

Роль периостина как воспалительного маркера при бронхиальной астме у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

УДК 616.248-053.2-008.9:577.122

Дата поступления: 11.03.2024

Дата принятия: 15.04.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Белых Н. А., Пизнюр И. В., Никифоров А. А., Никифорова Л. В.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия

Белых Наталья Анатольевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, e-mail: nbelyh68@mail.ru.

Пизнюр Инна Владимировна — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0002-9267-439X, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Никифоров Александр Алексеевич — к. м. н., доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0001-9742-4528, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Никифорова Лариса Владимировна — старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0001-6296-9034, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Аннотация

Актуальность. Белок внеклеточного матрикса периостин, экспрессируемый в ряде тканей организма, рассматривается в качестве маркера воспаления Т-клеток 2-го типа и контроля БА.

Цель. Изучить взаимосвязь концентрации периостина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы и показателей функции внешнего дыхания у детей.

Материалы и методы. Проведено поперечное (одномоментное) исследование, куда были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12 \pm 3,2$ года), которые были разделены на 2 группы: 1-я — дети с бронхиальной астмой ($n = 40$); 2-я — группа сравнения ($n = 40$). Концентрацию периостина в сыворотке крови определяли методом ИФА. Спирографическое исследование проводилось на компьютерном спирометре Spirolab 1, MIR (Италия).

Результаты. Медиана (Me) периостина в 1-й группе была в пределах нормы (730,2 нг/мл), но статистически значимо превышала показатель 2-й группы (539,7 нг/мл, $p < 0,05$) и не зависела от возраста, длительности и степени тяжести БА, антропометрических показателей обследованных. Уровень периостина в сыворотке крови значимо коррелировал с частотой обострений заболевания в течение года ($r = 0,74$, $p = 0,000$), со статусом контроля астмы ($r = 0,32$, $p = 0,04$). Выявлена умеренная корреляция между уровнем периостина и $ОФВ_1$ ($r = -0,34$; $p = 0,03$).

Заключение. У детей с БА медиана периостина в сыворотке крови возрастала пропорционально степени тяжести БА, контроля заболевания и частоты обострения заболевания.

Ключевые слова: периостин, бронхиальная астма, дети, спирометрия

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Белых Н.А., Пизнюр И.В., Никифоров А.А., Никифорова Л.В. Роль периостина как воспалительного маркера при бронхиальной астме у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 3: 54–64. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

Для корреспонденции:

Пизнюр Инна Владимировна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова».

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия.

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

For correspondence:

Inna Vladimirovna Pishnur, Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University.

Address: 390026, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9, Russia.

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

The role of periostin as an inflammatory marker in bronchial asthma in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

Date of receipt: 11.03.2024

Date of acceptance: 15.04.2024

Date of publication: 30.09.2024

Natalia A. Belykh, Inna V. Pisnyur, Aleksandr A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova

Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9, Russia

Natalia Anatolyevna Belykh — Dr. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University. ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, e-mail: nbelyh68@mail.ru.

Inna Vladimirovna Pisnyur — Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-9267-439X, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Alexander Alekseevich Nikiforov — Cand. Sci., Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-9742-4528, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Larisa Vladimirovna Nikiforova — Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-6296-9034, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Abstract

Introduction. The extracellular matrix protein periostin, expressed in a number of body tissues, is considered as a marker of type 2 T cell inflammation and of asthma control.

Objective. To study the relationship the serum periostin concentration in blood serum depending on the severity of asthma and indicators of respiratory function in children.

Materials and methods. The cross-sectional (simultaneous) study included 80 children aged 6 to 17 years (average age 12 ± 3.2), who were divided into 2 groups: 1st — children with asthma ($n = 40$); 2nd — comparison group ($n = 40$). The concentration of periostin in the blood serum was determined by the ELISA method. The spirographic study was performed on a computer spirometer Spirolab 1, MIR (Italy).

Results. The Me of periostin in group 1 was within the normal range (730.2 ng/ml), but statistically significantly exceeded the indicator of group 2 (539.7 ng/ml, $p < 0.05$) and did not depend on the age, duration and severity of asthma, anthropometric parameters of the examined. The level of periostin in the blood serum significantly correlated with the frequency of exacerbations of the disease during the year ($r = 0.74$, $p = 0.000$), with the status of asthma control ($r = 0.32$, $p = 0.04$). A moderate correlation was found between the level of periostin and FEV₁ ($r = -0.34$; $p = 0.03$).

Conclusions. In children with asthma, the median periostin in the blood serum increased in proportion to the severity of asthma, disease control and the frequency of exacerbation of the disease.

