

*На правах рукописи*

**Шахова  
Наталья Викторовна**

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ  
ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: РАПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА,  
БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ**

3.1.21. - педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск) и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул).

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент **Камалтынова Елена Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

**Пампура Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии НИКИ Педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ильенкова Наталья Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Рычкова Ольга Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится " \_\_ " \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.068.02 при ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке СибГМУ и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru).

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Саприна Татьяна Владимировна

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**ИСТИНА РАБОТЫ**

**Актуальность темы исследования.** Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) – наиболее часто встречающиеся хронические заболевания, распространенность которых растет среди детей и взрослых параллельно с урбанизацией и индустриализацией общества (Akdis C. et al., 2015; Agche I. et al., 2018). Хроническое течение, повторные обострения и необходимость длительной терапии этих состояний снижают качество жизни пациентов и ложатся тяжелым бременем на их семьи и общество в целом (Furtado P. et al., 2019; Jarosz M. et al., 2020; Sullivan P. et al., 2017; Kim S. et al., 2018; Marcuccio M. et al., 2019; Sikorska-Szaflik H. et al., 2020).

Данные о распространенности и факторах риска АР и БА среди детей традиционно базируются на результатах программы «Международное исследования астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), сфокусированной на детях школьного возраста 6-7 и 13-14 лет. Международные эпидемиологические исследования распространенности АР и БА у детей дошкольного возраста не проводились. К настоящему времени опубликованы немногочисленные зарубежные данные, демонстрирующие высокую распространенность АР и БА среди дошкольников. В странах Западной Европы распространенность симптомов БА среди детей этого возраста варьирует от 8,9 до 17,1 % (Alfonso J. et al., 2020; Broms K. et al., 2013), распространенность симптомов АР варьирует от 17,3 до 50,7 % (Okada Y. et al., 2016; Volat E. et al., 2017; C. Huang C. et al., 2015). Недостаток достоверной информации о распространенности и факторах риска БА и АР у детей дошкольного возраста не позволяет эффективно планировать лечебно-диагностическую работу органами управления здравоохранения и сформировать стратегию ранней профилактики аллергических заболеваний органов дыхания у детей.

Более чем в 50 % всех случаев БА начинается в дошкольном возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни, однако диагностика заболевания нередко проводится с задержкой (Vazquer-Ortiz M. et al., 2020). Особые трудности возникают при установлении БА у детей в возрасте до 6 лет, что связано с вариабельной клинической картиной заболевания и ограничениями исследования функции легких у детей этой возрастной группы. В связи с этим диагноз БА у детей дошкольного возраста устанавливается на основании клинико-анамнестических данных. В этих условиях крайне необходимо иметь надежные диагностические биомаркеры БА, которые помогут установить наличие воспаления дыхательных путей, а их определение не требует активного участия ребенка. В числе таковых изучается периостин – белок внеклеточного матрикса, синтезируемый фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками легких под действием цитокинов Т2 иммунного ответа – интерлейкина 4 (ИЛ-4) и интерлейкина 13 (ИЛ-13) (Alvarez-Alvarez I. et al., 2018; Takayama G. et al., 2006). Согласно литературным данным периостин вносит

значительный вклад в развитие БА (Izuhara K. et al., 2016), что подтверждается высокой экспрессией гена периостина эпителиальными клетками бронхов взрослых пациентов с БА (Sidhu S. et al., 2010). Периостин положительно коррелирует с маркерами эозинофильного воспаления у взрослых пациентов с астмой, что позволяет рассматривать его в качестве системного биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей (El Basha N. et al., 2018; Licari A. et al., 2019; Hur G., et al., 2019). Диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА и эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей дошкольного возраста не изучалась, а результаты исследований у детей старшей возрастной группы немногочисленны и противоречивы (Масальский С.С. и соавт., 2018; Nejman-Gryz P. et al., 2019; Inoue Y. et al., 2015; Inoue T. et al., 2016).

Рекуррентный бронхообструктивный синдром (БОС) широко распространен среди детей дошкольного возраста (Dawood F. et al., 2016; Uphoff E. et al., 2017; Alvarez-Alvarez et al., 2018; D'Elia C. et al., 2019). По литературным данным распространенность рекуррентного БОС в популяции детей первого года жизни варьирует в зависимости от региона от 12 до 23 %, среди дошкольников в странах Европейского Союза – 12 %, среди дошкольников стран Латинской Америки – 19 % (Alvarez-Alvarez I. et al., 2018). В большинстве случаев эпизоды БОС купируются к 6 годам жизни (Arshad S. et al., 2018), однако после периода ремиссии могут появиться вновь с последующим формированием в школьном возрасте БА (Burbank A. et al., 2017). В связи с этим, очень важно иметь предикторы развития БА у детей с рекуррентным БОС, что будет способствовать своевременной диагностике и профилактике заболевания.

**Степень разработанности темы исследования.** По данным зарубежных исследований распространенность симптомов БА в странах Европейского Союза колеблется от 8,9 до 17,1 % (Branco P. et al., 2014; Broms K. et al., 2013), в Индии – 9,2 % (Dhakar A. et al., 2015), в Японии – 9,3 % (Okada Y. et al., 2016). Распространенность симптомов АР среди детей дошкольного возраста варьирует 17,3 до 50,7 %. В Китае распространенность симптомов АР у детей дошкольного возраста составила 42,5 % (Yang L. et al., 2018), в Турции – 13,4 % (Bolat e. et al., 2017), в Южной Корее – 17,3 % (Yoon J. et al., 2017), в Японии – 17,8–50,7 % (Okada Y. et al., 2016; Shimojo N, 2015). Изучение распространенности БА среди дошкольников России не проводилось. Распространенность АР среди дошкольников нашей страны изучалась лишь в 2-х исследованиях, зафиксировавших значительно отличающиеся показатели – 14,1 % в г. Волгограде (Садчикова Т.Л. и соавт., 2016), и 7,4 % в г. Москве (Асманов А.И. и соавт., 2016).

Вопрос диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера БА и эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей остается дискуссионным. Опубликованы единичные исследования, свидетельствующие о повышении

уровня сывороточного периостина у детей школьного возраста с БА по сравнению с аналогичным показателем у здоровых сверстников (Inoue T. et al., 2016; Song J. et al., 2015). Ряд авторов не обнаружили ассоциации периостина с маркерами эозинофильного воспаления при БА у детей (Licari A., et al., 2019; Habernau Mena A. et al., 2017), другие, напротив продемонстрировали корреляцию уровня периостина с маркерами эозинофильного воспаления (Basha N. et al., 2018, Inoue T. et al., 2016). Диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА и эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей дошкольного возраста до настоящего времени не изучалась. Не оценивалась и связь периостина с клинической характеристикой БА у детей этой возрастной группы.

Поиск клинических прогностических моделей и биомаркеров-предикторов формирования БА является приоритетным направлением в диагностике астмы у детей раннего возраста (Luo G. et al., 2015; Mikeladze T. et al., 2018; Hou W. et al., 2017). В качестве биомаркеров-предикторов рассматриваются оксид азота (NO) в выдыхаемом воздухе, общий иммуноглобулин E (IgE), специфические иммуноглобулины E (sIgE) и эозинофилы крови (Zhang J. et al., 2018; Sanchez-Garcia et al., 2017). Результаты исследований диагностической информативности биомаркеров крови в качестве предикторов формирования БА у детей дошкольного возраста с рекуррентным БОС противоречивы (Рыбакова О.Г. и соавт., 2019; Susan L. et al., 2017), а оценка диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора формирования БА обнаружено нами лишь в 2-х исследованиях (Anderson H et al., 2017; H. Guvenir H. et al., 2021). Исходя из всего вышесказанного, не возникает сомнений в необходимости комплексного исследования, которое предоставит новые данные о распространенности и факторах риска БА и АР у детей дошкольного возраста, а также данные о диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей этой возрастной группы.

**Цель исследования:** установить распространенность, факторы риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей 3-6 лет и определить роль периостина в патогенезе бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

**Задачи исследования:**

1. Оценить распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста.
2. Провести анализ клинического течения и структуры сенсibilизации при аллергическом рините и бронхиальной астме у городских детей дошкольного возраста.
3. Провести анализ факторов, ассоциированных с развитием аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

4. Определить диагностическую информативность сывороточного периостина как биомаркера бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

5. Оценить ассоциацию сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – общим IgE и количеством эозинофилов крови.

6. Оценить диагностическую информативность сывороточного периостина как биомаркера предиктора формирования бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом.

**Научная новизна исследования.** Впервые в российской клинической практике выполнено популяционное эпидемиологическое исследование распространенности БА и АР среди детей 3-6 лет с использованием валидизированного опросника. Установлено, что распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей 3-6 лет значительно превышает данные официальной статистики и составляет 10,6 и 5,7 % соответственно. Половина детей с АР и треть детей с БА в возрасте 3-6 лет не имеют установленного в учреждениях практического здравоохранения диагноза и не получают терапию.

Впервые в России в рамках популяционного эпидемиологического исследования установлено, что наряду с общепризнанными факторами риска АР и БА – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом (ОШ 4,05; 95 % ДИ 2,91–5,63;  $p < 0,001$ ; ОШ 3,28; 95 % ДИ 2,29–4,69;  $p < 0,001$  соответственно), мужским полом ребенка (ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,81–3,75;  $p < 0,001$ ; ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,49–3,23;  $p < 0,001$  соответственно) и недоношенностью (ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,27–3,19;  $p < 0,001$ ), значимыми факторами риска являются пассивное курение (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,81;  $p = 0,040$ ) при АР, регулярный контакт с домашними животными на первом году жизни при БА (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,13–2,12;  $p = 0,025$ ). Фактором, ассоциированным со снижением риска развития АР и БА является регулярный прием витамина Д на первом году жизни ребенка (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,80;  $p = 0,020$ ; ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,96;  $p = 0,043$ ).

Впервые проведено сравнение уровня периостина в сыворотке крови у детей 3-6 лет с БА и здоровых сверстников и изучена диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей этой возрастной группы. Установлено статистически значимое повышение сывороточного периостина у детей 3-6 лет с БА по сравнению со здоровыми детьми. Продемонстрирована хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей 3-6 лет по данным ROC-анализа (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,81$ ; 95 % ДИ 0,72–0,89; точка cut-off – 4,4 нг/мл; чувствительность – 70 %; специфичность – 93 %). Впервые проведен анализ ассоциации

уровня периостина в сыворотке крови с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей 3-6 лет с БА. Зафиксирована умеренная положительная ассоциация сывороточного периостина с уровнем общего IgE ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) и количеством эозинофилов крови ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,007$ ). Полученные данные позволяют рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА у детей дошкольного возраста.

Впервые проведена оценка ассоциации уровня сывороточного периостина с клинической характеристикой БА у детей дошкольного возраста – частотой обострений и контролем симптомов заболевания. Выявлена положительная ассоциация уровня сывороточного периостина с частотой обострений астмы по данным корреляционного ( $r_s = 0,710$ ;  $p < 0,001$ ) и логистического регрессионного анализов ( $p < 0,000$ ), а также отличная диагностическая информативность этого специфического белка как биомаркера нестабильного течения БА с частыми обострениями (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,92$ ; 95 % ДИ 0,85–0,99; точка cut-off  $\leq 6,7$  нг/мл; чувствительность – 75 %; специфичность – 95 %). Зафиксирована ассоциация сывороточного периостина с уровнем контроля симптомов БА по данным корреляционного ( $r = -0,352$ ;  $p = 0,007$ ) и логистического регрессионного анализов ( $p = 0,049$ ). Полученные данные позволяют рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера, ассоциированного с частотой обострений и контролем симптомов БА у детей дошкольного возраста.

