Не установлено ассоциации уровня сывороточного периостина с контролем симптомов БА, что согласуется с результатами исследования M. Haberna и соавт. [27] и J. Konradsen и соавт. [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень сывороточного периостина у детей с БА в возрасте 3–6 лет выше, чем у их здоровых сверстников. По данным ROC-анализа, диагностическая ценность сывороточного периостина при БА у детей находится в диапазоне от средней до хорошей и сопоставима с таковой эозинофилов крови и общего IgE. Уровень сывороточного периостина коррелирует с сурrogатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей — эозинофилами периферической крови и уровнем общего IgE.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

FINANCING SOURCE

The study was funded with a grant from the Rector of the Altai State Medical University (Order «№ 88-ПК» dated February 12, 2018).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает признательность и благодарит к.т.н. В.П. Леонова и сотрудников центра «Биостатистика» за проведение статистического анализа данных, а также городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1» О.Ю. Белову за помощь в проведении исследования.

ORCID

Н. В. Шахова

<http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

Е. М. Камалтынова

<http://orcid.org/0000-0002-2234-5355>

Т. С. Кашинская

<http://orcid.org/0000-0001-8184-9230>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akids CA, Agache I. Global atlas of asthma. Zurich, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. pp. 7–9.
2. Соколова Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 72–77. [Sokolova LV. Diagnosticheskie oshibki pri bronhial'noj astme u detej. *Pul'monologiya*. 2002;(1):72–77. (In Russ).]
3. Global Initiative for Asthma [updated 2018]. Global strategy for asthma management and prevention. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>.
4. 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.
5. 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;107:14170–14175. doi: 10.1073/pnas.1009426107.
6. 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.
7. 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.
8. 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. *J Asthma*. 2018;12:1–8. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855.
9. 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.
10. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy*. 2015;70(5):540–546. doi: 10.1111/all.12580.
11. 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.
12. 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.
13. Российское респираторное общество. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». / Под ред. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосовой, Е.Г. Кондюриной и др. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Оригинал-макет; 2017. — 160 с. [Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. *Natsional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika»*. Ed by NA Geppe, NG Kolosova, EG Kondyurina i dr. 5th ed. revised and updated. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ).]
14. Медицинская статистика. Сайт для аспирантов и молодых ученых, врачей-специалистов и организаторов, студентов и преподавателей [интернет]. [Meditsinskaya statistika. Sajt dlya aspirantov i molodykh uchenykh, vrachej-spetsialistov i organizatorov, studentov i prepodavatelej (internet). (In Russ).] Доступно по: <http://medstatistic.ru/theory/spirmen.html>. Ссылка активна на 22.04.2019.
15. Using the receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze a classification model: A final note of historical interest. Department of Mathematics, University of Utah. Department of Mathematics, University of Utah [Retrieved May 25]. 2017.
16. Solanki B, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild-moderate asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179.
17. Kim DY, Kim JH, Lee KH, et al. Serum periostin level is not associated with allergic rhinitis or allergic sensitization in Korean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;93:24–29. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.12.013.
18. Kimura H, Konno S, Makita H, et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int*. 2018;67(3):357–363. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.006.
19. 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.
20. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management. *Allergol Int*. 2014;63(2):153–160. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0678.
21. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int*. 2015;64(2):175–180. doi: 10.1016/j.alit.2014.07.003.
22. 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.
23. 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. — № S1–2. — С. 55–57. [Masal'skij SS, Kalmykova AS, Uhanova OP. Complex evaluation of serumperiostin — new marker of allergic inflammation at uncontrolled bronchial asthma atchildren. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2018;15(S1–2):55–57. (In Russ).]
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Habernau Mena A, Del Pozo Abejon V, Rodriguez Vidigal FF, Bobadilla Gonzalez 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.
28. 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):772–779. doi: 10.1111/pai.12457.