Keywords: periostin, bronchial asthma, children, spirometry

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

For citation: Belykh N.A., Pisnyur I.V., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V. The role of periostin as an inflammatory marker in bronchial asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 3: 54–64. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

ВВЕДЕНИЕ

БА продолжает оставаться наиболее распространенным хроническим заболеванием дыхательных путей в мире [1]. В настоящее время существует необходимость в поиске новых биомаркеров, которые помогут различать и классифицировать различные фенотипы астмы, прогнозировать клиническое течение заболевания и ответ на медикаментозное лечение [2].

Открытие биомаркеров, связанных с основным воспалением дыхательных путей, является активной областью исследований у взрослых и детей. В последние годы опубликованы исследования о роли периостина в патогенезе БА, и он рассматривается в качестве маркера T2-воспаления

(в основе которого лежит иммунный ответ 2-го типа) [3-5].

Периостин впервые был открыт Takeshita S. в 1993 году из клеточной линии остеобластных клеток мыши и первоначально был известен как остеобласт-специфический фактор-2. В последующем был переименован в периостин (1999 г.) из-за его предпочтительной экспрессии в надкостнице и периодонтальной связке у взрослых мышей [6]. В 2006 году впервые было сообщено об ассоциации периостина с аллергическими заболеваниями [7]. В 2009 году Woodruff P. G. et al. показали, что экспрессия периостина связана с воспалением 2-го типа при БА. Авторы указали, что периостин наблюдался в утолщенной базальной мембране брон-

хов, а также в сыворотке крови больных БА с эозинофильным воспалением дыхательных путей [8].

На сегодняшний день известно, что белок периостина кодируется геном остеобласт-специфического фактора-2, который является официальным названием периостина. У людей этот ген также известен как POSTN, PN, OSF-2 и PDLPOSTN (идентификатор гена: 10631). Ген периостина человека расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q13.3) с 24 экзонами [9]. Периостин представляет собой белок с молекулярной массой 90 кДа. Он принадлежит к семейству фасциклинов вместе с белком, индуцированным трансформирующим фактором роста β (TGF- β), который демонстрирует 48%-ную гомологию с периостинном [10]. Периостин способен индуцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты и усиливать фиброз за счет связывания с другими белками внеклеточного матрикса, такими как коллаген типа I, фибронектин и тенасцин С, за счет индукции фибриллогенеза коллагена и перекрестного связывания. Периостин может влиять на ремоделирование эпителия, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором клетки респираторного эпителия в процессе развития фиброза постепенно трансформируются в мезенхимальные клетки. Базальная секреция периостина эпителиальными клетками может изменить основной матрикс, модифицируя отложение и сшивание коллагеновых фибрилл. Периостин также может индуцировать активацию сигнального пути TGF- β и увеличивать отложение коллагена, тем самым способствуя ремоделированию дыхательных путей и потенциально изменяя их биомеханические свойства [11, 12].

Уровень периостина повышается при многих патологических состояниях в крови, моче, мокроте, в выдыхаемом воздухе и в слезах. Это говорит о том, что периостин легко перемещается или секретируется из воспаленных участков в различные жидкости организма, хотя точный механизм движения или секреции все еще требует уточнения [13]. На уровень периостина в сыворотке крови влияют многие факторы, в том числе индекс массы тела, возраст, активный рост костей и др. [2, 14].

Fujitani H. et al. (2019) при исследовании возрастных изменений периостина в сыворотке у пациентов с аллергией и здоровых детей выявил, что концентрация сывороточного периостина

была наивысшей у младенцев, снижаясь к 7 годам, а затем вновь повышалась к 15 годам за счет возрастных изменений, обусловленных активностью костного метаболизма. Базальные уровни сывороточного периостина в детском и подростковом возрасте превышают 100 нг/мл; после прекращения роста костей концентрация сывороточного периостина снижается до ~50 нг/мл. Авторы отмечали, что здоровые дети демонстрировали более высокие уровни периостина в сыворотке, чем дети с аллергическими заболеваниями, в возрасте до 5 лет, с последующим снижением. Этот факт подтверждает мнение, что вклад аллергических состояний в уровень периостина в сыворотке крови невозможно оценить у детей в возрасте до 5 лет, но у детей более старшего возраста его можно исследовать в качестве биомаркера аллергического воспаления [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить концентрацию периостина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы и показателей функции внешнего дыхания у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В одномоментное, одноцентровое рандомизированное исследование были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — $12 \pm 3,2$ года), постоянно проживающих в г. Рязани. Дети были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 детей с БА. Средний возраст детей составил — $12,0 \pm 2,8$ года; из них 15 девочек (37,5%), 25 мальчиков (62,5%). Легкую степень БА имели 17 детей (42,5%), среднюю степень тяжести БА 23 ребенка (57,5%).