Впервые в рамках когортного проспективного исследования продемонстрирована недостаточная диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора формирования БА к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,602$ ; 95 % ДИ 0,468–0,725). Разработана модель прогнозирования риска развития БА у детей с рекуррентным БОС с хорошей прогностической информативностью (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,736$ ; 95 % ДИ 0,701–0,825; чувствительность – 76 %; специфичность – 90 %).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Данные об особенностях эпидемиологической характеристики АР и БА в городской популяции детей дошкольного возраста могут быть использованы при проведении подобных эпидемиологических исследований в других регионах страны и приняты во внимание при планировании лечебно-диагностической работы органами управления здравоохранения. Выявленные в ходе популяционного эпидемиологического исследования факторы риска развития АР и БА, а также зафиксированное протективное действие регулярного приема витамина Д на первом году жизни ребенка могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике при проведении первичной профилактики этих заболеваний среди детей раннего возраста.

Продемонстрированная в ходе исследования хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет позволит использовать этот метод для верифицирования БА у детей этой возрастной группы, диагностика астмы у которых вызывает значительные трудности в связи ограничениями исследования функции легких. Выявленная положительная корреляция сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА у детей 3-6 лет дает возможность использовать данный биомаркер для фенотипирования пациентов и назначения персонализированной терапии. Обнаруженная связь сывороточного периостина с клинической характеристикой БА – частотой обострений и контролем заболевания, позволяет использовать этот биомаркер для прогнозирования риска обострений и неконтролируемого течения заболеваний, а также для своевременной коррекции контролирующей противоастматической терапии.

Разработанная в ходе проспективного когортного исследования модель прогнозирования риска развития БА к 5-6 годам жизни у детей с рекуррентным БОС помогут практикующим врачам своевременно выделить группы детей высокого риска по развитию БА и проводить комплекс профилактических мероприятий, а также будут способствовать своевременной диагностике БА у детей дошкольного возраста.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей 3-6 лет составляет 10,6 и 5,7 % соответственно, что значительно превышает данные официальной статистики. Частота недиагностированного аллергического ринита среди детей 3-6 лет – 52,0 %, недиагностированной бронхиальной астмы – 32,8 %. Три четверти детей с бронхиальной астмой имеют аллергический фенотип заболевания. Ведущими ингаляционными аллергенами при аллергическом рините и бронхиальной астме в дошкольном возрасте являются аллергены клеща *Dermatophagoides pteronyssinus*, пыльцы березы и кошки, сенсibilизация к которым формируется уже к 3-4 годам жизни.

2. Наряду с общепризнанными факторами риска аллергического ринита и бронхиальной астмы – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом (ОШ 4,05; 95 % ДИ 2,91–5,63;  $p < 0,001$ ; ОШ 3,28; 95 % ДИ 2,29–4,69;  $p < 0,001$  соответственно), мужским полом ребенка (ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,81–3,75;  $p < 0,001$ ; ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,49–3,23;  $p < 0,001$  соответственно) и недоношенностью (ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,27–3,19;  $p < 0,001$ ), значимыми факторами риска являются пассивное курение (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,81;  $p = 0,040$ ) при аллергическом рините, регулярный контакт с домашними животными на первом году жизни (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,13–2,12;  $p = 0,025$ ) при бронхиальной астме. Фактором, ассоциированным со снижением риска развития аллергического ринита и бронхиальной



астмы к 3-6 годам жизни, является регулярный прием витамина Д на первом году жизни (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,80;  $p = 0,020$ ; ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,96;  $p = 0,043$  соответственно).

3. Сывороточный периостин обладает хорошей диагностической информативностью как биомаркер бронхиальной астмы у детей 3-6 лет (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,81$ ; 95 % ДИ 0,72–0,89; точка cut-off – 4,4 нг/мл; чувствительность – 70 %; специфичность – 93 %). Сывороточный периостин характеризуется отличной диагностической информативностью как биомаркер нестабильного течения бронхиальной астмы с частыми обострениями (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,92$ ; 95 % ДИ 0,85–0,99; чувствительность – 75 %; специфичность – 95 %), что позволяет рассматривать этот специфический белок в качестве биомаркера, ассоциированного с частотой обострений бронхиальной астмы. Сывороточный периостин положительно коррелирует с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – уровнем общего IgE ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) и количеством эозинофилов крови ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,007$ ).

4. Диагностическая информативность сывороточного периостина как предиктора развития бронхиальной астмы у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом недостаточна для использования в клинической практике (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,602$ ; 95 % ДИ 0,468–0,725). Для оценки риска развития бронхиальной астмы у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом необходимо использовать логит-модель, включающую такие предикторы, как отягощенный семейный аллергологический анамнез, наличие аллергического ринита, эозинофилия, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*. обладающую хорошей прогностической информативностью по данным ROC-анализа (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,736$ ; 95 % ДИ 0,701–0,825; чувствительность – 76 %; специфичность – 90 %).

**Внедрения результатов исследования.** Информация, полученная в ходе исследования, используется в учебном процессе на кафедре «Пропедевтики детских болезней» ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», а также в работе отделения аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Детская клиническая городская больница № 7» (г. Барнаул).

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов подтверждается правильным выбором дизайна исследования, соответствующего поставленной цели и задачам, достаточным объемом выборки, использованием современных лабораторных методов исследований с высокой аналитической чувствительностью.

Материалы исследования доложены и обсуждены на Ежегодном Международном Конгрессе Европейской Академии Аллергии и Клинической Иммунологии 2017 г. (Финляндия, г. Хельсинки), Ежегодном Международном Конгрессе Европейской Академии

Аллергии и Клинической Иммунологии 2019 г. (Португалия, г. Лиссабон), Ежегодном Международном Конгрессе Европейской Академии Аллергии и Клинической Иммунологии 2020 г. (Великобритания, г. Лондон), XVIII Съезде педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии" (г. Москва, 2017 г.), XXII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2020 г.), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2021 г.), Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению (г. Москва, 2018 г.), XV Международном Междисциплинарном Конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, 2019 г.), Межрегиональной научно–практической конференции «Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии в педиатрии» (г. Барнаул, 2018, 2019, 2020 гг.), III научно-практической конференции «Аллергология и иммунология: от инноваций к практике» (г. Москва, 2021 г.)

Диссертационная работа выполнена по плану НИР ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, на средства гранта ректора ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» (Приказ № 88-ПК от 12.02.2018). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 7810, от 20.05.19), на заседании проблемной комиссии «Доказательная основа решений в медицине и здравоохранении при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 07.10.2019), согласован с Главным управлением по здравоохранению и фармацевтической деятельности Алтайского края, Главным управлением по образования и молодежной политики Алтайского края.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 26 печатных работы, в том числе 14 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 8 из которых опубликованы в журналах, цитируемых в международных базах данных, в том числе получено 2 свидетельства о государственной регистрации баз данных.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.** Автором лично проведен анализ литературных источников и подготовка обзора литературы, лично выполнено планирование и проведение всех этапов исследования, подготовлены материалы для публикаций, в публикациях использованы результаты собственных исследований, сформулированы выводы и практические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 221 страницах, включает введение, обзор литературы, главу, посвященную материалам и методам исследования, 4 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Текст иллюстрирован 32 таблицами, 31 рисунками. Список литературы включает 347 источников, в том числе 22 российских и 325 иностранных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

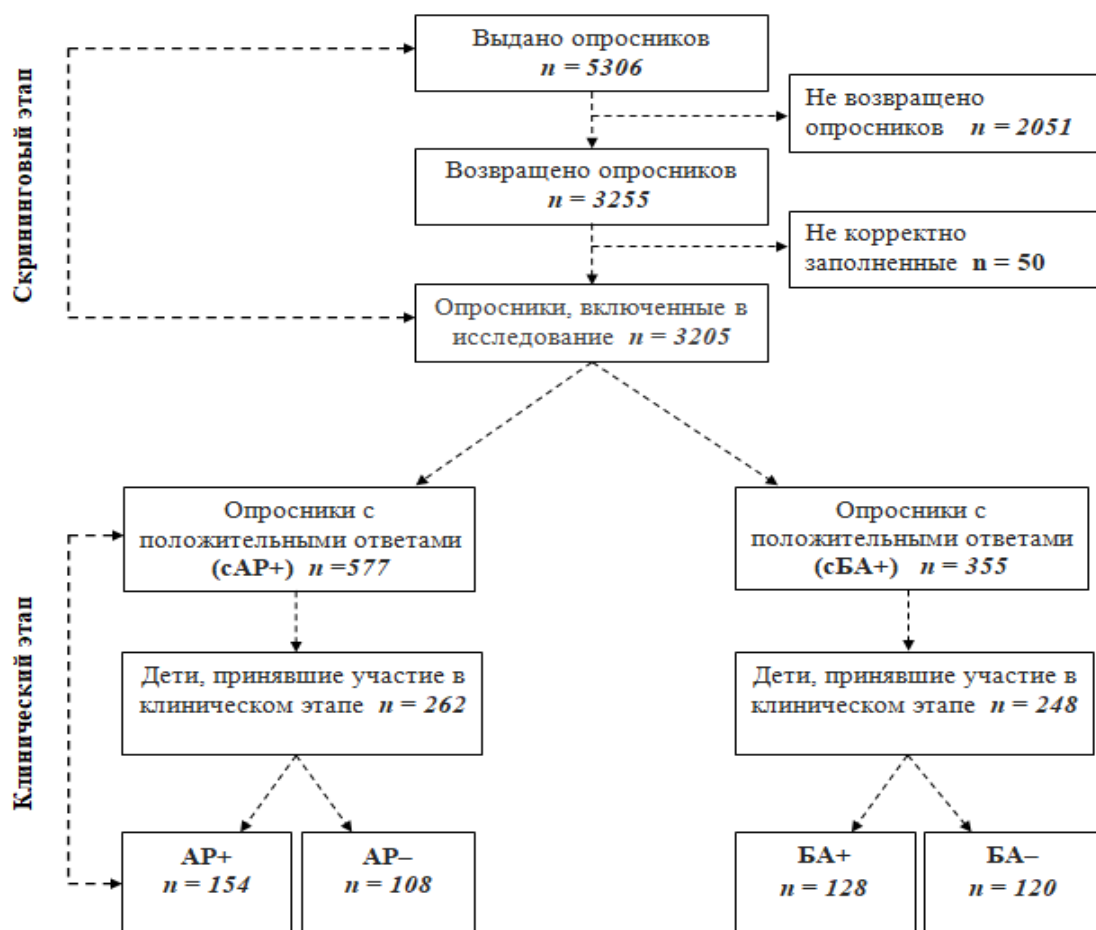
Работа выполнена на базах 78 муниципальных бюджетных дошкольных образовательных учреждений 5 крупных городов Алтайского края (45 – в Барнауле, 10 – в Рубцовске, 10 – в Бийске, 8 – в Новоалтайске, 5 – в Камне-на-Оби), на базе отделения аллергологии-иммунологии КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» (г. Барнаул), на базе лаборатории консультативно-диагностического центра ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул), на базе Федеральной медицинской компании «Лаборатория Гемотест» (г. Москва).

В соответствии с целью и задачами представленной работы проведены 2 исследования:

- одномоментное популяционное исследование «Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста»
- когортное проспективное исследование «Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста»

### **Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста: одномоментное популяционное исследование**

Исследование выполнено в два этапа: скрининговый и клинический (период проведения 2016-2018 гг.). Схема исследования приведена на Рисунке 1.