Группу сравнения (2-ю группу) составили 40 детей: средний возраст — $11,9 \pm 3,3$ года; из них 14 девочек (35,0%), 26 мальчиков (65,0%) ($p > 0,05$).

План исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол от 09.03.2021 г.). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

Базами для проведения исследования была ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 3» (главный врач — Бурдукова А. О.), Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (заведующий лабораторией — к. м. н., доцент Никифоров А. А.).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз «бронхиальная астма» в течение не менее 1 года, верифицированный согласно GINA 2022 [17] и Федеральным клиническим рекомендациям [1]; возраст пациентов от 6 до 17 лет; получение информированного согласия родителей и пациентов на исследование.

Критерии исключения: наличие у обследуемых злокачественных новообразований, острого заболевания или обострения других хронических заболеваний, эндокринной или генетической патологии, оперативное вмешательство в течение последних 4 недель.

Сывороточную концентрацию периостина определяли методом ИФА с использованием набора ELISA Kit for Periostin, (Cloud-Clone Corp., США) в ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России с дальнейшим расчетом медианы и межквартильного размаха (Me; 25–75%). Нормы периостина в образцах сыворотки/плазмы человека в 500-кратном разведении: 132,4–859,6 нг/мл [18].

Антропометрические измерения осуществляли в ходе проведения медицинского осмотра. Массу тела измеряли в килограммах с точностью до 0,1 кг с помощью портативных электронных (цифровых) весов и корректировали с учетом одежды. Рост детей измеряли в сантиметрах с помощью медицинского ростомера в положении стоя с точностью до 0,1 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: m/h^2 , где m – масса тела (кг), h – рост (м). Оценку физического развития детей проводили с использованием программы WHO AnthroPlus (2009). Рассчитывали показатели: отношение массы тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score, WAZ), ИМТ к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ полученные значения Z-scores интерпретировали по следующим критериям: недостаточность питания – при $< -2SDS$, пониженное питание от -2 до $-1SDS$, норма – от -1 до $+1SDS$, избыточная масса тела – при SDS от $+1$ до $+2$, ожирение – при $SDS > +2$ [19]. По данным антропометрии все дети были разделены на 2 подгруппы. В 1-й группе детей с БА нормальную массу тела (МТ) имели 28 детей (70,0%), избыточную МТ 12 детей (30,0%). Во 2-й группе было 33 ребенка (82,5%) с нормальной МТ и 7 детей с избыточной массой тела (17,5%). Детей с ожирением в обследованных группах не выявлено.

Для оценки контроля БА было проведено анкетирование с помощью опросников: тест по кон-

тролю над астмой (с-АСТ, Children Asthma Control Test), адаптированный для детей в возрасте 4–11 лет (16 детей) и тест по контролю над астмой АСТ (Asthma Control Test) для детей в возрасте 12 лет и старше (24 ребенка). Степень контроля заболевания оценивали по результатам тестов: для АСТ 25 баллов и более – полный контроль БА, 20–24 балла – недостаточный контроль и менее 20 баллов – неконтролируемая БА. Для теста с-АСТ 20 баллов и более соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно [1]. Результаты анкетирования показали, что контролируемую БА имели 31 ребенок (77,5%), частично контролируемую – 7 детей (17,5%), неконтролируемую – 2 пациента (5,0%).

Среди обследованных детей не было обострений БА – у 15 детей (37,5%), 1 обострение БА – у 10 детей (25,0%), 2 обострения – у 6 детей (15,0%), 3 и более обострений – у 9 детей (22,5%).

Спирографическое исследование проводилось на компьютерном спирометре Spirolab 1, MIR (Италия). Проводили оценку следующих параметров: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких выдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), максимальную объемную скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ ($МОС_{25}$), максимальную объемную скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$), максимальную объемную скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$), соотношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ (индекс Тиффно), соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Генслера). Оценка результатов проводилась в соответствии с действующим руководством по проведению спирометрии [20].

Статистическая обработка данных производилась при помощи стандартного пакета программ MS Excel 2016 и Statistica 6.0. Для анализа нормальности распределения признаков использовались критерии Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 процентиля). Категориальные переменные определялись в процентах (%). Оценка межгрупповых различий осуществлялась с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни (U-test) и Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Для определения силы и направления корреляционной связи между двумя признаками

Таблица 1. Медиана концентрации периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от длительности заболевания и степени тяжести (нг/мл) (таблица автора)

Table 1. Median concentration periostin in blood serum in children with asthma, depending on the duration of the disease and severity (ng/ml) (author's table)

Длительность заболевания БА	Легкая степень БА Me [25%; 75%] n=17	Средняя степень БА Me [25%; 75%] n=23	p
1–3 года (n=13)	267,0 [244,5; 292,5]	587,5 [357,2; 1122,2]	> 0,05
4–6 лет (n=15)	455,5 [277,5; 687,8]	617,0 [250,5; 1167,8]	
7–13 лет (n=12)	375,7 [307,75; 882,25]	505,0 [375,5; 622,7]	

использовали метод ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана концентрации периостина в группе детей, страдающих БА, статистически значимо превышала показатель контрольной группы – 730,0 нг/мл [390,8; 1109,7] против 536,7 нг/мл [452,0; 666,2] во 2-й группе соответственно ($p = 0,044$).

В 1-й группе детей показатель не зависел от длительности заболевания, но при средней степени тяжести БА он был в 2 раза выше, однако статистически значимых отличий не установлено (табл. 1).

Среди детей с БА не выявлено гендерных отличий: у девочек Me содержания периостина составляла 954,0 [414,25; 1115,0] нг/мл против 760,0 [418,25; 1356,62] нг/мл ($p = 0,72$) у девочек группы сравнения, у мальчиков – 406,0 [261,0; 751,0] нг/мл против 614,0 [486,87; 923,12] нг/мл ($p = 0,017$) соответственно. Не было выявлено

значимой корреляции между уровнем периостина и возрастом пациентов как в группе с БА, так и в группе сравнения.

Уровень периостина был значительно выше у детей с 3 и более обострениями БА в год: Me = 1283,0 [1140,0; 1490,0] нг/мл ($p = 0,0001$). В группе детей без обострений в течение года Me периостина составила 318,0 [262,5; 469,25], с 1 обострением БА – 469,3 [253,5; 723,0] нг/мл, с 2 обострениями БА – 546,2 [333,25; 686,5] нг/мл соответственно ($p > 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем сывороточного периостина и частотой обострений БА в течение года имеет умеренную корреляцию ($r = 0,74$; $p < 0,000$) (рис. 1).

Уровень периостина находился в пределах нормативных значений у детей с БА при полном контроле заболевания (n = 31), Me = 455,5 [265,5; 789,5] нг/мл, и при частичном контроле заболевания (n = 7), Me = 740,5 [378,5; 1115,0] нг/мл соответственно ($p > 0,05$). При отсутствии контроля заболевания у пациентов с БА (n = 2) уровень сывороточного периостина превышал нормативные

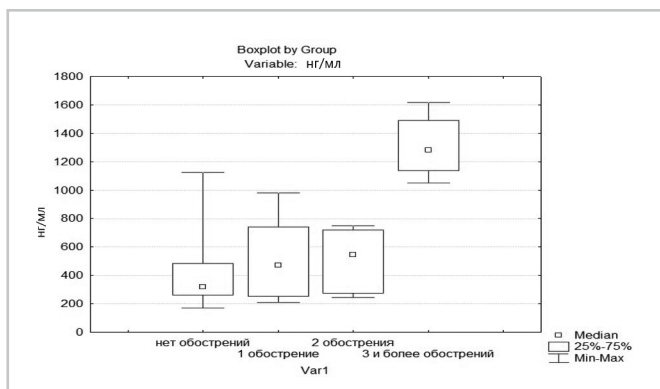


Рис. 1. Медиана периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от частоты обострений заболевания (нг/мл) (иллюстрация автора)

Fig. 1. Median periostin in blood serum in children with asthma, depending on the frequency of exacerbations of the disease (ng/ml) (illustrations by the author)

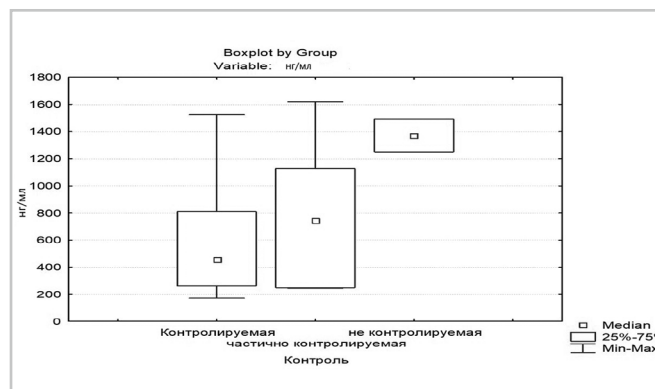


Рис. 2. Медиана периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от степени контроля БА (нг/мл) (иллюстрация автора)