**Примечание:** сАР<sup>+</sup> – симптомы аллергического ринита присутствуют; сБА<sup>+</sup> – симптомы бронхиальной астмы присутствуют; АР<sup>+</sup> – аллергический ринит диагностирован; АР<sup>-</sup> – аллергический ринит не диагностирован; БА<sup>+</sup> – бронхиальная астма диагностирована; БА<sup>-</sup> – бронхиальная астма не диагностирована

Рисунок 1 – Схема исследования

Скрининговый этап выполнен на городской выборке детей 3-6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждениях в 5 крупных городах Алтайского края – Барнаул, Бийск, Рубцовск, Новоалтайск, Камень-на-Оби. При калькуляции численности выборки учитывали численность городского детского населения Алтайского края в возрасте 3-6 лет на момент исследования – 92 350 детей, средние показатели распространенности БА и АР среди детей дошкольного возраста по данным зарубежных эпидемиологических исследований (10 и 20 %, соответственно), а также заданную предельно допустимую ошибку – 1,5 % и 95 % доверительный интервал. Необходимый размер выборки был определен как 3 007. Исходя из ожидаемого возврата опросников около 50 %, было запланировано раздать 5 306 экземпляров.

Критерии включения:

- дети в возрасте 3-6 лет,

- посещение детского дошкольного образовательного учреждения,
- подписанное информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Сбор информации на этапе скрининга проводили посредством анкетирования родителей/опекунов детей. Для изучения распространенности АР и БА применяли русскоязычную версию валидизированного опросника ISAAC (модули «Астмаподобные симптомы» и «Аллергический ринит»). Для изучения факторов риска АР и БА использовали опросник, содержащий вопросы о наличии аллергических заболеваний у родителей, сроке гестации при рождении, длительности грудного вскармливания, курении родителей, контакте с домашними животными и приеме витамина Д на первом году жизни ребенка. Пациентом с симптомами БА считался респондент, родители которого ответили «ДА» на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?». Пациентом с симптомами АР считался респондент, родители которого ответили «ДА» на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?». По результатам скрининга сформированы выборки для клинического этапа исследования с целью получения объективной информации о распространенности, клинико-аллергологической характеристике, факторах риска развития БА и АР. Родители/опекуны 262/577 (45,4 %) детей с симптомами АР и 248/355 (69,9 %) детей с симптомами БА дали согласие на участие в клиническом этапе исследования. Таким образом, сформированы 2 выборки детей для участия в клиническом этапе исследования.

Терминология, используемая на клиническом этапе исследования:

Диагноз АР, степень тяжести и течение заболевания устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008).

Диагноз БА, степень тяжести и уровень контроля определяли на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017).

Аллергический фенотип БА устанавливали при положительном кожном прик-тесте или уровне sIgE в крови  $>0,35$  кЕ/л как минимум к одному ингаляционному аллергену.

В ходе клинического этапа исследования проводили интервьюирование родителей/опекунов, физикальное и аллергологическое обследование детей. Аллергологическое обследование проведено методом кожного прик-тестирования к аллергенам ингаляционной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, эпителий кошки, эпителий собаки, пыльца березы, смесь пыльцы луговых трав,

пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, рыба) с использованием стандартизованных диагностических экстрактов аллергенов компании Allergopharma Joachim Ganzer KG (Германия); процедура КПТ проводилась в соответствии со стандартами, утвержденными Европейской Академией Аллергии и Клинической Иммунологии (2013 г.). Участникам исследования, у которых были противопоказания для проведения КПТ или отрицательный результат положительного контроля, проводили определение sIgE в сыворотке крови к ингаляционным и пищевым аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимopheевки, пыльца полыни, коровье молоко, куриное яйцо, рыба) методом иммунофлюоресценции на трехмерной твердой пористой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) с использованием тест-систем этого же производителя. Аналитическая чувствительность теста 0,1 кЕ/л. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций IgE – от 0,35 до 100 кЕ/л: варьирует в пределах 4-5% (межсерийный – 4-9%).

#### **Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста: проспективное когортное исследование**

Проведено проспективное когортное исследование с участием 146 детей дошкольного возраста. Цель исследования – изучить диагностическую информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет и биомаркера предиктора формирования БА у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС. Сформированы три независимые выборки – дети с БА (n = 56), дети с рекуррентным БОС (n = 61) и здоровые сверстники (n = 29). Схема исследования представлена на рисунке 2.

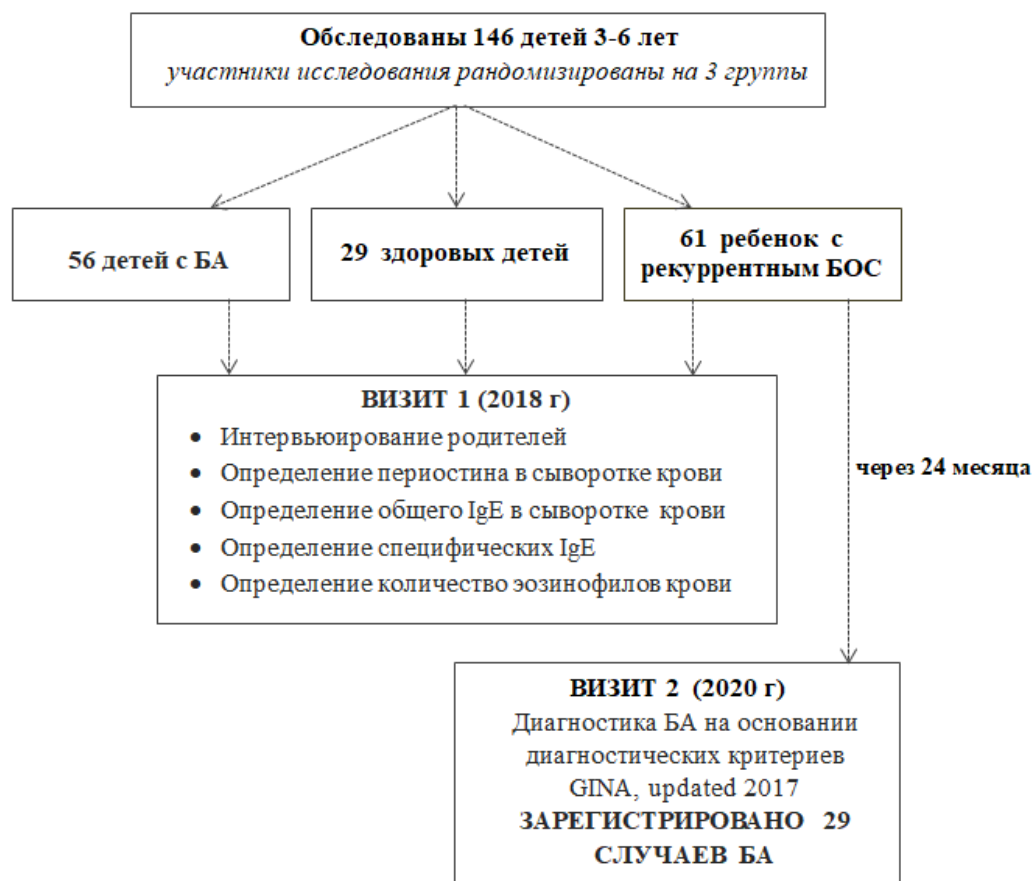


Рисунок 2 – Схема исследования

Критерии включения:

- дети 3-6 лет с БА;
- дети 3-4 лет с рекуррентным БОС ( $\geq 3$  эпизодами БОС за прошедшие 12 месяцев);
- дети 3-6 лет I и II групп здоровья (контрольная группа);
- подписанное информированное добровольное согласие родителей/законных представителей на участие детей в исследовании.

Критерии невключения:

- любое острое и хроническое заболевание.

На первом визите всем участникам исследования проводился однократный забор венозной крови для определения уровня периостина в сыворотке крови, уровня общего и специфических IgE, абсолютного и относительного количества эозинофилов крови. Определение уровня периостина в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реагентов (каталог научно-производственного объединения «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 уровня общего IgE в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного твердофазного 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: согласно лабораторному регламенту, варьирует от 3,3 до 4,5 % (межсерийный – 5,1–6,7 %). Определение уровня sIgE к ингаляционным аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимopheевки, пыльца полыни) проводили методом иммунофлюоресценции на трехмерной твердой пористой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) с использованием тест-систем этого же производителя. Аналитическая чувствительность теста – 0,1 кЕ/л. Внутрисерийный коэффициент вариации для концентраций IgE – от 0,35 до 100 кЕ/л: варьирует в пределах 4-5 % (межсерийный – 4–9 %). Абсолютное и относительное количество эозинофилов определяли в венозной крови на гематологическом анализаторе Mindray BC-5800.

На второй визит, проведенный через 24 месяца, были приглашены дети с рекуррентным БОС. Во время второго визита проводили диагностику БА на основании диагностических критериев международного согласительного документа *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017)*.

**Процедуры статистического анализа** выполнялись с помощью статистических пакетов SAS statistical software, версия 9.4 (SAS Institute Inc., США) и STATISTICA 12.

Показатель распространенности АР и БА в популяции рассчитывали по формуле:  $A/N \times B$ , где А – число участников, ответивших «Да» на вопросы скрининговой анкеты; N – численность выборки скринингового этапа исследования; В – число участников в процентном соотношении с подтвержденным диагнозом АР и БА на клиническом этапе. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков проведена с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения средние значения количественных признаков приведены в виде  $M \pm SD$ , где М – среднее значение, SD – стандартное отклонение. В случае ненормального распределения значений указывалась медиана (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартили. Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением для независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента, для сравнения признаков с асимметричным распределением – критерий Ван дер Вардена. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Для оценки корреляционных парных связей между количественными показателями использовали



коэффициент корреляции Спирмена. Для изучения факторов риска и построения прогностических моделей применяли бинарную логистическую регрессию. Изучение диагностической информативности биомаркеров воспаления крови проведено с помощью ROC-анализа.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1 Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста: одномоментное популяционное исследование**

Проведено одномоментное популяционное исследование с целью изучения распространенности, клинико-аллергологической характеристики и факторов риска развития АР и БА у городских детей дошкольного возраста.

#### **1.1 Распространенность и факторы риска аллергического ринита у городских детей дошкольного возраста**

На этапе скрининга родители 577/3205 (18,0 %) детей утвердительно ответили на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?». Таким образом, распространенность симптомов АР по результатам скрининга составила 18,0 %. Родители 262/577 (45,4 %) детей с симптомами АР дали согласие на участие в клиническом этапе исследования, соответственно 315/577 (54,6 %) – отказались. Из 262 детей, принявших участие в клиническом этапе исследования, у 154 (58,8 %) диагноз АР был верифицирован врачами исследователями на основании критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008), из них лишь у 74 (48,0 %) диагноз АР был установлен в учреждениях практического здравоохранения до включения в исследование. Таким образом, распространенность АР среди городских детей в возрасте 3-6 лет составила 10,6 %. Установлен более высокий показатель распространенность АР среди детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет – 11,9 и 9,2 % соответственно ( $p = 0,013$ ). Распространенность АР среди мальчиков 3-6 лет выше по сравнению с аналогичным показателем среди девочек – 12,4 и 8,4 % соответственно ( $p < 0,001$ ).

При анализе клинической характеристики АР у большей части детей диагностировано персистирующее течение – 131 (85,1 %) и легкая степень тяжести заболевания – 107 (69,5 %). Интермиттирующее течение установлено у 23 (14,9 %) детей, среднетяжелое/тяжелое течение – у 47 (30,5 %) детей. Две трети детей с АР 106 (68,8 %) имели коморбидные аллергические

заболевания, у 39 (25,3 %) диагностирован атопический дерматит (АД), у 47 (30,5 %) – БА, у 20 (12,9 %) – сочетанное течение БА и АД.