Fig. 2. Median periostin in blood serum in children with asthma, depending on the degree of BA control (ng/ml) (illustrations by the author)

Таблица 2. Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнем периостина в сыворотке крови и другими клиническими переменными у детей с БА (таблица автора)

Table 2. Spearman correlation coefficients between serum periostin levels and other clinical variables in children with asthma (author's table)

	Периостин сыворотки крови (нг/мл)	
	r	p
Возраст	0,09	0,55
Длительность заболевания	-0,03	0,82
Степень тяжести заболевания	-0,15	0,33
Степень контроля заболевания	0,32	0,04
ИМТ	0,17	0,28
ОФВ ₁ , %	-0,34	0,03
МОС ₅₀	-0,21	0,17
Частота обострений заболевания в течение года	0,74	0,000

значения и соответствовал Me = 1369,5 [1309,25; 1429,75] нг/мл (p = 0,041) (рис. 2).

Me концентрации периостина была выше у детей с неконтролируемым течением БА 1369,5 [1309,25; 1429,75] нг/мл (p = 0,04). В группе детей с частично контролируемым течением заболевания Me = 740,0 [378,5; 1115,0], с контролируемым Me = 455,5 [265,5; 789,5] (p = 0,39) (рис. 2).

Было обнаружено, что уровень периостина в сыворотке крови значимо коррелирует с частотой обострений заболевания в течение года (r = 0,74, p = 0,000), со статусом контроля астмы (r = 0,32, p = 0,04) и показателем ОФВ₁ (r = -0,34, p = 0,03), в то время как корреляционных связей с возрастом, длительностью заболевания, тяжестью заболевания, не обнаружено (табл. 2).

Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа показали увеличение периостина на 213,38 нг/мл на 1 обострение БА (коэффициент детерминации 0,547, критерий Фишера F_{1,38} = 46,047 (p < 0,00002)).

В ходе анализа также была выявлена положительная корреляционная связь умеренной интенсивности между показателями ИМТ и степенью тяжести БА (табл. 3).

По данным спирмографического исследования у детей с БА в период обследования Me ЖЕЛ составила 87,0 [81,0; 95,0] %, что соответствует норме. Значения показателей ФЖЕЛ также были в пределах нормы, медиана ФЖЕЛ у детей с БА составила 85,5 [82,8; 90,3] %.

В связи с тем, что выраженность вентиляционных нарушений принято оценивать по изменению показателя ОФВ₁, в результате у обследуемых нами пациентов было выявлено снижение показателей ОФВ₁, что подтверждало диагноз БА. Медиана ОФВ₁ составила 89,5 [79,8; 95,3] %. При этом у 75,0 % (n = 30) детей значения ОФВ₁ соответствовали возрастным критериям (> 80 % от нормы). Показатели индекса Тиффно и индекса Генслара соответствовали норме (100,6 [92,5; 107,3] %, 102,4 [95,1; 109,9] % соответственно).

По данным спирмографии также было зарегистрировано снижение максимальной объемной скорости потока у детей с БА. Изменения отмечались в точке 25, 50, 75 % (МОС₂₅ — 79,0 [69,5; 87,8] %, МОС₅₀ — 83,0 [71,8; 97,3] %, МОС₇₅ — 85,5 [73,3; 103,3] %). Спирмографические показатели у детей с БА в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 4.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена ИМТ с уровнем периостина в сыворотке крови у детей с легкой и средней степенью тяжести БА и контрольной группы (таблица автора)

Table 3. Spearman's correlation coefficients of BMI with serum periostin levels in children with mild to moderate AD and control group (author's table)

	Периостин сыворотки крови (нг/мл)	
	r	p
ИМТ детей с легкой степенью БА	-0,38	0,12
ИМТ детей со средней степенью БА	0,65	0,0006
ИМТ детей контрольной группы	0,09	0,57

Таблица 4. Показатели спирометрии у детей с БА в зависимости от степени тяжести, % (таблица автора)
Table 4. Spirometry indicators in children with asthma, depending on the severity, % (author's table)

Спирографические показатели	Легкая степень БА Me [25%; 75%] n = 17	Средняя степень БА Me [25%; 75%] n = 23	p
ЖЕЛ	89,0 [81,0; 101,5]	87,0 [82,5; 91,0]	p > 0,05
ФЖЕЛ	87,0 [84,0; 89,0]	84,0 [79,0; 91,5]	
ОФВ ₁	90,0 [84,8; 100,0]	87,5 [78,8; 94,0]	
МОС ₂₅	80,0 [68,0; 98,3]	83,0 [76,8; 93,3]	
Индекс Генслара	97,7 [94,6; 109,6]	103,7 [97,6; 109,9]	
Индекс Тиффно	99,1 [92,3; 111,4]	100,6 [94,9; 105,2]	

При оценке контроля БА по тестам с-АСТ и АСТ медиана ОФВ₁ у пациентов с полным контролем БА составила 90,0 [85,0;95,5]%, с частичным контролем — 79,0 [78,5;90,5]%, при отсутствии контроля — 73,5 [72,75; 74,25] % (p = 0,05).

Полученные в результате исследования результаты совпадают с данными литературы о наличии взаимосвязи между уровнем периостина в сыворотке крови и активностью аллергического воспаления астмы. Inoue T. et al. (2016) в перекрестном исследовании также обнаружили наличие более высокого уровня периостина в сыворотке крови у детей с астмой по сравнению с детьми без атопии и указали на возможную роль оценки периостина в диагностике астмы у детей. Авторы указали, что уровень периостина в сыворотке крови у детей значительно выше, чем у здоровых взрослых, что может быть обусловлено повышенным метаболизмом костной ткани в детстве [21]. В работе Song J. S. et al. (2015) указано, что у детей с БА высокий уровень периостина в сыворотке крови ассоциировался с гиперреактивностью дыхательных путей [22]. Масальским С. С. и др. (2018) выявлено, что уровень сывороточного периостина был значительно выше у детей с БА, по сравнению со здоровыми детьми, и напрямую коррелировал со степенью тяжести БА [23]. В нашем исследовании уровень периостина в сыворотке крови были выше в группе детей с БА, особенно при умеренной степени БА.

Существуют противоречивые результаты о взаимосвязи между уровнем периостина в сыворотке крови и статусом контроля астмы у детей. El Basha N. R. et al. (2018) обнаружили значительно более высокие уровни периостина в сыворотке крови у детей во время обострения астмы по сравнению с детьми со стабильной БА и здоровыми детьми контрольных групп [24]. Mena A. et al. (2017), напротив, обнаружили обратную связь — более низкий уровень периостина имел место в сыворотке

крови у детей с неконтролируемой астмой [25]. Licari A. et al. (2019) не обнаружили связи между контролем астмы и уровнем периостина в сыворотке крови у 121 ребенка с аллергической астмой [26]. В нашем исследовании показатель сывороточного периостина был выше у детей с неконтролируемой БА.

Тяжесть астмы может быть лучшим инструментом в поисках биомаркера, отражающего степень воспаления при хроническом заболевании, таком как БА. Есть противоречивые результаты исследований, в которых изучалась связь между тяжестью астмы и уровнем периостина в сыворотке. Результаты Licari A. et al. (2019) и Konradsen J. R. et al. (2015) не выявили связи между тяжестью астмы и уровнем периостина в сыворотке крови [5]. В нашем исследовании также не выявлено корреляции между уровнем периостина и степенью тяжести БА, показатели находились в диапазоне нормативных значений, но при средней степени БА показатель был выше (p < 0,05).

По данным исследований Kimura H. et al. (2018) и Shirai T. et al. (2019), была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем периостина в сыворотке крови и индексом массы тела у детей с бронхиальной астмой, а также в контрольной группе [27-298]. Нами была выявлена корреляционная связь между индексом массы тела и уровнем периостина у детей со средней степенью тяжести БА, но не выявлено корреляции у детей контрольной группы (p > 0,05).

По литературным данным, особое внимание уделено изучению связи концентрации периостина с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с БА. Kanemitsu Y. et al. (2013) в исследовании сообщали, что высокие уровни периостина в сыворотке коррелировали со снижением объема форсированного выдоха за одну секунду с возрастом у пациентов с астмой. Inoue T. et al. (2016)