Более половины детей с АР сенсibilизированы к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* и пылевым аллергенам – 95 (61,7 %) и 93 (60,3 %) соответственно, четвертая часть 37 (24,0 %) – к эпидермальным аллергенам, к пищевым аллергенам сенсibilизирована десятая часть пациентов – 14 (9,1 %). При анализе возрастных особенностей сенсibilизации выявлено, что дети 5-6 лет чаще сенсibilизированы к эпидермальным аллергенам по сравнению с детьми 3-4 лет ( $p < 0,0001$ ), в соответствии с рисунком 3.

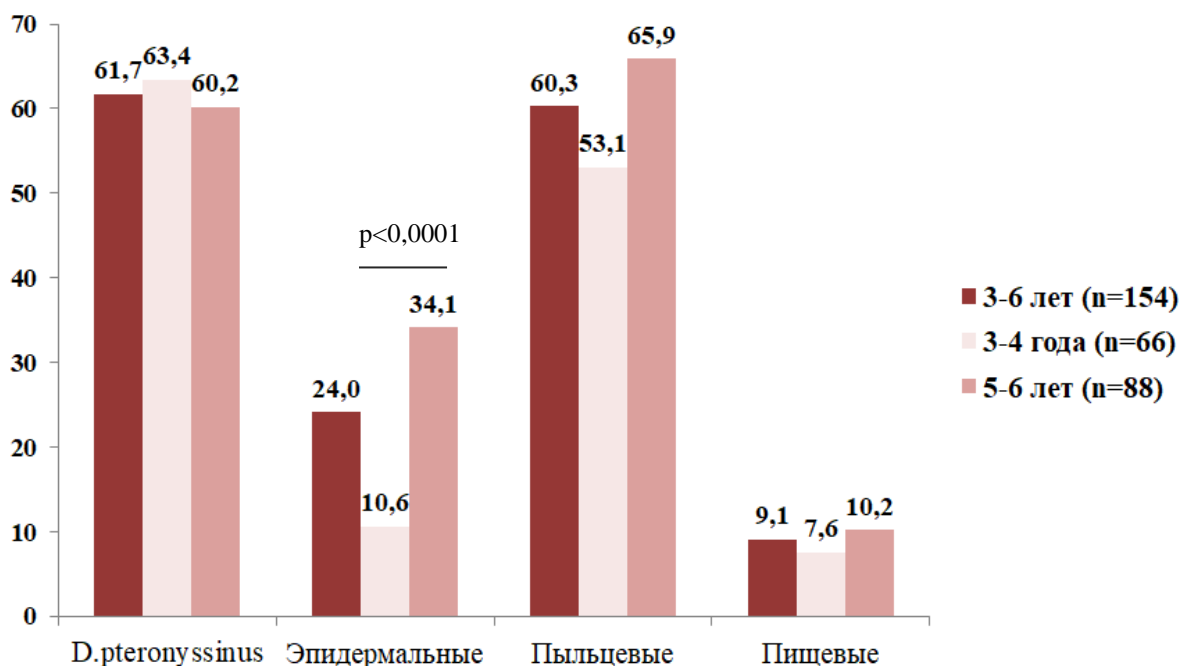


Рисунок 3 – Частота сенсibilизации к различным группам аллергенов среди городских детей 3-6 лет с аллергическим ринитом

Полисенсibilизация зафиксирована у 62 (40,3 %) детей с АР. У детей 5-6 лет полисенсibilизация регистрировалась чаще по сравнению с детьми 3-4 лет – 43 (48,8 %) и 19 (28,7 %) соответственно ( $p = 0,012$ ). При анализе спектра сенсibilизации к различным аллергенам установлено, что 30 (19,5 %) детей дошкольного возраста сенсibilизированы к аллергенам кошки и лишь 8 (5,2 %) – к аллергенам собаки, из пылевых аллергенов чаще регистрировалась сенсibilизация к пыльце березы – 63 (40,9 %), реже к луговым травам и полыни – 22 (14,3 %) и 25 (16,2 %) соответственно, среди пищевых аллергенов чаще отмечалась сенсibilизация к аллергенам куриного яйца 8 (5,2 %) и коровьего молока 4 (2,6 %). При анализе возрастных особенностей установлена более высокая частота сенсibilизации среди детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет к аллергенам кошки ( $p < 0,000$ ), пыльце луговых трав ( $p = 0,011$ ) и пыльце полыни ( $p = 0,003$ ) (таблица 1).

Таблица 1 – Частота сенсibilизации к различным аллергенам у городских детей 3-6 лет с аллергическим ринитом

Аллергены, абс./( %)	Дети 3-4 лет			p*	Дети 5-6 лет			p*	Итого			p*	p**
	муж n = 44	жен n = 22	всего n = 66		муж n = 68	жен n = 20	всего n = 88		муж n = 112	жен n = 42	всего n = 154		
<b>Ингаляционные аллергены</b>													
Клещ D. Pteronyssinus	32/73	10/45	42/63	0,029	41/60	12/60	53/60	0,981	73/65,2	22/52	95/61,7	0,351	0,666
Кошка	–	4/18	4/6	0,003	18/26	8/40	26/29	0,243	18/16,1	12/29	30/19,5	0,081	< 0,001
Собака	–	3/14	3/4	0,012	4/6	1/5	5/6	0,880	4/5,6	4/9	8/5,2	0,138	0,753
Береза	18/41	8/36	26/39	0,721	30/44	7/35	37/42	0,467	48/42,8	15/36	63/40,9	0,422	0,740
Микст луговых трав	2/4	2/9	4/6	0,465	12/18	6/30	18/20	0,221	14/12,5	8 /19	22/14,3	0,301	0,011
Полынь	4/9	–	4/6	0,144	11/16	10/50	21/24	0,001	15/13,4	10/24	25/16,2	0,118	0,003
<b>Пищевые аллергены</b>													
Коровье молоко	–	1/4	1/1	0,154	3/4	–	3/3	0,339	3/2,7	½	4/2,6	0,917	0,464
Куриное яйцо	2/4	–	2/3	0,309	3/4	3/15	6/7	0,098	5/3,2	3/7	8/5,2	0,504	0,294
Рыба	–	2/9	2/3	0,042	2/3	–	2/2	0,437	2/1,2	2/5	4/2,6	0,301	0,771
Пшеница	–	–	–	–	2/3	–	2/2	0,437	2/1,2	–	2/1,3	0,383	0,217

Примечание \* – достоверность различий между мальчиками и девочками; \*\* – достоверность различий между детьми 3-4 и 5-6 лет.

В качестве факторов, ассоциированных с формированием АР к 3-6 годам жизни оценивали отягощенный семейный аллергологический анамнез, мужской пол ребенка, длительность грудного вскармливания менее 6 месяцев, искусственное вскармливание, недоношенность, регулярный контакт (как минимум 1 раз в неделю) с домашними животными на первом году жизни, курение родителей во время беременности, на первом году жизни ребенка и на момент исследования, регулярный прием витамина Д на первом году жизни. Из 3 205 детей, принявших участие в исследовании, учитывались данные 2 890 детей, 154 из которых с АР и 2 736 – дети контрольной группы без АР.

Для оценки факторов риска АР применяли логистический регрессионный анализ с последовательным исключением независимых переменных. Согласно полученным данным ведущим фактором, ассоциированным с развитием АР в дошкольном возрасте, является отягощенный семейный аллергологический анамнез ( $p < 0,0001$ ), о чем свидетельствует наибольший модуль стандартизованного коэффициента для этого фактора – 0,380. Следующими по значимости факторами являются мужской пол ребенка ( $p < 0,0001$ ), регулярный прием витамина Д на первом году жизни ( $p = 0,020$ ) и пассивное курение ( $p = 0,010$ ), модули стандартизованных коэффициентов для которых – 0,262, 0,195 и 0,155, соответственно. Процент конкордации для полученного уравнения – 73,9 %, коэффициент D-Зомера – 0,485 (таблица 2).

Таблица 2 – Основные параметры финального уравнения логистической регрессии

Независимые переменные	Коэффициент	хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	p
Мужской пол	0,951	25,691	0,262	< 0,0001
Отягощенный аллергологический анамнез	1,592	79,277	0,380	< 0,0001
Курение родителей в настоящее время	0,604	5,670	0,155	0,040
Регулярный прием витамина Д на первом году жизни	-0,560	7,213	0,195	0,020

Ассоциацию между каждым фактором отдельно и развитием АР в дошкольном возрасте оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Отягощенный семейный аллергологический анамнез повышает риск развития АР к 3-6 годам жизни в 4 раза (ОШ 4,05; 95 % ДИ 2,91–5,63), мужской пол ребенка повышает риск развития АР более чем в 2 раза (ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,81–3,75), пассивное курение повышает риск развития АР на 80 % (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,81),

регулярный прием витамина Д на первом году жизни снижает риск развития АР к 3-6 годам жизни на 50 % (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,80).

## 1.2 Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста

На этапе скрининга родители 355/3205 (11,1 %) детей утвердительно ответили на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?». Таким образом, распространенность симптомов БА по результатам скрининга составила 11,1 %. Из 355 детей с симптомами БА в клиническом этапе приняли участие 248 (69,9 %) детей, из них у 128 (51,6 %) диагноз БА был верифицирован врачами исследователями на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017). Лишь 86 (67,2 %) детей с верифицированной на клиническом этапе БА имели ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения диагноз. Таким образом, распространенность БА среди городских детей в возрасте 3-6 лет составила 5,7 %. Распространенность БА среди мальчиков 3-6 лет выше по сравнению с аналогичным показателем среди девочек – 6,5 и 4,5 % соответственно ( $p = 0,011$ ).

Более половины детей имели легкую степень тяжести БА – 76 (59,4 %), 50 (39,1 %) детей – среднюю степень тяжести, 2 (1,6 %) ребенка – тяжелую степень тяжести. Две трети детей 80 (62,5 %) имели контролируемое течение заболевания, 34 (26,6 %) ребенка – частично контролируемое течение и 14 (10,9 %) детей – неконтролируемое течение заболевания. Коморбидные заболевания диагностированы у 73 (57,0 %) детей с БА, у 47 (36,7 %) – АР, у 6 (4,7 %) – АД, у 20 (15,6 %) детей – сочетанное течение АР и АД.

Большинство детей с БА – 100 (78,1 %) сенсibilизированы к ингаляционным аллергенам и имеют аллергический фенотип заболевания, соответственно у 28 (21,9 %) детей неаллергический фенотип БА. Около половины детей с БА сенсibilизированы к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльцевым аллергенам – 68 (53,1 %) и 60 (46,8 %), пятая часть 26 (20,3 %) – к эпидермальным аллергенам, к пищевым аллергенам сенсibilизирована десятая часть пациентов – 16 (12,5 %). При анализе возрастных особенностей выявлено, что дети 5-6 лет чаще сенсibilизированы к эпидермальным и пищевым аллергенам по сравнению с детьми 3-4 лет ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,003$ ). Частота сенсibilизации к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльцевым аллергенам среди детей 3-4 и 5-6 лет статистически сопоставима ( $p = 0,169$ ;  $p = 0,143$ ), в соответствии с рисунком 4.