в перекрестном исследовании не обнаружили корреляции показателей уровня периостина и функции легких [21]. В нашем исследовании выявлена умеренная корреляция между уровнем периостина и показателем ОФВ₁, но не обнаружено корреляции между показателями периостина и МОС₅₀. Обструктивные изменения на спирограмме выявляются по уровню снижения показателя ОФВ₁, ЖЕЛ и их соотношению (ОФВ₁/ЖЕЛ — индекс Тиффно). При отсутствии вентиляционных нарушений показатели ЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ пребывают в пределах нормы. Согласно действующим клиническим рекомендациям, обструктивный тип вентиляционных нарушений имеет место при нормативном показателе ЖЕЛ, норме или снижении ОФВ₁, снижении ОФВ₁/ЖЕЛ [20]. Таким образом, в нашем исследовании вентиляционных нарушений у детей с БА не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2021. 118 с.
2. Habib N., Pasha M.A., Dale D., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022; 11 (17): 2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res*. 2020; 69 (Suppl 1): S29–S34. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934398>.
4. Oppenheimer J., Hoyte F.C.L., Phipatanakul W., et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 129 (2): 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>.
5. Yavuz S.T., Bagci S., Bolat A., Akin O., Ganschow R. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32 (5): 937–944. <https://doi.org/10.1111/pai.13444>.
6. Yang L., Guo T., Chen Y., Bian K. The Multiple Roles of Periostin in Non-Neoplastic Disease. *Cells*. 2023; 12 (1): 50. <https://doi.org/10.3390/cells12010050>.
7. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y., et al. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy*. 2019; 74 (11): 2116–2128. <https://doi.org/10.1111/all.13814>.
8. Novosad J., Krčmová I., Bartoš V., et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatol Allergol*. 2020 Apr; 37 (2): 240–249. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94842>.
9. Yu L., Wang J., Liu K. Role of periostin in ECRS. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (8): 2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06369-x>.
10. Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M. The role of periostin in kidney diseases. *Cent Eur J Immunol*. 2021; 46 (4): 494–501. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.110317>.
11. Krasilnikova S.V., Tush E.V., Frolov P.A., et al. Periostin as a Biomarker of Allergic Inflammation in Atopic Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis (a Pilot Study). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021; 12 (5): 37–45. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.04>.
12. Шаханов А.В., Никифоров А.А., Урясьев О.М. Полиморфизм генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A И NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2017; 25 (3): 378–390. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20173378-390>.
13. Dorafshan S., Razmi M., Safaei S., et al. Periostin: biology and function in cancer. *Cancer Cell Int*. 2022; 22 (1): 315. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02714-8>.
14. Sonnenberg-Riethmacher E., Mieke M., Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation. *Front Immunol*. 2021; 27: 12: 722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>.

Оценка уровня периостина в сыворотке крови может помочь нам лучше изучить возможности контроля БА у детей.

ВЫВОДЫ:

1. Показатели концентрации периостина в сыворотке крови возрастали пропорционально степени тяжести БА.
2. Уровень периостина варьировался в зависимости от степени контроля БА и частоты обострений заболевания в течение года.
3. Выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем сывороточного периостина и ОФВ₁.
4. Детям с БА целесообразно определять уровень сывороточного периостина, для оценки активности аллергического воспаления при атопической БА.

15. Asano T., Ohbayashi H., Ariga M., et al. Serum periostin reflects dynamic hyperinflation in patients with asthma. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00347–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00347-2019>.
16. Kumar K., Singh M., Mathew J.L., et al. Serum Periostin Level in Children with Asthma. *Indian J Pediatr.* 2023; 90 (5): 438–442. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04282-1>.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
18. Scichilone N., Crimi C., Benfante A., et al. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics. *Asthma Res Pract.* 2016; 2: 1. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0019-x>.
19. World Health Organization, Asthma Key Facts. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
20. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология.* 2023; 33 (3): 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
21. 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. <https://doi.org/10.1111/pai.12575>.
22. Song J.S., You J.S., Jeong S.I., et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015; 70 (6): 674–681. <https://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 БА у детей. *Российский Аллергологический Журнал.* 2018; 15 (1S): 55–57. <https://doi.org/10.36691/RJA49>.
24. El Basha N.R., Osman H.M., Abdelaal A.A., et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med.* 2018; 66: 1102–1108. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000680>.
25. Habernau Mena A., Del Pozo A.V., Rodriguez Vidigal F.F., et al. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27: 291–298. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0144>.
26. Licari A., Brambilla I., Sacchi L., Marseglia G., Ciprandi G. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children. *Respir Med.* 2019; 151: 118–120. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.010>.
27. 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: 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.11.006>.
28. Shirai T., Hirai K., Gon Y., et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol: Pract.* 2019; 7 (1): 134–145.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.015>.
29. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Влияние исходной величины подкрепления на физиологические показатели условного дыхательного рефлекса. *Наука молодых.* 2021; (3): 377–386. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193377-386>.

REFERENCES

1. Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. 2021. 118 p. (In Russ.)
2. Habib N., Pasha M.A., Dale D., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells.* 2022; 11 (17): 2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res.* 2020; 69 (Suppl 1): S29–S34. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934398>.
4. Oppenheimer J., Hoyte F.C.L., Phipatanakul W., et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022; 129 (2): 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>.
5. Yavuz S.T., Bageci S., Bolat A., Akin O., Ganschow R. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 937–944. <https://doi.org/10.1111/pai.13444>.
6. Yang L., Guo T., Chen Y., Bian K. The Multiple Roles of Periostin in Non-Neoplastic Disease. *Cells.* 2023; 12 (1): 50. <https://doi.org/10.3390/cells12010050>.
7. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y., et al. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019; 74 (11): 2116–2128. <https://doi.org/10.1111/all.13814>.
8. Novosad J., Krčmová I., Bartoš V., et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Apr; 37 (2): 240–249. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94842>.