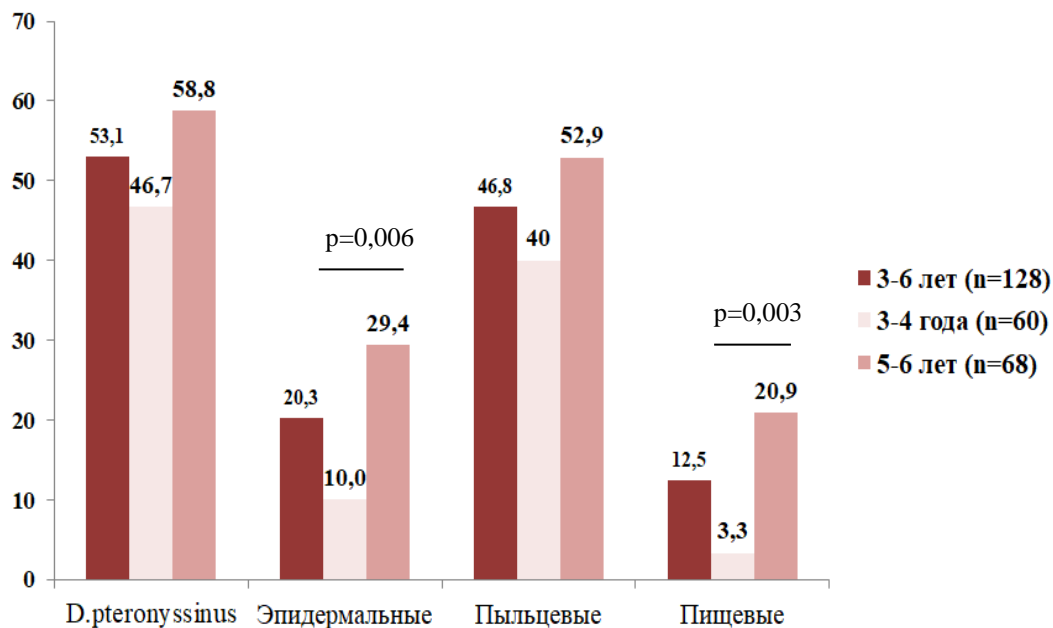


Рисунок 4 – Частота сенсibilизации к различным группам аллергенов среди городских детей 3-6 лет с бронхиальной астмой

При анализе спектра сенсibilизации установлено, что 20 (15,6 %) детей 3-6 лет с БА сенсibilизированы к аллергенам кошки и лишь 6 (4,7 %) – к аллергенам собаки, из пыльцевых аллергенов чаще регистрировалась сенсibilизация к пыльце березы – 42 (32,8 %), реже к луговым травам и полыни – 12 (9,3 %) и 16 (12,5 %) соответственно. Из пищевых аллергенов наиболее часто отмечалась сенсibilизация к куриному яйцу – 12 (9,3 %), реже к коровьему молоку и рыбе – 6 (4,7 %) и 2 (1,5 %) детей соответственно. При анализе возрастных особенностей зафиксирована более высокая частота сенсibilизации к аллергенам кошки ( $p = 0,008$ ), пыльце полыни ( $p = 0,003$ ), коровьему молоку ( $p = 0,018$ ) и куриному яйцу ( $p = 0,027$ ) среди детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет (таблица 3).

Таблица 3 – Частота сенсibilизации к различным аллергенам у городских детей 3-6 лет с бронхиальной астмой

Аллергены, абс. (%)	Дети 3-4 лет			p*	Дети 5-6 лет			p*	Итого			p*	p**
	муж n = 42	жен n = 18	всего n = 60		муж n = 48	жен n = 20	всего n = 68		муж n = 90	жен n = 38	всего n = 128		
Ингаляционные аллергены													
Клещ D. Pteronyssinus	22/52	6/33	28/47	0,175	30/62	10/50	40/59	0,339	52/58	16/42	68/53,1	0,104	0,169
Кошка	–	4/22	4/7	0,001	8/17	8/40	16/23	0,038	8/9	12/32	20/15,6	0,001	0,008
Собака	–	2/11	2/3	0,028	4/8	–	4/6	0,183	4/4	2/5	6/4,7	0,841	0,753
Береза	12/28	6/33	18/30	0,712	20/42	4/20	24/35	0,088	32/36	10/26	42/32,8	0,309	0,524
Микст луговых трав	2/5	2/11	4/7	0,366	2/4	6/30	8/12	0,002	4/4	8/21	12/9,3	0,003	0,323
Полынь	2/5	–	2/3	0,346	6/12	8/40	14/21	0,010	8/9	8/21	16/12,5	0,057	0,003
Пищевые аллергены													
Коровье молоко	–	–	–	–	4/8	2/10	6/9	0,825	4/4	2/5	6/4,7	0,841	0,018
Куриное яйцо	2/5	–	2/4	0,346	6/12	4/20	10/15	0,426	8/9	4/10	12/9,4	0,771	0,027
Рыба	–	–	–	–	2/4	–	2/3	0,354	2/2	–	2/1,5	0,354	0,180

Примечание – \* – достоверность различий между мальчиками и девочками; \*\* – достоверность различий между детьми 3-4 и 5-6 лет.

В качестве факторов, ассоциированных с развитием БА к 3-6 годам жизни, изучали отягощенный семейный аллергологический анамнез, мужской пол, длительность грудного вскармливания менее 6 месяцев, искусственное вскармливание, недоношенность, регулярный контакт (как минимум 1 раз в неделю) с домашними животными на первом году жизни, курение родителей во время беременности, на первом году жизни ребенка и на момент исследования, регулярный прием витамина Д на первом году жизни. Из 3 205 детей, принявших участие в исследовании, учитывались данные 3 098 детей, 128 из которых с БА и 2 970 – дети контрольной группы без БА.

Оценка вклада факторов в формирование БА к 3-6 годам жизни проводилась с помощью логистического регрессионного анализа, при проведении которого использовался метод последовательного исключения независимых перемен. После последовательного исключения незначимых переменных в уравнение вошли лишь 4 фактора. Наиболее значимое влияние на риск развития БА в дошкольном возрасте оказывают отягощенный семейный аллергологический анамнез ( $p < 0,0001$ ) и мужской пол ребенка ( $p < 0,0001$ ), о чем свидетельствуют наибольшие модули стандартизованных коэффициентов для этих факторов – 0,235 и 0,204 соответственно. Влияние на риск развитие БА оказывают так же недоношенность ( $p < 0,0001$ ), регулярный контакт с домашними животными ( $p = 0,025$ ) и регулярный прием витамина Д на первом году жизни ребенка ( $p = 0,043$ ). Процент конкордации для полученного уравнения – 71,6 %, т.е. полученное уравнение логистической регрессии, содержащее 4 предиктора в 71,6 % случаев правильно классифицирует пациентов на больных БА и здоровых. Коэффициент D-Зомера для полученного уравнения составил 0,490 (таблица 4).

Таблица 4 – Параметры финального уравнения логистической регрессии

Независимые переменные	Коэффициент	Хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	p
Мужской пол	0,854	19,045	0,235	< 0,0001
Недоношенность	0,812	11,363	0,138	< 0,0001
Регулярный прием витамина Д на 1-ом году жизни	-0,720	4,491	0,123	0,043
Отягощенный семейный аллергологический анамнез	0,415	12,926	0,204	< 0,0001
Контакт с животными на 1-ом году жизни ребенка	0,315	4,975	0,114	0,025



Для изучения ассоциации каждого фактора с развитием БА в дошкольном возрасте проведен расчет отношения шансов. Отягощенный семейный аллергологический анамнез повышает риск развития БА в дошкольном возрасте в 3 раза (ОШ 3,28; 95 % ДИ 2,29–4,69), мужской пол ребенка и недоношенность повышают риск БА в 2 раза (ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,49–3,23; ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,27–3,19 соответственно), регулярный контакт с домашними животными на первом году жизни повышает риск развития БА почти на 50 % (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,13–2,12), регулярный прием витамина Д на первом году жизни снижает риск развития БА на 60 % (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,39–0,96).

Таким образом, в ходе проведения популяционного исследования получены данные об истинной распространенности АР и БА у детей дошкольного возраста – 10,6 и 5,7 % соответственно, что значительно превышает данные официальной статистики. Распространенность АР и БА выше среди мальчиков по сравнению с девочками – 12,4 и 8,4 % ( $p < 0,001$ ) и 6,5 и 4,5 % ( $p = 0,011$ ) соответственно. Отсутствие ранее установленного в учреждениях практического здравоохранения диагноза у 52,0 % детей с АР и 32,8 % детей с БА свидетельствует о гиподиагностике аллергических заболеваний органов дыхания среди детей этой возрастной группы

В большинстве случаев АР у детей дошкольного возраста характеризуется персистирующим течением (85,1 %) и легкой степенью тяжести (69,5 %). Две трети детей с БА имеют легкую степень тяжести (59,4 %) и контролируемое течение (62,5 %) заболевания. У 1,6 % процентов тяжелая степень тяжести, у 10,9 % – неконтролируемое течение БА. Более половины детей с БА (57,0 %) и две трети детей с АР (68,8 %) имеют коморбидные аллергические заболевания. Большинство детей (78,1 %) с БА имеют аллергический фенотип заболевания. Наиболее значимыми ингаляционными аллергенами в развитии АР и БА среди детей 3-6 лет являются аллергены клеща *D. Pteronyssinus* (61,7 и 53,1 % соответственно), пыльцы березы (40,9 и 32,8 % соответственно) и кошки (19,5 и 15,6 % соответственно). Сенсibilизация к пищевым аллергенам выявлена у 9,1 % детей с АР и 12,5 % детей с БА. Наиболее часто регистрируется сенсibilизация к куриному яйцу – у 5,2 % детей с АР и 9,4 % детей с БА.

Наряду с общепризнанными факторами риска АР и БА – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом (ОШ 4,05; 95 % ДИ 2,91–5,63;  $p < 0,001$ ; ОШ 3,28; 95 % ДИ 2,29–4,69;  $p < 0,001$ ), мужским полом ребенка (ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,81–3,75;  $p < 0,001$ ; ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,49–3,23;  $p < 0,001$ ) и недоношенностью (ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,27–3,19;  $p < 0,001$ ), значимыми факторами риска являются пассивное курение (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,81;  $p = 0,040$ ) при АР, регулярный контакт с домашними животными на первом году

жизни (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,13–2,12;  $p = 0,025$ ) при БА. Фактором, ассоциированным со снижением риска развития АР и БА к 3-6 годам жизни, является регулярный прием витамина Д на первом году жизни (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,80;  $p = 0,020$ ; ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,96;  $p = 0,043$  соответственно).

## **2 Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста: проспективное когортное исследование**

Приоритетным направлением в диагностике БА является поиск новых биомаркеров, детекция которых не требует активного участия, что особенно актуально для детей раннего возраста, диагностика астмы у которых затруднительна по причине ограничения исследования функции легких. Наличие специфических биомаркеров необходимо не только для диагностики и оценки будущих рисков, таких как обострение и госпитализация, но и для осуществления персонифицированного подхода к терапии. С целью изучения диагностической информативности сывороточного периостина как биомаркера БА и биомаркера предиктора формирования БА у детей с рекуррентным БОС проведено проспективное когортное исследование с участием 146 детей дошкольного возраста – дети с БА ( $n = 56$ ), дети с рекуррентным БОС ( $n = 61$ ) и здоровые сверстники ( $n = 29$ ).

### **2.1 Сывороточный периостин при БА у детей 3-6 лет**

В исследовании приняли участие 85 детей в возрасте 3-6 лет – 56 детей с БА и 29 здоровых сверстников (контрольная группа). Группы детей были сопоставимы по полу (мальчиков 32 (57 %), девочек 17 (59 %) соответственно;  $p = 0,89$ ) и возрасту ( $4,2 \pm 0,9$  и  $4,5 \pm 1,0$  года соответственно;  $p = 0,92$ ). Легкую степень тяжести БА имели 23 (41 %) ребенка, среднюю степень тяжести – 31 (55 %) ребенок, тяжелую – 2 (3 %) ребенка. Две трети детей 38 (67 %) имели контролируемое течение заболевания и треть детей 18 (33 %) частично-контролируемое или неконтролируемое. Более половины детей 33 (58 %) сенсibilизированы к ингаляционным аллергенам. К клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* сенсibilизирован 21 (37 %) ребенок, к перхоти кошки – 20 (35 %) детей, к перхоти собаки – 8 (14 %) детей, к пыльце березы – 20 (35 %) детей, к пыльце тимopheевки – 4 (7 %) ребенка, к пыльце полыни – 10 (17 %) детей. Половина детей 27 (48 %) имели коморбидный АР.

Обнаружено статистически значимое повышение уровня периостина в сыворотке крови у детей с БА по сравнению с аналогичным показателем у здоровых сверстников – 5,7 (3,4; 8,0) и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ), в соответствии с рисунком 5.

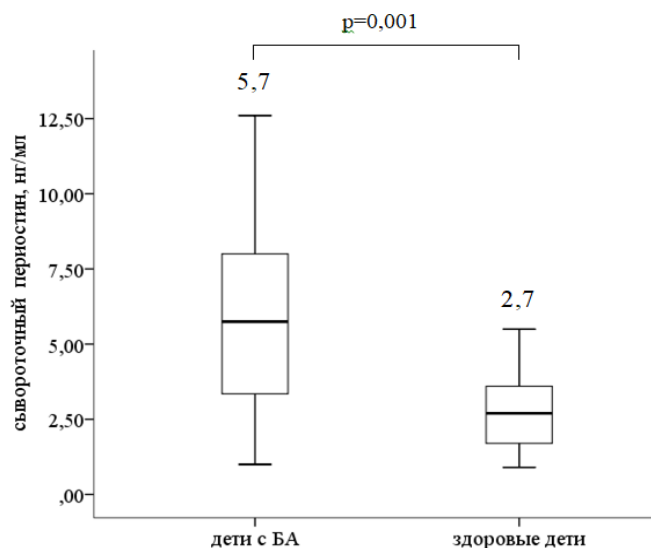


Рисунок 5 – Сравнение уровня периостина в сыворотке крови у детей с БА и здоровых сверстников

Зафиксированы сопоставимые показатели сывороточного периостина у детей 3-4 и 5-6 лет – 6,0 (3,4; 7,7) и 5,4 (3,0; 8,2) нг/мл соответственно ( $p = 0,050$ ), у мальчиков и девочек – 6,0 (3,4; 9,8) и 5,7 (3,4; 6,9) нг/мл соответственно ( $p = 0,084$ ).

С целью оценки диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей дошкольного возраста проведен ROC-анализ. Зафиксирована хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,81 (95 % ДИ 0,72–0,89), точка cut-off 4,4 нг/мл, чувствительность 70 %, специфичность 93 %, в соответствии с рисунком 6.

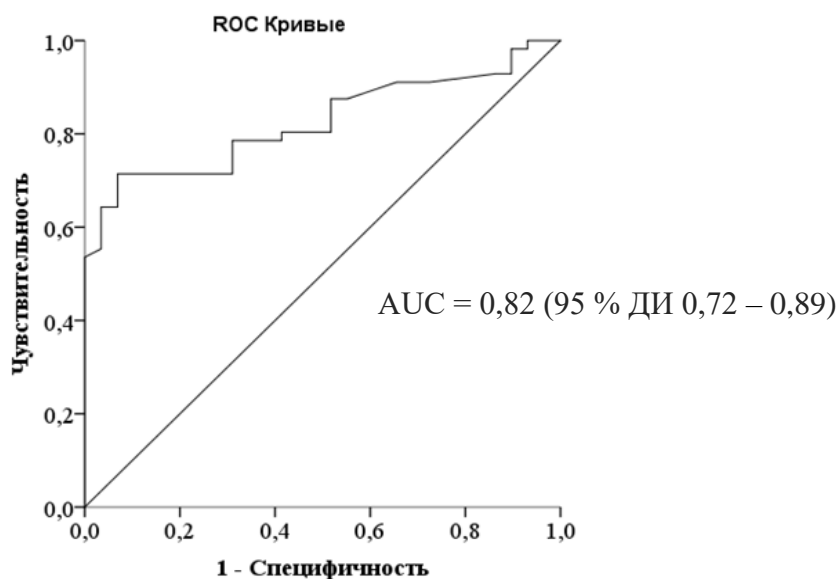


Рисунок 6 – ROC-кривая для сывороточного периостина

Проведено изучение ассоциации уровня сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – количеством эозинофилов крови и общим IgE. Ассоциацию оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Установлена умеренная положительная связь сывороточного периостина с абсолютным и относительным количеством эозинофилов крови ( $r_s = 0,35$ ,  $p = 0,007$ ;  $r_s = 0,32$ ,  $p = 0,016$  соответственно) и уровнем общего IgE ( $r_s = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ). При сравнении уровня сывороточного периостина у детей с аллергическим фенотипом БА с аналогичным показателем у детей с неаллергическим фенотипом заболевания, обнаружено статистически значимое повышение уровня сывороточного периостина у детей с аллергическим фенотипом астмы – 6,2 (4,5; 9,8) и 5,0 (2,8; 6,3) нг/мл соответственно ( $p = 0,015$ ).

При изучении уровня сывороточного периостина в зависимости от частоты обострений БА обнаружено повышение этого специфического белка у детей с частыми обострениями БА ( $\geq 3$  обострений БА за прошедшие 12 месяцев) по сравнению с аналогичным показателем у детей с редкими обострениями – 7,8 (4,7; 9,9) и 3,4 (2,1; 5,5) нг/мл соответственно ( $p = 0,040$ ). Для анализа ассоциации частоты обострений БА с сывороточным периостином проведен корреляционный и логистический регрессионный анализы. По данным корреляционного анализа зафиксирована сильная положительная связь уровня сывороточного периостина с количеством обострений БА ( $r_s = 0,710$ ;  $p < 0,001$ ). При проведении логистического регрессионного анализа (использован метод последовательного исключения независимых переменных) в качестве независимых переменных изучены уровень сывороточного периостина, количество эозинофилов крови, уровень общего IgE крови, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*, к эпидермальным аллергенам, к пылевым аллергенам, степень тяжести БА, наличие АР. После последовательного исключения незначимых переменных в финальное уравнение вошли лишь 3 из них. Согласно полученным параметрам наиболее значимое влияние на частоту обострений БА оказывает уровень сывороточного периостина, о чем свидетельствует наибольший модуль стандартизованного коэффициента для этой переменной – 1,985 ( $p < 0,0001$ ). Менее выраженное влияние на частоту обострений оказывают общий IgE и количество эозинофилов крови – стандартизованные коэффициенты 0,655 ( $p = 0,063$ ) и 0,497 ( $p = 0,830$ ) соответственно. Процент конкордации (процент верного предсказания) – 93,5 %, величина коэффициента D-Зомера – 0,870 (таблица 5).

Таблица 5 – Параметры уравнения логистической регрессии для зависимой переменной «течение БА с частыми обострениями»

Предикторы	Коэффициент	Хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	p
Константа	7,388	14,411	< 0,0001	< 0,0001
Периостин, нг/мл	1,206	13,582	1,985	0,0002
Эозинофилы крови, кл/мкл	2,627	3,000	0,497	0,083
Общий IgE, МЕ/мл	0,003	3,457	0,655	0,063

Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент.

Для изучения диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора частого обострения БА проведен ROC-анализ. Установлена отличная диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве предиктора частых обострений БА у детей 3-6 лет – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,92 (95 % ДИ 0,85–0,99), точка cut-off 6,7 нг/мл (чувствительность 85 %, специфичность 73 %) в соответствии с рисунком 7.

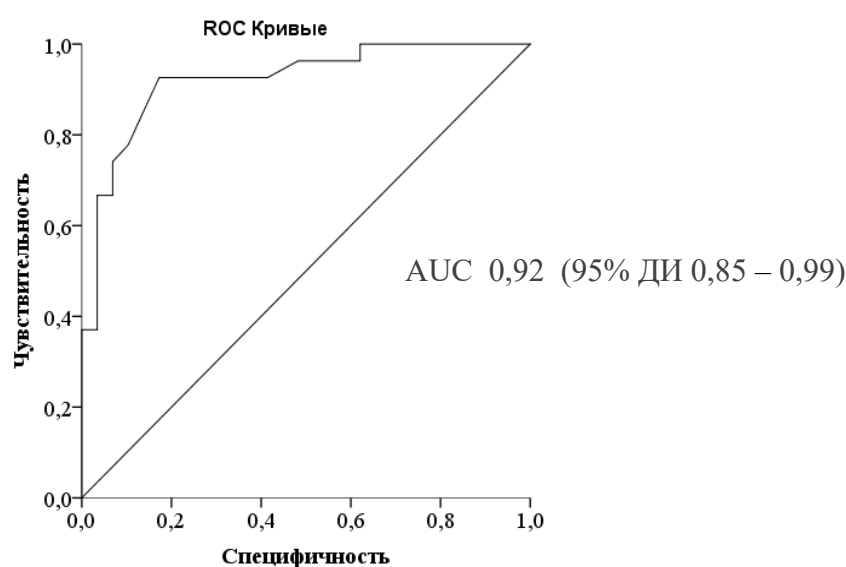


Рисунок 7 – ROC-кривая для сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора обострений БА

Проведено сравнение уровня сывороточного периостина у детей с контролируемым и неконтролируемым течением БА. Обнаружено статистически значимое повышение уровня сывороточного периостина у детей с неконтролируемым течением астмы по сравнению с контролируемым – 8,9 (5,2; 10,4) и 5,4 (3,1; 6,4) нг/мл соответственно

( $p = 0,006$ ). Для оценки ассоциации сывороточного периостина с контролем симптомов БА проведен корреляционный и логистический регрессионный анализы. По данным корреляционного анализа зафиксирована умеренная обратная связь уровня сывороточного периостина с уровнем контроля симптомов заболевания ( $r_s = -0,352$ ;  $p = 0,007$ ). Логистический регрессионный анализ (использован метод последовательного исключения независимых переменных) проведен для изучения влияния уровня сывороточного периостина и других независимых переменных (уровень общего IgE и количество эозинофилов крови, сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*, к эпидермальным аллергенам, к пыльцевым аллергенам, степень тяжести БА, наличие АР) на контроль симптомов астмы. После последовательного исключения незначимых переменных в уравнение вошли лишь 4 фактора. Согласно полученным параметрам уравнения наиболее значимое влияние на контроль симптомов БА оказывают сопутствующий АР – модуль стандартизованного коэффициента 0,742 ( $p = 0,022$ ) и количество эозинофилов крови – модуль стандартизованного коэффициента 0,559 ( $p = 0,043$ ). Менее выраженное и статистически незначимое влияние оказывают сенсibilизация к клещу *D. Pteronyssinus* ( $p = 0,085$ ) и уровень периостина в сыворотке крови ( $p = 0,049$ ). Процент конкордации для полученного уравнения – 84,4 %, т. е. полученная логистическая модель, включающая 4 переменных – уровень сывороточного периостина, количество эозинофилов крови, сенсibilизация к клещу *D. Pteronyssinus* и наличие АР в 84,4 % случаев верно классифицируют пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением БА. Величина коэффициента D-Зомера – 0,689 (таблица 6).  
Таблица 6 – Параметры уравнения логистической регрессии для зависимой переменной «неконтролируемое течение БА»

Предикторы	Коэффициент	Хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	p
Константа	2,823	4,684	–	0,030
Периостин, нг/мл	0,246	0,137	0,405	0,049
Эозинофилы крови, кл/мкл	2,925	1,285	0,559	0,043
Сенсibilизация <i>D. Pteronyssinus</i>	2,079	1,209	0,553	0,085
Аллергический ринит	2,676	1,325	0,742	0,022

Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент.