9. Yu L., Wang J., Liu K. Role of periostin in ECRS. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (8): 2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06369-x>.
10. Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M. The role of periostin in kidney diseases. *Cent Eur J Immunol.* 2021; 46 (4): 494–501. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.110317>.
11. Krasilnikova S.V., Tush E.V., Frolov P.A., et al. Periostin as a Biomarker of Allergic Inflammation in Atopic Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis (a Pilot Study). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021; 12 (5): 37–45. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.04>.
12. Shakhnov A.V., Nikiforov A.A., Uryazyev O.M. Polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A and NOS3 786C/T) in patients with bronchial asthma and hypertension. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2017; 25 (3): 378–390. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20173378-390>. (In Russ.)
13. Dorafshan S., Razmi M., Safaei S., et al. Periostin: biology and function in cancer. *Cancer Cell Int.* 2022; 22 (1): 315. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02714-8>.
14. Sonnenberg-Riethmacher E., Miehe M., Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation. *Front Immunol.* 2021; 27: 12: 722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>.
15. Asano T., Ohbayashi H., Ariga M., et al. Serum periostin reflects dynamic hyperinflation in patients with asthma. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00347–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00347-2019>.
16. Kumar K., Singh M., Mathew J.L., et al. Serum Periostin Level in Children with Asthma. *Indian J Pediatr.* 2023; 90 (5): 438–442. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04282-1>.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
18. Scichilone N., Crimi C., Benfante A., et al. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics. *Asthma Res Pract.* 2016; 2: 1. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0019-x>.
19. World Health Organization, Asthma Key Facts. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
20. Kameneva M.Y., Chernyak A.V., Aisanov Z.R. et al. Spirometry: a methodological guide for conducting research and interpreting the results. *Pulmonology.* 2023; 33 (3): 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>. (In Russ.)
21. 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. <https://doi.org/10.1111/pai.12575>.
22. Song J.S., You J.S., Jeong S.I., et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015; 70 (6): 674–681. <https://doi.org/10.1111/all.12599>.
23. Masalskiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. Complex evaluation of serum periostin – new marker of allergic inflammation at uncontrolled bronchial asthma at children. *Russian Journal of Allergy.* 2018; 15 (1S): 55–57. <https://doi.org/10.36691/RJA49>. (In Russ.)
24. El Basha N.R., Osman H.M., Abdelaal A.A., et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med.* 2018; 66: 1102–1108. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000680>.
25. Habernau Mena A., Del Pozo A.V., Rodriguez Vidigal F.F., et al. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27: 291–298. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0144>.
26. Licari A., Brambilla I., Sacchi L., Marseglia G., Ciprandi G. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children. *Respir Med.* 2019; 151: 118–120. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.010>.
27. 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: 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.11.006>.
28. Shirai T., Hirai K., Gon Y., et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol: Pract.* 2019; 7 (1): 134–145.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.015>.
29. Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. The effect of the initial reinforcement value on the physiological parameters of the conditioned respiratory reflex. *Eruditio Juvenium.* 2021; (3): 377–386. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ202193377-386>.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 № 266. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол от 09.03.2021 г.).

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted taking into account the requirements of the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of the Russian Federation dated 06/19/2003, No. 266. This study was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol dated 03/09/2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

This study was not supported by any external sources of funding.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Белых Н. А. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Пизнор И. В. — проведение исследования, формальный анализ, работа с данными, подготовка текста.

Никифоров А. А., Никифорова Л. В. — проведение исследования, работа с данными.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Natalia A. Belykh — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Inna V. Pisnyur — formal analysis, investigation, visualization, writing — original draft.

Aleksandr A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova — investigation.

Во 2 номере неверно указаны электронные идентификаторы статей.

Исправленный вариант:

1. Локальные проявления перекрестной пищевой аллергии у детей с клиническими симптомами респираторной аллергии на пыльцу березы: пути решения

Т. С. Лепешкова

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-68-81>

2. Пациент с коморбидной патологией: возможна ли АСИТ?

Е. А. Орлова, Ю. А. Кандрашкина, Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-82-88>

3. Опыт аллерген-специфической иммунотерапии у пациента с оральными и системными проявлениями аллергии к пыльце березы

Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Е. А. Орлова, А. А. Туровская, Т. А. Нефедова

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-89-96>