### 2.3 Диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера предиктора развития БА к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС

В исследовании принял участие 61 ребенок 3-4 лет с рекуррентным БОС, 38 (62 %) из которых – мальчики, 23 (38 %) – девочки. Средний возраст участников исследования  $3,5 \pm 0,5$  лет. По результатам обследования, проведенного на первом визите, треть детей 20 (33 %) сенсибилизированы к ингаляционным аллергенам, большая часть из которых сенсибилизированы к перхоти кошки – 13 (21 %), пыльце березы – 9 (14 %), клещу *D. Pteronyssinus* – 7 (11 %). У 16 (26 %) детей диагностирован АР, 17 (28 %) детей имели отягощенный семейный аллергологический анамнез. Уровень сывороточного периостина у детей с рекуррентным БОС составил 2,6 (1,6; 3,8) нг/мл, количество эозинофилов крови 320 (225; 550) кл/мкл, уровень общего IgE 122 (40,5; 397,5) МЕ/мл. Через 24 месяца от начала наблюдения у 29 (47 %) детей с рекуррентным БОС диагностирована БА. Дети имели легкую или среднетяжелую степень тяжести заболевания – 14 (48 %) и 15 (52 %) соответственно, большая часть детей имела контролируемое течение БА – 20 (69 %).

С целью изучения предикторов развития БА у детей с рекуррентным БОС проведено сравнение выявленных во время первого визита показателей биомаркеров воспаления, спектра сенсибилизации, частоты АР и отягощенного семейного аллергологического анамнеза у детей, которым через 24 месяца диагностирована и не диагностирована БА. Дети, которым через 24 месяца БА диагностирована, имели по сравнению с детьми без астмы статистически незначимое повышение уровня сывороточного периостина – 3,0 (1,8; 4,0) и 2,2 (1,5; 3,0) нг/мл соответственно ( $p = 0,149$ ), количества эозинофилов крови – 400 (200; 800) и 300 (200; 300) кл/мкл соответственно ( $p=0,071$ ) и общего IgE 150 (51; 625) и 74 (38; 573) МЕ/мл соответственно ( $p = 0,269$ ). В то же время дети, которым через 24 месяца диагностирована БА, чаще имели сенсибилизацию к ингаляционным аллергенам – 51% и 15% ( $p = 0,033$ ), АР – 41% и 12% ( $p = 0,011$ ) и отягощенный семейный аллергологический анамнез – 41% и 16% ( $p = 0,026$ ).

По данным ROC-анализа установлена неудовлетворительная диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора развития БА у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,60 (95 % ДИ 0,46–0,72).

Для изучения предикторов развития БА у детей с рекуррентным БОС проведен логистический регрессионный анализ. В качестве предикторов изучались сывороточный периостин, уровень общего IgE > 150 МЕ/мл, эозинофилия крови, сенсибилизация к ингаляционным аллергенам, сенсибилизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*,

наличие АР и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Применяли метод последовательного включения независимых переменных. В логистическую модель вошли лишь 4 предиктора. Согласно стандартизованным коэффициентам наиболее значимое влияние на развитие БА у детей с рекуррентным БОС оказывают наличие АР – 0,799 ( $p < 0,0001$ ) и отягощенный семейный аллергологический анамнез – 0,768 ( $p = 0,008$ ). Менее значимое влияние оказывают сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides Pteronyssinus* – 0,777 ( $p = 0,045$ ) и эозинофилия – 0,624 ( $p = 0,055$ ). Процент конкордации (процент верного предсказания) для полученного уравнения – 73,3 %, т. е. в 73,3 % случаев полученная прогностическая модель правильно классифицирует детей с рекуррентным БОС у которых сформируется и не сформируется БА к 5-6 годам жизни. Коэффициента D-Зомера – 0,609 (таблица 7).

Таблица 7 – Параметры уравнения логистической регрессии для зависимой переменной «Формирование бронхиальной астмы»

Шаг	Предикторы	К*	хи-квадрат	сК**	% верного предсказания	p
	Константа	–	–	–	–	0,001
1	Аллергический ринит	1,504	18,199	0,799	65,0	< 0,0001
2	Отягощенный семейный анамнез	1,300	6,918	0,768	70,0	0,008
3	Эозинофилия	0,730	3,679	0,624	72,7	0,055
4	Сенсibilизация к <i>D. Pteronyssinus</i>	0,603	3,391	0,777	73,3	0,045

Примечание – \* – коэффициент, \*\* – стандартизованный коэффициент.

Согласно ОШ вероятность развития БА у детей с рекуррентным БОС увеличивается в 4 раза при наличии отягощенного семейного аллергологического анамнеза (ОШ 3,81; 95 % ДИ 1,14–12,74) и наличии АР (ОШ 4,94; 95 % ДИ 1,37–7,80), в 2 раза при наличии сенсibilизации к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,36–1,13) и эозинофилии (ОШ 2,10; 95 % ДИ 1,23–4,83). Для полученной логистической модели предсказания риска развития БА у детей с рекуррентным БОС проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой для полученной модели составила 0,736, что свидетельствует об хорошей предсказательной способности логит-модели, в соответствии с рисунком 8.



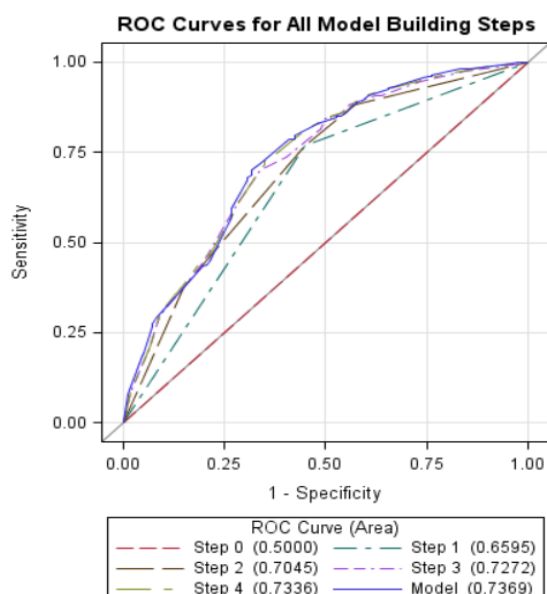


Рисунок 8 – ROC-кривая для логистической модели прогнозирования развития БА к 5-6 годам жизни у детей с рекуррентным БОС

Таким образом, в ходе проведения когортного проспективного исследования установлена хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,81 (95 % ДИ 0,72–0,89), точка cut-off – 4,4 нг/мл, чувствительность – 70 %, специфичность – 93 %. Результаты исследования демонстрируют повышение уровня сывороточного периостина у детей с аллергическим фенотипом БА по сравнению с аналогичным показателем у детей с неаллергическим фенотипом заболевания – 6,2 (4,5; 9,8) и 5,0 (2,8; 6,3) нг/мл соответственно ( $p = 0,015$ ). Так же обнаружена положительная ассоциация сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления – количеством эозинофилов крови ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,007$ ) и общим IgE ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные данные позволяют рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА у детей дошкольного возраста. Выявленная в ходе исследования ассоциация сывороточного периостина с частотой обострения БА по данным корреляционного ( $r_s = 0,710$ ;  $p < 0,001$ ) и логистического регрессионного анализов ( $p < 0,000$ ), а также отличная диагностическая информативность этого белка как биомаркера нестабильного течения БА с частыми обострениями (площадь под ROC-кривой AUC = 0,92; 95 % ДИ 0,85–0,99; точка cut-off  $\leq 6,7$  нг/мл; чувствительность – 85 %, специфичность – 73 %), позволяют рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера БА, ассоциированного с частотой обострения заболевания. Зафиксированная ассоциация сывороточного периостина с уровнем контроля симптомов БА по данным корреляционного ( $r = -0,352$ ;  $p = 0,007$ ) и логистического

регрессионного анализом ( $p = 0,049$ ), позволяет рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера БА, ассоциированного с контролем симптомов БА у детей дошкольного возраста. Зафиксирована недостаточная диагностическая информативность сывороточного периостина как предиктора развития БА к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС (AUC = 0,602; 95 % ДИ 0,468–0,725). Разработана логит-модель прогнозирования риска развития БА к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС с хорошей прогностической информативностью (площадь под ROC-кривой AUC = 0,73; чувствительность – 76 %; специфичность – 90 %), включающая 4 предиктора – АР, отягощенный семейный аллергологический анамнез, эозинофилия, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides Pteronyssinus*. Результаты проведенного исследования схематично представлены в соответствии с рисунком 9.

**ФАКТОРЫ РИСКА АР и БА у детей 3-6 лет**

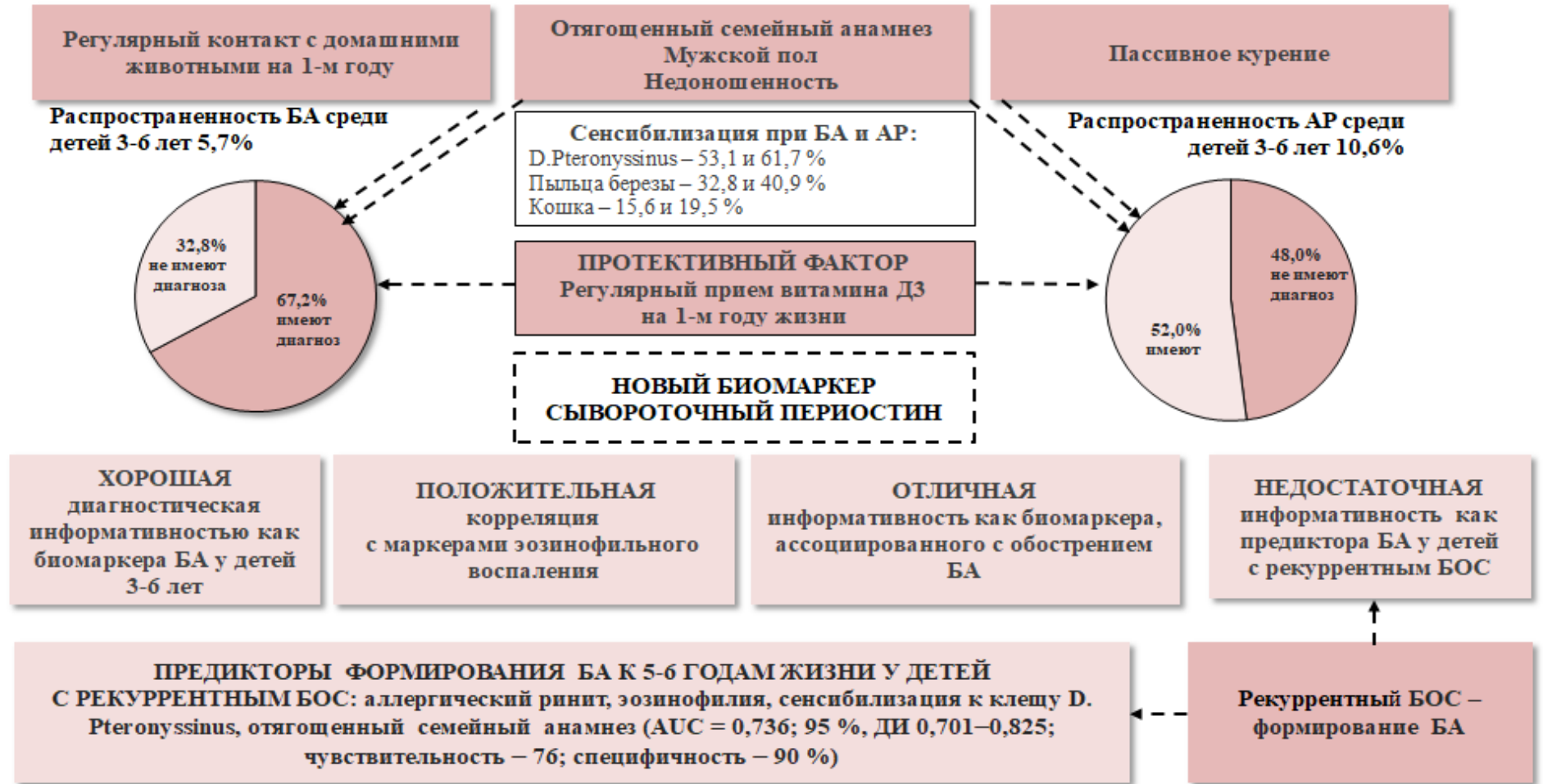


Рисунок 9 – Результаты исследования

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы среди городских детей 3-6 лет составила 10,6 и 5,7 % соответственно. Распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы выше среди мальчиков 3–6 лет по сравнению с аналогичным показателем среди девочек – 12,4 и 8,4 % ( $p < 0,001$ ) и 6,5 и 4,5 % ( $p = 0,011$ ) соответственно. Частота недиагностированного аллергического ринита среди детей 3-6 лет – 52,0 %, недиагностированной бронхиальной астмы – 32,8 %.

2. У 78,1 % детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой аллергический фенотип заболевания. Наиболее значимыми ингаляционными аллергенами в развитии аллергического ринита и бронхиальной астмы среди детей 3-6 лет являются аллергены клеща *D. Pteronyssinus* (61,7 и 53,1 % соответственно), пыльцы березы (40,9 и 32,8 % соответственно) и кошки (19,5 и 15,6 % соответственно). Сенсibilизация к пищевым аллергенам выявлена у 9,1 % детей с аллергическим ринитом и 12,5 % детей с бронхиальной астмой. Наиболее часто регистрируется сенсibilизация к куриному яйцу – у 5,2 % детей с аллергическим ринитом и 9,4 % детей с бронхиальной астмой.

3. Наряду с общепризнанными факторами риска аллергического ринита и бронхиальной астмы - отягощенным семейным аллергологическим анамнезом (ОШ 4,05; 95 % ДИ 2,91–5,63;  $p < 0,001$ ; ОШ 3,28; 95 % ДИ 2,29–4,69;  $p < 0,001$  соответственно), мужским полом ребенка (ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,81–3,75;  $p < 0,001$ ; ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,49–3,23;  $p < 0,001$  соответственно) и недоношенностью (ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,27–3,19;  $p < 0,001$ ), значимыми факторами риска являются пассивное курение (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,81;  $p = 0,040$ ) при аллергическом рините, регулярный контакт с домашними животными на первом году жизни (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,13–2,12;  $p = 0,025$ ) при бронхиальной астме. Регулярный прием витамина Д на первом году жизни снижает риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы к 3-6 годам жизни (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,80;  $p = 0,020$ ; ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,96;  $p = 0,043$  соответственно).

4. Уровень сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей 3-6 лет выше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых сверстников – 5,7 (3,4; 8,0) и 2,7 (1,7; 3,6) нг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Сывороточный периостин обладает хорошей диагностической информативностью как биомаркер бронхиальной астмы у детей 3-6 лет – площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,81$  (95 % ДИ 0,72–0,89), точка cut-off – 4,4 нг/мл, чувствительность – 70 %, специфичность – 93 %.

5. Сывороточный периостин коррелирует с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме у детей 3-6 лет –

уровнем общего IgE ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) и количеством эозинофилов крови ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,007$ ).

6. Сывороточный периостин коррелирует с клинической характеристикой течения бронхиальной астмы у детей 3-6 лет. Установлена ассоциация сывороточного периостина с частотой обострений и контролем симптомов бронхиальной астмы по данным корреляционного ( $r_s = 0,710$ ;  $p < 0,001$  и  $r = -0,352$ ;  $p = 0,007$  соответственно) и логистического регрессионного анализов ( $p < 0,0001$ ), что позволяет рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера бронхиальной астмы, ассоциированного с частотой обострений и контролем симптомов заболевания.

7. Зафиксирована недостаточная диагностическая информативность для сывороточного периостина в качестве предиктора развития бронхиальной астмы к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом (AUC = 0,602; 95 % ДИ 0,468–0,725; чувствительность – 70 %; специфичность – 40 %). Логистическая модель прогнозирования риска развития бронхиальной астмы к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать риск развития заболевания (AUC = 0,736; 95 % ДИ 0,701–0,825; чувствительность – 76 %; специфичность – 90 %).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

1. Полученные данные об особенностях эпидемиологической характеристики аллергических заболеваний органов дыхания в городской популяции детей дошкольного возраста могут быть использованы при проведении подобных эпидемиологических исследований в других регионах страны и приняты во внимание при планировании диагностической и лечебной работы органами управления здравоохранения.

2. Данные о факторах риска развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста, полученные в ходе популяционного исследования, могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике для первичной профилактики аллергических заболеваний органов дыхания среди детей раннего возраста.

3. Продемонстрированная в ходе исследования хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера бронхиальной астмы у детей 3-6 лет позволяет рекомендовать этот метод исследования в данной возрастной группе.

4. Выявленная положительная корреляция уровня сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме у детей 3-6 лет дает возможность использовать данный биомаркер для фенотипирования пациентов и назначения персонализированной терапии. Обнаруженная связь сывороточного периостина с клинической характеристикой бронхиальной астмы – частотой обострения, позволит использовать данный биомаркер для прогнозирования риска обострения.

5. Разработанная логит-модель прогнозирования риска развития бронхиальной астмы к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом помогут практикующим врачам своевременно выделить группы детей высокого риска по развитию бронхиальной астмы и проводить комплекс профилактических мероприятий, а также будут способствовать своевременной диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Prevalence of asthma-like symptoms and allergic disease in preschool children and risk factors / Shakhova N., Ardatova T., Kamaltynova E. // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement.* – 2017. – Т.72. № S103. P. 822-823.
2. Распространенность и факторы риска развития аллергического риноконъюнктивита среди детей дошкольного возраста Алтайского края. // Ардатова Т.С., Шахова Н.В., Николаева К.С. // Сборник тезисов XVIII съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 17-19 февраля 2020 г.) – С. 7.
3. Распространенность астмоподобных симптомов и аллергических заболеваний среди детей дошкольного возраста и факторы риска их развития / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Ардатова Т.С., Николаева К.С., Суркова М.В. // **Российский аллергологический журнал.** – 2017. – Т.14. – № 1. – С. 41-46.
4. Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С., Николаева К.С. // **Пульмонология.** – 2017. – Т.27. – № 5. – С. 636-642.
5. Распространенность и факторы риска аллергического ринита среди детей дошкольного возраста / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С., Николаева К.С. // **Вестник оториноларингологии.** – 2017. – Т.82. – № 6. – С. 47-51.
6. Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. // *Бюллетень медицинской науки.* – 2018. – № 4 (12). – С. 67-74.
7. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста Алтайского края / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С. // *Бюллетень медицинской науки.* – 2018. – № 1 (9). – С. 72-77.
8. Факторы риска аллергических заболеваний у детей дошкольного возраста / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Ардатова Т.С. // **Российский аллергологический журнал.** – 2018. – Т.15. – № S1-2. – С. 120-122-46.
9. Одномоментное исследование спектра сенсibilизации у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, проживающим в городских условиях Алтайского края / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. // **Российский аллергологический журнал.** – 2018. – Т.15. – № 5. – С. 76-80.
10. Аллергический ринит у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: одномоментное популяционное исследование / Шахова Н.В.,

Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С. // **Вопросы современной педиатрии.** – 2018. – Т.17. – № 3. – С. 228-235.

11. Государственная регистрация базы данных, охраняемой авторскими правами № 2018621849 от 20.11.18 г. «Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и факторы риска аллергического ринита у детей дошкольного возраста, проживающих на территории Алтайского края». Шахова Н.В.

12. Государственная регистрация базы данных, охраняемой авторскими правами № 2018621850 от 20.11.18 г. «Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и факторы риска бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста, проживающих на территории Алтайского края». Шахова Н.В.

13. Уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы и у здоровых сверстников / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. // **Доктор Ру.** – 2019. – № 9 (164). – С. 46-50.

14. Serum periostin as a biomarker for the diagnosis of asthma in preschool children / Shakhova N.V., Kashinskaya T.S., Kamaltynova E. // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement.* – 2019. – Т.74. № S106. P. TP1531.

15. Bronchial asthma in preschool children: a population-based cross-sectional study in Altai region / Shakhova N.V., Kashinskaya T.S., Kamaltynova E. // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement.* – 2019. – Т.74. № S106. P. TP1530.

16. Сывороточный периостин как биомаркер бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. // **Российский аллергологический журнал.** – 2019. – Т.16. – № S1. – С. 172-175.

17. Уровень сывороточного периостина у детей дошкольного возраста с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и здоровых сверстников: одномоментное исследование / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Колесникова О.И., Кашинская Т.С. // **Российский аллергологический журнал.** – 2019. – Т.16. – № 2. – С. 45-49.

18. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсibilизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2019. – Т.64. – № 1. – С. 88-93.

19. Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края (популяционное одномоментное исследование) / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Кашинская Т.С. // **Пульмонология.** – 2019. – Т.29. – № 4. – С. 411-418.



20. 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 / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. // **Вопросы современной педиатрии.** – 2019. – Т.18. – № 2. – С. 118-124.

21. Периостин – биомаркер бронхиальной астмы / Шахова Н.В. // **Вопросы современной педиатрии.** – 2019. – Т.18. – № 5. – С. 339-345.

22. Уровень сывороточного периостина у детей с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы и у здоровых сверстников. / Шахова Н.В. // Сборник тезисов XXII конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 21-23 февраля 2020 г.) – С. 246.

23. Сывороточный периостин – биомаркер бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. / Шахова Н.В. // Сборник тезисов XXII конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 21-23 февраля 2020 г.) – С. 245.

24. Serum periostin levels in children with positive or negative asthma predictive index and healthy age- matched subjects / Shakhova N.V., Kashinskaya T.S., Kamaltynova E. // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2020. – Т.75. № S109. P. TP 0702.

25. Распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы среди городских детей дошкольного возраста: результаты одномоментного исследования / Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2021. – Т. 100. № 2. – С. 72-77.

26. ROC-анализ диагностической информативности сывороточного периостина как биомаркера бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / Шахова Н.В., Кашинская Т.С. // *Российский аллергологический журнал.* – 2021. – Т. 18. № S. – С. 8-9.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – атопический дерматит

АР – аллергический ринит

АРК – аллергический риноконъюнктивит

АПС – астмоподобные симптомы

БА – бронхиальная астма

БОС – бронхообструктивный синдром

ВАР – врачомбно-верифицированный аллергический ринит

вБА – врачомбно-верифицированная бронхиальная астма

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

КПТ – кожные прик-тесты

ОРЗ – острая респираторная инфекция

GINA – Global Strategy for Asthma Management and Prevention

Ig – иммуноглобулин

IgE – иммуноглобулин E

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood

sIgE – специфические иммуноглобулин E

Шахова Наталья Викторовна

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ  
ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: РАПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА,  
БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ**

3.1.21. - педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук