

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шахова Наталья Викторовна

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

3.1.21. – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант: доктор медицинских наук,  
Камалтынова Елена Михайловна

Томск – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
1 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. РОЛЬ ПЕРИОСТИНА В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	17
1.1 Распространенность бронхиальной астмы среди детей.....	17
1.2 Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста, изученная посредством опросника ISAAC .....	22
1.3 Распространенность аллергического ринита среди детей .....	24
1.4 Распространенность симптомов аллергического ринита среди детей дошкольного возраста, изученная посредством опросника ISAAC .....	26
1.5 Факторы, ассоциированные с риском развития бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей.....	28
1.5.1 Связь мужского пола с риском развития бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте .....	28
1.5.2 Связь грудного вскармливание с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте .....	29
1.5.3 Связь пассивного курения с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте .....	30
1.5.4 Связь недоношенности с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте .....	32
1.5.5 Связь контакта с домашними животными с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте .....	33
1.5.6 Связь витамина Д с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте .....	34
1.6 Периостин – новый биомаркер бронхиальной астмы .....	35
1.6.1 Структура белка периостина.....	35
1.6.2 Стимуляторы синтеза периостина.....	36
1.6.3 Периостин-синтезирующие клетки легких .....	37

1.6.4 Ассоциация периостина с воспалением и ремоделированием дыхательных путей при бронхиальной астме .....	38
1.6.5 Уровень сывороточного периостина у пациентов с бронхиальной астмой .....	41
1.6.6 Ассоциация периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей .....	42
1.6.7 Ассоциация периостина с клинической характеристикой бронхиальной астмы и функцией внешнего дыхания .....	43
1.6.8 Периостин – маркер предиктор бронхиальной астмы у детей раннего возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом.....	46
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>48</b>
2.1 Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста.....	49
2.1.1 Чувствительность и специфичность вопросов валидизированной русскоязычной версии опросника ISAAC .....	51
2.1.2 Скрининговый этап исследования.....	53
2.1.3 Клинический этап исследования .....	57
2.2 Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста.....	66
2.3 Статистическая обработка данных .....	71
<b>3 ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВОПРОСОВ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ISAAC.....</b>	<b>75</b>
<b>4 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА СРЕДИ ГОРОДСКИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....</b>	<b>79</b>
4.1 Распространенность аллергического ринита среди городских детей дошкольного возраста.....	79
4.2 Клинико-аллергологическая характеристика аллергического ринита среди городских детей дошкольного возраста.....	82

4.3 Факторы, ассоциированные с развитием аллергического ринита у детей дошкольного возраста.....	88
<b>5 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДИ ГОРОДСКИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....</b>	<b>95</b>
5.1 Распространенность бронхиальной астмы среди городских детей дошкольного возраста.....	95
5.2 Клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста.....	98
5.3 Факторы, ассоциированные с развитием бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.....	105
<b>6 РОЛЬ ПЕРИОСТИНА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....</b>	<b>114</b>
6.1 Сывороточный периостин при бронхиальной астме у детей 3-6 лет.....	114
6.1.1 Сравнение уровня сывороточного периостина у детей с бронхиальной астмой и здоровых сверстников .....	115
6.1.2 Диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет по данным ROC-анализа.....	117
6.1.3 Ассоциация сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей.....	118
6.1.4 Ассоциация сывороточного периостина с частотой обострения бронхиальной астмы .....	122
6.1.5 Ассоциация уровня сывороточного периостина с уровнем контроля симптомов бронхиальной астмы .....	126
6.2 Диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера предиктора развития бронхиальной астмы у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом.....	132
6.2.1 Сравнение биомаркеров воспаления и частоты сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой и без бронхиальной астмы .....	134

6.2.2	Диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве предиктора развития бронхиальной астмы у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом по данным ROC-анализа .....	135
6.2.3	Логистический регрессионный анализ предикторов развития бронхиальной астмы к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом .....	137
	ВЫВОДЫ .....	175
	РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ .....	177
	СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	179
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	182

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) – наиболее часто встречающиеся хронические заболевания, распространенность которых растет среди детской и взрослой популяции параллельно с урбанизацией и индустриализацией общества [3; 308; 312; 345]. Согласно данным эпидемиологической программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) симптомы АР имеют в среднем 8,5 % школьников 6-7 лет и 14,6 % школьников 13-14 лет, симптомы БА – 11,8 % школьников 6-7 лет и 13,8 % школьников 13-14 лет [346].

АР и БА ложатся тяжелым бременем на пациентов, их семьи и общество в целом, что связано с хроническим течением, частыми обострениями и необходимостью длительной терапии этих заболеваний [56; 120; 159; 171; 230; 242; 255; 297; 304; 314; 326]. Данные систематического обзора свидетельствуют о негативном влиянии этих заболеваний на физическую активность, эмоциональную сферу и психическое здоровье пациентов, которое сопоставимо с влиянием таких хронических состояний как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и психосоматические расстройства. В странах Европейского Союза прямые затраты на одного пациента с АР варьируют от 130 до 993 долларов в год, непрямые затраты – от 102 до 6 174 долларов в год, при сочетанном течении АР и БА прямые затраты колеблются от 887 до 2 568 долларов в год, непрямые затраты в зависимости от региона достигают 1 788 долларов в год [80].

Традиционно данные о распространенности АР и БА среди детей основываются 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 Европейского Союза распространенность БА у детей этой возрастной группы колеблется от 8 до 17 % [66; 233; 235], в Японии – 9 % [125], в Южной Корее – от 4 до 13 % [62; 232], в Индии – 9 % [246], в Шри-Ланке – 21 % [276], в Мексике – 11 % [244]. Распространенность АР среди дошкольников США – 13 % [30], Южной Кореи – 17 % [228], Турции – 13 % [236], Японии – от 17 до 50 % [125; 296], Китая – от 10 до 14 % [229; 243].

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 и 7,4 % в г. Москве [16; 17]. Дефицит достоверной информации о распространенности и факторах риска АР и БА среди детей младшего возраста не позволяет эффективно планировать лечебно-диагностическую работу органами управления здравоохранения и сформировать стратегию ранней профилактики заболеваний органов дыхания у детей.

В 50 % всех случаев БА начинается в раннем возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни [13]. Тем не менее диагностика заболевания нередко осуществляется с задержкой. Согласно популяционным исследованиям распространенность недиагностированной БА среди детей и взрослых колеблется от 20 до 73 %, что ведет к неблагоприятным последствиям как для самих пациентов, так и для системы здравоохранения [325]. Особые проблемы возникают при диагностике БА у детей первых 6 лет жизни, обусловленные вариабельной клинической картиной заболевания и невозможностью оценки функции легких у детей этого возраста, в связи с чем диагноз астмы выставляется на основании клиничко-anamнестических данных. В этих условиях критически важно иметь высокочувствительные диагностические биомаркеры астмы, определение которых не требует активного участия ребенка.

Поиску биомаркеров БА в последние годы уделяется огромное внимание [70; 166]. В числе таковых активно изучается белок внеклеточного матрикса периостин, синтезируемый под влиянием цитокинов Т2 типа иммунного ответа – интерлейкина 4 (ИЛ-4) и интерлейкина 13 (ИЛ-13) фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками легких [187; 218; 271]. Согласно опубликованным данным, специфический белок периостин вносит большой вклад в формирование БА, что подтверждается повышенной экспрессией гена периостина эпителиальными клетками бронхов пациентов с астмой [15; 186; 270; 271]. Положительная ассоциация периостина с маркерами эозинофильного воспаления – эозинофилами мокроты и крови, оксидом азота (NO) в выдыхаемом воздухе, позволяет считать этот белок системным биомаркером эозинофильного воспаления дыхательных путей [158; 217; 290]. Диагностическая ценность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей дошкольного возраста не изучалась, а результаты исследований у детей старшей возрастной группы немногочисленны и противоречивы [12; 194; 205; 281; 286].

Рекуррентный бронхообструктивный синдром (БОС) у детей на фоне инфекций нижних дыхательных путей широко распространен в раннем возрасте [82; 154; 237; 330]. Согласно литературным данным распространенность рекуррентного БОС в популяции детей первого года жизни колеблется в зависимости от места проживания от 12 до 23 %, среди дошкольников в странах Европейского Союза – 12 %, среди дошкольников стран Латинской Америки – 19 % [101; 188]. В большинстве случаев рекуррентный БОС купируется к 6 годам жизни, однако после длительной ремиссии может появиться вновь с последующим формированием БА в более старшем возрасте [79; 93]. В связи с этим поиск клинических прогностических моделей и биомаркеров-предикторов формирования БА является приоритетным направлением в диагностике астмы у детей раннего возраста [29; 65; 92; 266]. В качестве биомаркеров-предикторов изучались оксид азота (NO) в выдыхаемом воздухе, общий иммуноглобулин E (IgE), специфические иммуноглобулины E (sIgE) и эозинофилы крови [259; 266]. Увеличение риска развития БА к школьному возрасту зафиксировано при

повышении эозинофилов крови в первые 2 года жизни более 300 кл/мкл и сенсibilизации к ингаляционным аллергенам (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,7–6,0) и (ОШ 3,3; 95 % ДИ 1,7–6,3) соответственно, а повышение уровня сывороточного периостина более 150 нг/мл увеличивает риск формирования БА к 6 годам в 2 раза (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3–4,4) [258]. Результаты исследований диагностической ценности биомаркеров крови в качестве предикторов формирования БА у детей дошкольного возраста с рекуррентным БОС противоречивы [21; 223], а оценка диагностической ценности сывороточного периостина в качестве предиктора формирования БА обнаружена нами лишь в одном исследовании [258].

Исходя из всего вышесказанного, не возникает сомнений в необходимости комплексного исследования, которое предоставит новые данные о распространенности, факторах риска БА и АР у детей дошкольного возраста, а также информацию о диагностической ценности 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.

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 %).

Теоретическое и практическое значение.

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, позволит 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 в дошкольно 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.

Полученные в ходе исследования данные используются 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 в формате онлайн «Аллергология и иммунология: от инноваций к практике» (г. Москва, 2021 г.)

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

### Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 221 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Текст иллюстрирован 32 таблицами, 31 рисунком. Список литературы включает 347 источников, в том числе 22 российских и 325 иностранных.

### Источник финансирования.

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

# 1 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. РОЛЬ ПЕРИОСТИНА В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

АР и БА являются наиболее распространенными хроническими заболеваниями, затрагивающими жизнь нескольких сотен миллионов человек во всем мире [345]. По данным эпидемиологической программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) распространенность симптомов АР регистрируется в среднем у 20,7 % детей 6-7 лет и 33,2 % детей 13-14 лет, распространенность астмоподобных симптомов – у 11,6 % детей 6-7 лет и 13,7 % детей 13-14 лет [346]. По результатам исследования «Глобальной сети по аллергии и астме в Европе» (Global Allergy and Asthma European Network, GA<sup>2</sup>LEN) распространенность астмоподобных симптомов среди респондентов 15-75 лет варьирует в Европейских странах от 8,5 до 32,0 %, в Новой Зеландии – от 24,2 до 27,3 %, в Австралии – 28,8 %, в США – 25,7 % [64].

Правительства и общественность сталкиваются с огромными прямыми и непрямыми издержками, которые оказывают серьезное воздействие на экономику в связи с расходами на здравоохранение, потерей производительности и невыходом пациентов на работу. В странах Европейского Союза прямые затраты на детей и подростков с АР и аллергической БА варьируют от 400 до 856 долларов в год, не прямые затраты достигают 3400 долларов в год [80].

## 1.1 Распространенность бронхиальной астмы среди детей

Распространенность БА растет параллельно с урбанизацией и индустриализацией общества и представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения [123; 139]. Согласно систематическому анализу БА является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием, которым страдают около 358 миллионов жителей планеты [94]. В

некоторых странах до 15–20 % населения страдают БА и Всемирная организация здравоохранения прогнозирует увеличение числа больных к 2025 г. на 100 миллионов [99]. Существуют значительные географические различия распространенности и тяжести течения БА. Распространенность астмы выше в странах с высоким уровнем дохода, при этом наиболее высокий показатель смертности зафиксирован в экономически слабо развитых странах [345]. Характер заболеваемости и распространенности БА у детей и взрослых различен. В то время как заболеваемость и распространенность астмы выше у детей, использование медицинских услуг, связанных с астмой, и смертность выше среди взрослых.

В первой половине XX века астма не относилась к распространенным заболеваниям и только в 60-е годы стали появляться сообщения о повышении заболеваемости астмой среди детей. В 1969 г. появилась первая убедительная публикация, свидетельствующая о росте распространенности астмы среди школьников Бермингема. Авторы сообщили о наиболее значимой роли в развитии БА клещей домашней пыли, сенсибилизация к которым была обнаружена более чем у 50 % пациентов. В течение последующих нескольких лет появлялись данные о растущей распространенности БА в Австралии, Японии [69; 88] и значимой роли клещей домашней пыли, что объяснялось улучшением условий для роста пылевых клещей в домах Великобритании, Австралии и Новой Зеландии в связи с повышением их комфортабельности и увеличением количества ковров. В 1985 г. зафиксировано значительное увеличение частоты госпитализации детей с обострением БА в Новой Зеландии, Англии, Уэльсе, США и Австралии [191]. В течение 15 лет частота госпитализаций увеличилась в Новой Зеландии в 10 раз, в Англии и Уэльсе – в 6 раз, в США – в 3 раза, в Канаде – в 4 раза, в Австралии (штат Квинсленд) – в 8 раз. В 1990 г. зафиксирован резкий скачок распространенности БА среди финских юношей призывного возраста [245]. Установлено 3-х кратное повышение распространенности астмы в период с 1926 по 1961 гг. (с 0,02 до 0,08 %) и 6-ти кратное повышение в период с 1966 по 1989 гг. (с 0,29 до 1,79 %). Ряд авторов продемонстрировали 12-ти кратное

увеличение распространенности БА среди финских юношей призывного возраста в период с 1966 по 2003 гг. (с 0,29 до 3,45 %) [322].

Несмотря на появление целого ряда публикаций из Австралии, Новой Зеландии и Великобритании, демонстрирующих скачок распространенности БА среди детей, исследования не отражали истинную эпидемиологическую ситуацию, поскольку были проведены с использованием разных методологий. Для глобальной оценки распространенности и ее временных тенденций необходимо было провести повторные исследования по идентичной методологии в разных регионах мира в выборках с одинаковым возрастным диапазоном. Впоследствии были проведены исследования, отвечающие этим критериям, два из которых стали крупнейшими – исследование распространенности симптомов БА среди взрослых 20–44 лет «The European Community Respiratory Health Survey» (ECRHS) и Международное исследование астмы и аллергии в детском возрасте «International Study of Asthma and Allergies in Childhood» (ISAAC).

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения в 1993 г. инициирован старт исследования ISAAC, которое продолжалось вплоть до 2012 гг. Это крупнейший в мире проект, в котором приняли участие почти 2 миллиона детей из 105 стран мира, и в 2005 г. зарегистрировано в «Книге рекордов Гиннеса» как самое большое эпидемиологическое исследование среди детей, выполненное по стандартизированной методике. Возможность изучения распространенности симптомов астмы с помощью такого простого инструмента как опросник стала очевидной после успешного проведения в 1990–1991 гг. многоцентрового исследования распространенности астмы в Австралии, Англии, Германии и Новой Зеландии посредством стандартизованных опросников [275].

Выполнена программа ISAAC в 3 фазы, в дизайне одномоментного поперечного исследования среди школьников двух возрастных групп – 6-7 лет и 13-14 лет. Первая фаза исследования проведена с целью изучения распространенности симптомов астмы и аллергических заболеваний среди детей разных стран путем сплошного стандартизованного анкетирования. Целью второй фазы стало изучение распространенности объективных маркеров и факторов

риска астмы и аллергии у детей. Третья фаза проведена с целью изучения временных тенденции изменения распространенности БА и аллергических заболеваний у детей.

Первая фаза исследования выявила почти 20-кратную разницу в показателях распространенности симптомов БА между разными исследовательскими центрами и регионами, которая варьировала 1,8 до 36,7 % [346]. Наиболее высокая распространенность симптомов БА выявлена в центрах Австралии, Ирландии, Великобритании, Новой Зеландии, Северной, Центральной и Южной Америки. Самые низкие показатели – в исследовательских центрах Албании, Греции, Восточной Европы, Тайваня, Китая, Индии, Узбекистана, Индонезии, Эфиопии.

В третьей фазе проведено повторное изучение распространенности симптомов БА через 5-10 лет с целью установления временных тенденций. Распространенность БА составила 11 % среди детей 6-7 лет и 13 % среди подростков 13-14 лет. Зафиксировано увеличение распространенности симптомов БА в обеих возрастных группах в Восточной Европе, Латинской и Северной Америке, Африке и снижение в странах Океании. В странах Западной Европы выявлено снижение распространенности астмоподобных симптомов у школьников 13-14 лет и увеличение у детей 6-7 лет [346].

Исследовательские центры России также стали участниками международной программы ISAAC. В первой фазе приняли участие родители первоклассников из 13 центров России ( $n = 39\ 056$ ) и школьники 13-14 лет из 17 центров России ( $n = 57\ 185$ ). Согласно мета-анализу национальных исследований, выполненных по программе ISAAC, распространенность симптомов БА среди школьников России сопоставима со среднемировыми показателями и колеблется в зависимости от регионов от 5 до 11 % у детей 7-8 лет, от 5 до 13 % у детей 13-14 лет. Установленный до начала исследования диагноз БА имели 0,3 – 5,7 % детей в возрасте 7-8 лет и 0,6 – 5,5 % детей в возрасте 13-14 лет [2]. В третьей фазе ISAAC участвовал лишь один исследовательский центр в г. Новосибирск. Установлено незначительное изменение распространенности астмоподобных симптомов в

динамике за 6 лет: зафиксировано ежегодное увеличение тяжелых приступов с речевой одышкой на 0,15 %, ночной кашель – на 0,42 % среди детей 13-14 лет. Родители детей 6-7 лет чаще говорили о наличии когда-либо диагностированной в учреждениях здравоохранения БА (рост на 0,15 % в год). Зафиксировано снижение показателя распространенности симптомов бронхоспазма на физическую нагрузку у детей 13-14 и 6-7 лет в среднем на 0,5 и 0,37 % в год соответственно. Частота большинства других симптомов существенно не изменилась [8].

Поскольку программа ISAAC была сфокусирована на детях 6-7 и 13-14 лет, распространенность астмы среди детей более старшего возраста оставалось неизученной, в связи с чем комитет экспертов Европы по астме и аллергии разработал новый инструмент исследования «Глобальная сеть по Аллергии и Астме в Европе» (Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN), исследовательская программа которого рассчитана на подростков в возрасте 15-18 лет [135]. В 2009 г. опубликованы результаты исследования распространенности БА у подростков, проведенного по протоколу GA2LEN в двух центрах Российской Федерации (г. Москва, г. Томск). Распространенность астмоподобных симптомов, изученная посредством анкетирования, составили 19,9 %. По результатам второго этапа исследования, диагноз БА был верифицирован лишь у 5,1 % подростков, что в 5 раз превышает данные официальной статистики [18].

В 2012 году создана международная организация «Глобальная сеть по Астме» (Global Asthma Network, GAN), одной из приоритетных задач которой стало дальнейшее проведение исследований в области эпидемиологии БА среди детей и взрослых. GAN представляет собой сотрудничество ученых программы ISAAC и Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (The Union). К настоящему времени в состав GAN входят 364 исследовательских центра из 135 стран мира, в том числе 4 центра из России: г. Новосибирска, г. Томска, г. Тобольска, г. Тюмени. Первая фаза GAN посвящена изучению распространенности БА у детей и взрослых в разных странах мира с целью проведения анализа временных тенденций изменения распространенности и

тяжести заболевания в период с 2003 г. по 2019 гг. К 2020 г. GAN планирует предоставить свои выводы. Первые результаты исследования GAN свидетельствуют о некоторой стабилизации роста распространенности БА среди детей. Получены сопоставимые показатели распространенности в 2003 и 2018 гг. среди детей 6-7 лет (15,0 и 14,6 % соответственно;  $p = 0,541$ ) и незначительное снижение среди детей 13-14 лет (13,9 и 12,5 % соответственно;  $p = 0,024$ ) [241].

В то время как первые результаты международного эпидемиологического исследования GAN демонстрируют стабилизацию показателей распространенности БА среди детей, публикуются исследования, демонстрирующие противоречивые данные. Ряд авторов фиксируют снижение распространенности БА среди детей [85; 141], другие, напротив, сообщают о высоких показателях распространенности БА среди детей и временную тенденцию к повышению [40; 83; 84; 124; 156; 305]. Согласно опубликованному в 2020 г. мета-анализу 24 исследований с участием 212 814 детей, распространенности БА среди городских детей Китая увеличилась с 1,2 % в 1990–1999 гг. до 3,3 % в 2011–2015 гг. [248].

## 1.2 Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста, изученная посредством опросника ISAAC

В половине всех случаев БА стартует в раннем возрасте, однако международные эпидемиологические исследования распространенности БА у детей дошкольного возраста не проводились, а все данные об эпидемиологии астмы в детской популяции базируются на результатах международного эпидемиологического исследования ISAAC, сфокусированного на детях школьного возраста. К настоящему времени опубликованы немногочисленные зарубежные национальные исследования, демонстрирующие значительные колебания распространенности БА среди детей раннего возраста между разными странами – от 2,6 до 21,6 % [68; 155; 199; 235; 244; 276; 331].

Зарубежные исследования распространенности симптомов БА у дошкольников проводятся с использованием разных методологий сбора клиничко-анамнестических данных, что делает невозможным провести объективное сравнение показателей. Однако в большинстве исследований в качестве инструмента для оценки распространенности симптомов БА используется опросник ISAAC. Согласно опубликованным данным распространенность симптомов БА среди детей дошкольного возраста, изученная посредством опросника ISAAC, варьирует 4,9 до 21,6 %. В странах Западной Европы распространенность астмоподобных симптомов колеблется от 8,9 до 17,1 % [66; 233], в Южной Корее – от 4,9 до 13,8 % [62; 232], в Индии – 9,2 % [246], в Японии – 9,3 % [125]. Поскольку в этих исследованиях применялась одинаковая методология сбора клиничко-анамнестических данных, полученные различия распространенности можно объяснить климато-географическими и социально-экономическими особенностями регионов (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты опубликованных исследований распространенности БА у детей дошкольного возраста, изученной посредством опросника ISAAC

Автор	Страна	Год публикации	Возраст, года	Распространенность, %
Kim и соавт.	Корея	2013	3–6	13,8
Cho и соавт.	Корея	2013	2–6	4,9
Broms и соавт.	Швеция	2013	1–6	8,9
Branco и соавт.	Португалия	2015	3–5	17,1
Huang и соавт.	Китай	2015	3–4	7,6
Dhakar и соавт.	Индия	2015	3–6	9,2
Okada и соавт.	Япония	2015	3–6	9,3

Таким образом, к настоящему времени мы не имеем научно обоснованной информации о распространенности, факторах риска БА среди детей дошкольного возраста, что не позволяет сформировать стратегию ранней профилактики заболевания.

### 1.3 Распространенность аллергического ринита среди детей

АР представляет собой распространённую проблему в детском и подростковом возрасте, негативно влияет на физическое, социальное и психологическое благополучие [200]. Эпидемиологические исследования демонстрируют рост распространенности АР в течение последних трех десятилетий в развитых странах мира [43]. АР страдает около 40 % мирового населения, 23–30 % населения Европы и 12–30 % населения США [136].

Большинство исследований, посвященных изучению распространенности АР, выполнены на педиатрической когорте. Самым масштабным стало исследование ISAAC. Первая фаза ISAAC продемонстрировала широкое колебание распространенности АР в разных странах мира от 0,8 до 14,9 % среди детей 6-7 лет, от 1,4 до 39,7 % среди детей 13-14 лет [346]. Самые низкие показатели распространенности АР зафиксированы в странах Центральной и Южной Азии, Восточной Европы. Среди школьников 6-7 лет высокие показатели распространенности обнаружены в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Австралия, Гонконг, Новая Зеландия, Южная Корея, Тайвань, Таиланд) и странах Южной Америки (Аргентина, Бразилия, Коста-Рика, Чили). Среди детей 13-14 лет высокие показатели распространенности отмечены в Индии, Австралии, Финляндии, Франции, Испании, Мальте, Канаде, Великобритании, Бразилии, Гонконге, Нигерии, Перу и США.

Анализ распространенности АР в двух возрастных группах выявил более высокие показатели среди детей 13-14 лет, в то же время в шести центрах Азии и Южной Америки распространенность АР среди детей 6-7 и 13-14 лет была сопоставима: г. Тайбей – 35 и 33 %, г. Бангкок – 29 и 31 %, г. Метро-Манила – 26 и 33 %, г. Сан-Паулу 29 и 32 %, г. Порту-Алегри 26 и 24 %, соответственно. В других центрах этих регионов (г. Сеул, г. Буенос Айрес, г. Росарио) распространенность АР среди детей 6-7 лет оказалась выше по сравнению с детьми 13-14 лет. Среди детей 6-7 лет наиболее высокая распространенность АР зафиксирована в г. Гонконге и г. Гамильтоне – 14 %, в г. Перте, г. Аделаиде и

г. Тайбеи – 15 %. Среди детей 13-14 лет высокая распространенность АР установлена в двух центрах Австралии – 23 % и г. Гонконге – 24 %. В двух центрах зафиксирована необычно высокая распространенность АР – в г. Асунсьон – 35 %, г. Ибадан – 40 % [346].

Согласно данным исследовательских центров России, принявших участие в изучении распространенности АР по международной программе ISAAC, распространенность АР в Томской области среди детей 7-8 лет составила 21,9 %, среди детей 13-14 лет – 34,2 % [10], в Ставропольском крае – 24,0 % среди детей 7-8 лет, 41,1 % – среди детей 13-14 лет [5], в Краснодарском крае – 25,4 % среди детей 7-8 лет и 40,3 % – среди детей 13-14 лет [6], в Агинском Бурятском автономном округе – 10,2 % среди детей 12-14 лет [19].

Третья фаза ISAAC показала среднюю распространенность АР 20,7 % среди детей 6-7 лет и 33,2 % среди детей 13-14 лет [346]. В большинстве исследовательских центрах зафиксирован рост распространенности симптомов заболевания в обеих возрастных группах. Так, 80 % центров продемонстрировали повышение распространенности АР в группе детей 6-7 лет и 70 % центров – среди детей 13-14 лет. Повышение распространенности АР в обеих возрастных группах отмечено в странах Латинской Америки и Азиатско-Тихоокеанском регионе, среди детей 6-7 лет – в странах Западной Европы и Океании, среди детей 13-14 лет – в странах Африки, Восточной Европы и Индии.

Одновременно с ISAAC целый ряд других эпидемиологических исследований демонстрировали рост распространенности симптомов АР в педиатрической когорте. E. von Mutius и соавт. зафиксировали рост распространенности АР среди детей восточной Германии с 2,3 % в 1991–1992 гг. до 5,1 % в 1995–1996 гг. [159].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о стабильно высоких показателях распространенности АР среди детей разных стран мира. По данным популяционного исследования среди подростков Швеции 13 % респондентов имеют симптомы АРК и лишь 69 % из них имеют врачебно-верифицированный диагноз [317]. По данным исследования,

проведенного в центральных и южных регионах Китая, общая распространенность АР среди детей 10-17 лет – 19,4 %, среди детей 10-12 лет – 15,8 %, у детей 13-14 лет – 17,0 %, у детей 15-17 лет – 18,0 % [242]. Эпидемиологическое исследование АР среди учеников младших классов Тайваня демонстрирует еще более высокую распространенность заболевания – 22,4 % [133]. S. Chinratanapisit и соавт., анализируя временные тенденции распространенности АР среди детей Бангкока, установили небольшое повышение распространенности заболевания среди детей 6-7 лет – 13,4 % в 2003 г., 15,0 % – в 2017–2018 гг. и снижение среди детей 13-14 лет – 23,9 % в 2003 г., 17,5 % – в 2017–2018 гг. [241].

В 2018 г. опубликованы результаты одномоментного международного исследования, в котором приняли участие 70 врачей членов Итальянского Общества Ринологии из 70 стран Азии, Европы, Америки и Африки. Анкетный опрос специалистов продемонстрировал значительное колебание распространенности АР среди детей и взрослых в зависимости от регионов проживания – от 15 до 25 %. Пациенты с АР наиболее часто в качестве коморбидных заболеваний имеют БА, конъюнктивит, синусит, назальный полипоз. Наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами при АР являются пыльца и клещи домашней пыли (67,3 %), аллергены животных (23,0 %) и аллергены плесневых грибов (21,1 %) [310].

#### 1.4 Распространенность симптомов аллергического ринита среди детей дошкольного возраста, изученная посредством опросника ISAAC

Международные стандартизированные эпидемиологические исследования распространенности АР среди дошкольников не проводились и вся информация об эпидемиологии ринита среди детей этого возраста, как и в случае с БА, базируется на результатах международного исследования ISAAC, сфокусированного на школьниках 6-7 и 13-14 лет.

Немногочисленные зарубежные исследования распространенности АР среди детей раннего возраста демонстрируют колебания показателей между разными странами от 5,5 до 50,7 % [114; 228; 229; 235; 307; 312]. В большинстве исследований в качестве инструмента для оценки распространенности симптомов АР у детей дошкольного возраста использовался опросник ISAAC, что позволяет сравнить показатели распространенности между разными странами. Согласно данным этих исследований распространенность симптомов АР среди детей дошкольного возраста варьирует 7,4 % до 50,7 % [236; 296]. В Китае распространенность симптомов АР у детей дошкольного возраста составила 42,5 % [23], в Турции – 13,4 % [236], в Японии – 17,8–50,7 % [125; 296] (таблица 2). В России проведено единственное исследование распространенности симптомов АР посредством опросника ISAAC среди дошкольников г. Москвы. Распространенность симптомов АР среди детей в возрасте 3-х лет составила 5,2 %, среди детей 4-х лет – 7,4 % [16].

Таблица 2 – Результаты опубликованных исследований распространенности АР у детей дошкольного возраста, изученной посредством опросника ISAAC

Автор	Страна	Год публикации	Возраст, года	Распространенность, %
Kong и соавт.	Китай	2006	3–6	10,8
Shimojo и соавт.	Япония	2015	3–6	50,7
Okada и соавт.	Япония	2016	3–6	17,8
Bolat и соавт.	Турция	2016	3–5	3,6
Huang и соавт.	Китай	2015	3–4	7,6
Yoon и соавт.	Корея	2017	3–7	17,3
Асманов и соавт	Россия	2016	4	7,4

Всего в России к настоящему времени выполнены два исследования распространенности АР среди дошкольников г. Волгограда и г. Москвы, демонстрирующие значительно отличающиеся показатели – 14,1 % в г. Волгограде и 7,4 % в г. Москве [16; 17]. Таким образом, мы не владеем

объективной информацией о распространенности и факторах риска АР среди детей дошкольного возраста, что требует проведения исследований.

### 1.5 Факторы, ассоциированные с риском развития бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей

Развитие атопических заболеваний, таких как АР и аллергическая БА, зависит от сложного взаимодействия между генетическими факторами, воздействием аллергенов и неспецифическими факторами, такими как табачный дым, загрязнение воздуха, инфекции и др. Пренатальное воздействие окружающей среды, которое поражает ребенка в утробе или в раннем возрасте, влияет на развитие атопических болезней [1], что особенно характерно для БА, нередко развивающейся на первом году жизни. Имеющиеся данные показывают, что мужской пол ребенка, нерациональное питание на первом году жизни, воздействие табачного дыма, недоношенность повышают риск развития БА и АР в детском возрасте.

#### 1.5.1 Связь мужского пола с риском развития бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте

Обзоры литературы свидетельствуют о существовании гендерных различий в распространенности БА и аллергических заболеваний у детей [175; 293]. Сообщается о более высокой распространенности свистящих хрипов и симптомов БА среди мальчиков младшего возраста по сравнению с девочками, однако в пубертатный период распространенность БА и аллергических заболеваний выше среди женщин [48]. Предполагается влияние половых гормонов и других факторов на гендерные различия в распространенности БА и аллергических заболеваний.

Одно из самых продолжительных многоцентровых популяционных когортных исследований аллергии (Multicenter Allergy Study, MAS) с участием 1 314 детей Германии продемонстрировало более высокие показатели

распространенности БА и АР среди мальчиков дошкольного и младшего школьного возраста по сравнению с девочками. К подростковому возрасту показатели распространенности БА среди мальчиков и девочек сравнивались [48], в то время как распространенность АР преобладала среди лиц мужского пола весь период наблюдения – до 20 лет жизни [315].

Мета-анализа 67 исследований продемонстрировал повышение риска развития АР у мальчиков к 11 годам жизни по сравнению с девочками (ОШ 1,21; 95 % ДИ 1,17–1,25), в то время как в подростковом возрасте мужской пол напротив снижает риск развития АР (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,85–0,95) [163]. В другом мета-анализе зафиксировано повышение риска коморбидного течения БА и АР у мальчиков по сравнению с девочками на 65 % (ОШ 1,65; 95 % ДИ 1,52–1,78), в подростковом возрасте мужской пол снижает риск коморбидного течения БА и АР на 39 % (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,51–0,72) [292]. Большинство публикуемых в последние годы исследований подтверждают результаты мета-анализов о повышении риска развития БА и АР в детском возрасте у лиц мужского пола вплоть до пубертатного периода развития.

#### 1.5.2 Связь грудного вскармливания с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте

Грудное вскармливание оказывает положительные краткосрочные и долгосрочные эффекты на здоровье детей, включая защиту от инфекций, влияние на нервно-психическое развитие, снижение риска ожирения и диабета 2 типа [75]. Влияние грудного вскармливания на риск развития БА до настоящего времени остается спорным [189]. Ряд исследователей сообщают о протективном действии грудного молока на развитие БА в детском возрасте [55; 72; 76; 126; 306; 311] и более высоких показателях ОФВ<sub>1</sub> у детей, находящихся на естественном вскармливании по сравнению со сверстниками, получающими искусственное или смешанное вскармливание [72]. Другие исследователи, напротив, не обнаруживают протективного действия грудного вскармливания

[28; 111; 168; 249] и сообщают о повышении риска формирования БА при продолжительности грудного вскармливания более 24 месяцев [55].

Опубликованный в 2015 г. мета-анализ подтвердил протективное действие грудного вскармливания на развития БА к 5-18 годам жизни (ОШ 0,76; 95 % ДИ 0,67–0,86) [71]. Однако исследования, входящие в этот мета-анализ, характеризовались значительной гетерогенностью, а сила полученных доказательств благоприятного влияния грудного вскармливания оценена авторами как очень низкая.

Влияние грудного вскармливания на риск развития АР в детском возрасте, как и на развитие БА, остается спорным. Мета-анализ 2015 г. не обнаружил протективное влияние грудного вскармливания на формирование АР (ОШ 0,92; 95 % ДИ 0,84–1,01). Стратифицированный по возрасту анализ зафиксировал слабые доказательства протективного действия грудного вскармливания на формирование АР у детей младше 5 лет (ОШ 0,79; 95 % ДИ 0,63–0,98) и отсутствие протективного эффекта у детей старше 5 лет (ОШ 1,05; 95 % ДИ 0,99–1,12) [71]. Опубликованные в последние 5 лет исследования также демонстрируют противоречивые результаты. Ряд исследователей сообщают о положительном влиянии грудного вскармливания [73; 180; 224; 273], другие не обнаруживают протективного действия грудного молока на развитие АР [168] или, напротив, сообщают о повышении риска формирования заболевания [238]. В крупном когортном исследовании аллергического ринита у детей (Allergic Rhinitis Cohort Study for kids, ARCO-kids study) при анализе сочетанного влияния грудного вскармливания и разных способов родоразрешения на развитие АР в детском возрасте продемонстрировано снижение риска развития заболевания на 54 % (ОШ 0,46; 95 % ДИ 0,30–0,73) при вагинальном разрешении и продолжительностью грудного вскармливания до 12 месяцев по сравнению с кесаревым сечением и длительностью грудного вскармливания менее 6 месяцев [180]. Таким образом, вопрос влияния грудного вскармливания на формирования БА и АР в детском возрасте остается нерешенным.

### 1.5.3 Связь пассивного курения с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте

Результаты международного исследования ISAAC продемонстрировали связь пассивного курения с БА в детском возрасте – курение родителей повышает риск развития симптомов БА к 6-7 годам жизни на 43 % (ОШ 1,43; 95 % ДИ 1,36–1,51), курение матери ассоциируется с более высоким риском развития БА по сравнению с курением отца (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,22–1,41; ОШ 1,13; 95 % ДИ 1,08–1,18, соответственно). Курение матери на первом году жизни ребенка повышает риск развития БА к 6-7 годам жизни на 38 % (ОШ 1,38; 95 % ДИ 1,24–1,53), курение матери на первом году жизни ребенка и в последующие годы – на 31 % (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,31–1,47). Получены доказательства дозозависимого влияния табачного дыма на риск развития БА – при выкуривании родителями до 9 сигарет в сутки риск развития БА повышается на 25 % (ОШ 1,25; 95 % ДИ 1,17–1,34), 20 и более сигарет в сутки – на 44 % (ОШ 1,44; 95 % ДИ 1,31–1,59).

Мета-анализ 2015 г. подтверждает результаты исследования ISAAC. Зафиксировано повышение риска развития БА к 6-ти годам жизни и старше при курении матери во время беременности (ОШ 1,22; 95 % ДИ 1,03–1,44) и повышение риска развития БА у детей младше 6-ти лет при курении матери или обоих родителей (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,13–1,51) [299]. Подавляющее большинство опубликованных в последние годы исследований демонстрируют негативное влияние пассивного курения на риск развития БА в детском возрасте [30; 54; 102; 116; 140; 201; 240; 300; 309]. Лишь в одном исследовании авторы не обнаружили положительной ассоциации между пассивным курением и риском развития БА в детском возрасте (ОШ 0,67; 95 % ДИ 0,41–1,11) [177].

Опубликованный в 2014 г. мета-анализ 97 исследований подтвердил неблагоприятное воздействие пассивного курения на риск развития АР в детском возрасте (ОР 1,10; 95 % ДИ 1,06–1,15) [32]. Мета-анализ 2017 г. обнаружил 2-х кратное повышение риска развития АР в детском возрасте при пассивном курении (ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,16–2,91) [239]. Подавляющее большинство исследований, изучающих влияния факторов внешней среды на развитие аллергических

заболеваний у детей, демонстрируют неблагоприятное влияние пассивного курения на риск развития АР в детском возрасте [45; 122; 145; 146; 183; 224; 273].

Таким образом, опубликованные мета-анализы и подавляющее большинство исследований свидетельствуют и неблагоприятном влиянии пассивного курения на риска развития БА и АР в детском возрасте.

#### 1.5.4 Связь недоношенности с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте

Опубликованный в 2014 г. мета-анализ 31 исследования продемонстрировал отрицательную ассоциацию между сроком гестации при рождении и риском развития БА [227]. Риск свистящего дыхания в дошкольном возрасте и БА в школьном возрасте у недоношенных детей выше по сравнению с доношенными на 30 и 40 %, соответственно (ОШ 1,34; 95 % ДИ 1,25–1,43; ОШ 1,40; 95 % ДИ 1,18–1,67). Выявлено почти 4-х кратное повышение риска развития свистящего дыхания в дошкольном возрасте и 3-х кратное повышение риска БА в школьном возрасте у недоношенных детей, рожденных на сроке гестации менее 28 недель, по сравнению с детьми, рожденными в срок (ОШ 3,87; 95 % ДИ 2,70–5,53; ОШ 2,92; 95 % ДИ 1,84–4,62). Мета-анализе 28 исследований, опубликованный в 2018 г., обнаружил связь между недоношенностью и гиперреактивностью бронхов. Продемонстрировано почти 2-х кратное увеличение риска развития гиперреактивности бронхов по результатам теста с метахолином (ОШ 1,89; 95 % ДИ 1,12–3,19) и почти 3-х кратное – по результатам теста с физической нагрузкой (ОШ 2,59; 95 % ДИ 1,50–4,50) [77].

Подавляющее большинство опубликованных в последние годы исследований подтверждают неблагоприятное влияние недоношенности на риск формирования БА в детском возрасте [67; 226; 260; 327]. В масштабном популяционном одномоментном исследовании с участием 90 721 ребенка выявлено повышение риска развития БА у недоношенных детей на 67 % по сравнению с доношенными детьми (ОШ 1,67; 95 % ДИ 1,49–1,86) [162]. Единичные исследования не зафиксировали влияния недоношенности на риск

формирования БА в детском возрасте [265]. Обзор исследований, посвященных изучению влияния недоношенности на здоровье во взрослой жизни, свидетельствует о повышении риска развития БА не только в детском, но и в взрослом возрасте [34].

Большинство исследований свидетельствуют об отсутствии связи между массой тела, сроком гестации при рождении и риском развития АР в детском возрасте. По данным мета-анализа 2017 и 2019 гг. не обнаружено связи между массой тела при рождении и риском развития АР в детском возрасте (ОШ 0,92; 95 % ДИ 0,69–1,23) [239; 254]. Опубликованные в последние годы исследования подтверждают выводы мета-анализа об отсутствии связи между массой тела, сроком гестации при рождении и риском развития АР [295].

#### 1.5.5 Связь контакта с домашними животными с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте

Мета-анализ 11 когортных исследований с участием 22 тысяч детей, опубликованный в 2012 г., не обнаружил связи между регулярным контактом с домашними животными в первые 2 года жизни и риском развития БА и АР в школьном возрасте [110]. ОШ для развития БА у детей, регулярно контактирующих в первые 2 года жизни с кошкой, собакой или пернатыми питомцами составляет 1,0 (95 % ДИ 0,78–1,28), 0,77 (95 % ДИ 0,58–1,03) и 1,03 (95 % ДИ 0,64–1,66), соответственно. Подобные результаты получены и для АР – ОШ для развития АР у детей, регулярно контактирующих в первые 2 года жизни с кошкой, собакой или пернатыми питомцами составляет 1,02 (95 % ДИ 0,80–1,30), 0,77 (95 % ДИ 0,55–1,07) и 1,28 (95 % ДИ 0,91–1,80), соответственно.

Несмотря на выводы мета-анализов результаты опубликованных в последние годы исследований противоречивы. Ряд исследователей демонстрируют неблагоприятное влияние контакта с животными в первые годы жизни на риск развития БА и АР в детском возрасте [60; 132; 231], другие свидетельствуют о протективном действии [113; 121] или его отсутствии [129]. Опубликованное в 2020 г. исследование с участием около двух тысяч человек

свидетельствует о повышенном риске сенсibilизации к аллергенам кошки и собаки у их хозяев (ОШ 13,7,  $p < 0,001$ ; ОШ 3,2,  $p < 0,001$ ) [37].

#### 1.5.6 Связь витамина Д с риском развитием бронхиальной астмы и аллергического ринита в детском возрасте

Дефицит витамина Д является часто встречающимся гиповитаминозом, распространенность которого колеблется в зависимости от страны проживания [333]. По опубликованным данным распространенность дефицита витамина Д среди детей Греции составляет 1,4 – 2,2 %, Германии – 6 %, Ирана – 43 % [96]. В России распространенность дефицита витамина Д среди детей первых 3-х лет жизни так же варьирует в зависимости от региона: во Владивостоке – 73 %, в Казани – 67 %, в Новосибирске – 65 %, в Москве – 27 %, в Екатеринбурге – 29 % и в Архангельске – 30 % [20]. В последние годы активно изучается роль витамина Д в развитии аллергических заболеваний, а также сердечно-сосудистых, ожирения, сахарного диабета, инфекции мочевыводящих путей [57; 98; 174; 294; 332; 334; 335].

Мета-анализ 14 исследований продемонстрировал снижение риска развития свистящих хрипов (ОШ 0,65; 95 % ДИ 0,54–0,79) и БА (ОШ 0,78; 95 % ДИ 0,69–0,89) у детей при приеме витамина Д матерью во время беременности [185]. Аналогичные результаты получены в другом мета-анализе – снижение риска развития свистящих хрипов при приеме витамина Д матерью во время беременности (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,55–0,83) [342]. G. Devereux, et al. в когортном исследовании зафиксировали снижение риска развития БА к 15 годам жизни при приеме витамина Д матерью во время беременности (ОШ 0,87; 95 % ДИ 0,78–0,98) [184]. В то же время в другом мета-анализе не обнаружено ассоциации уровня витамина Д в крови беременных с развитием БА (ОШ 0,98; 95 % ДИ 0,94–1,02) и свистящих хрипов у детей после рождения (ОШ 0,99; 95 % ДИ 0,98–1,00) [344].

Опубликован целый ряд исследований, в которых изучалась связь уровня витамина Д с риском развития БА и АР в детском возрасте [167].

А.М. AbdelKader, et al. зафиксировали повышение риска свистящих хрипов у детей 3–6 лет в 1,4 раза при уровне 25(ОН)Д < 30 нг/мл (ОШ 1,45; 95 % ДИ 0,74–2,82) и почти в 3 раза при уровне 25(ОН)Д < 20 нг/мл (ОШ 2,82; 95 % ДИ 1,24–6,4) [31]. По данным мета-анализа уровень витамина Д в сыворотке крови у детей с БА ниже по сравнению с аналогичным показателем у здоровых сверстников (ОШ 3,41; 95 % ДИ 2,04–5,69) [339]. Изучается влияние витамина Д и на риск развития АР. По данным мета-анализа дефицит витамина Д ассоциируется с повышением риска развития АР в детском возрасте (ОШ 0,75; 95 % ДИ 0,58–0,98) [337]. В то же время целый ряд авторов не обнаружили ассоциацию уровня витамина Д с риском развития БА и АР в детском возрасте [336; 340; 343; 344]. Таким образом, вопрос влияния дефицита витамина Д на риск развития БА и АР в детском возрасте остается нерешенным.

## 1.6 Периостин – новый биомаркер бронхиальной астмы

БА относится к гетерогенным заболеваниям, протекающим с разными фенотипами и эндотипами и, согласно Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative on Asthma, GINA, 2019), требует персонализированного подхода к терапии [138]. Поиск новых, высокочувствительных и легко воспроизводимых биомаркеров, позволяющих диагностировать и фенотипировать астму, необходим для оптимального подбора терапии и прогноза заболевания [166]. Наличие новых биомаркеров критически необходимо в педиатрической практике, что связано с трудностями диагностики БА у детей дошкольного возраста из-за ограничений исследования функции легких. В числе потенциальных биомаркеров изучается белок периостин, продуцируемый под влиянием цитокинов Th2-иммунного ответа – ИЛ-4 и ИЛ-13 фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками легких и, согласно опубликованным данным, участвует в формировании эозинофильного воспаления дыхательных путей [192; 204; 218; 269].

### 1.6.1 Структура белка периостина

Периостин (periostin, POSTN, остеобластспецифический фактор, OSF-2) представляет собой секретлируемый белок внеклеточного матрикса с молекулярной массой 90 кДА [173; 272].

В 1993 г. ген периостина впервые выделен из клеточной линии мышинового остеобласта MC3T3-E1 и описан как специфический для остеобластов фактор 2. POSTN включает 23 экзона, расположенных на 13-й хромосоме. В настоящее время известно, что экспрессия периостина осуществляется остеобластами тканей плода, в эмбриональной надкостнице, сердечных клапанах, плаценте, легких, ткани надпочечников, щитовидной железы [197].

Молекула периостина состоит из четырех повторяющихся доменов фасцилина I (FAS1), аминотерминального домена (EMI) и карбоксильного концевой домена (CTR), включающего гепарин-связывающий сайт на С-концевом сегменте. В связи с наличием четырех доменов FAS1, представляющих собой общий для животных, бактерий и растений древний домен клеточной адгезии, белок периостин относят к семейству фасцилинсвязывающих белков [149; 257]. EMI домен представляет собой небольшой и богатый остатками цистеина модуль, который участвует в белковых взаимодействиях [119] и способен связываться с фибронектином [170]. Концевой домен CTR, богатый аргинином гепаринсвязывающий участок, принимает участие в сборке фибронектина во внеклеточном матриксе.

### 1.6.2 Стимуляторы синтеза периостина

Различные молекулярные стимулы, такие как цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- $\beta$ ), ангиотензин II, фактор роста соединительной ткани 2, костный морфогенетический белок 2, а также механическое растяжение и образующиеся при онкологических заболеваниях биологически активные вещества стимулируют экспрессию гена периостина. [313]. К. Nogiuchi и соавт. в 1999 г. продемонстрировали повышение экспрессии гена периостина в первичной клеточной культуре остеобластов новорожденных мышей под влиянием TGF- $\beta$  [151]. Позднее N. Yuyama и соавт. обнаружили

стимулирующее влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на экспрессию гена периостина в культуре эпителиальных клеток бронхов [53]. Установлена способность ИЛ-4 соединяться с двумя видами рецепторов к ИЛ-4 (тип 1 и 2 ИЛ-4R), в то время как ИЛ-13 соединяется с рецептором 2-го типа – ИЛ-4R, также называемым ИЛ-13R. Все последующие исследования подтвердили стимулирующее влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 на экспрессию гена периостина [164]. Поскольку ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми медиаторами Th2 типа иммунного воспаления, лежащего в основе многих аллергических заболеваний, повышение экспрессии периостина закономерно фиксируется не только при БА, но и таких аллергических заболеваниях как атопический дерматит [329], эозинофильный эзофагит [134] и аллергический конъюнктивит [318].

### 1.6.3 Периостин-синтезирующие клетки легких

Учеными обнаружены три вида клеток, способных синтезировать белок периостин в тканях легких – эндотелиальные, эпителиальные и фибробласты. Увеличение экспрессии гена периостина эпителиальными клетками бронхов у взрослых пациентов с БА в ответ на их стимуляцию цитокином Th2-типа иммунного воспаления ИЛ-13 зафиксировал S.S. Sidhu и J.K. Burgess со своими коллегами [270; 220]. Позднее японские ученые обнаружили способность фибробластов легких у пациентов с БА синтезировать этот специфический белок в ответ на стимуляцию ИЛ-4 и ИЛ-13 [215; 218]. В 2018 г. в ходе экспериментального исследования продемонстрирована дозо- и времязависимая способность клеток гладкой мускулатуры бронхов синтезировать периостин после стимуляции их ИЛ-13[187]. Экспрессия гена периостина увеличивалась более чем в 2 раза через сутки после стимуляции и в 5 раз через двое суток. Однако эти исследования проведены в первичной клеточной культуре клеток гладкой мускулатуры бронхов человека и до настоящего времени не известно, оказывает ли ИЛ-13 периостин-индуцирующее действие на клетки гладкой мускулатуры бронхов у пациентов с БА. В этой связи можно лишь полагать о

способности клеток гладкой мускулатуры бронхов наряду с эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами синтезировать периостин.

Синтез периостина эпителиальными клетками осуществляется в базальном направлении с последующим его попаданием в системный кровок через субэпителиальные кровеносные сосуды, в связи с чем белок периостин можно обнаружить в плазме или сыворотке крови. Периостин считается относительно стабильным белком, что является одним из важных требований, предъявляемых к биомаркерам. По имеющимся данным коэффициент вариации для сывороточного периостина, определенного с помощью иммуноанализа Elecsys® periostin (Roche Diagnostics), составляет 5 % [179]. Исследования свидетельствуют об отсутствии сезонных и суточных вариаций уровня периостина в сыворотке крови [100].

Исследования возрастных особенностей уровня периостина в сыворотке крови у здоровых респондентов продемонстрировали более высокие значения у детей по сравнению со взрослыми [194]. Уровень сывороточного периостина статистически значимо выше у детей первого года жизни по сравнению с детьми старше 12-18 месяцев ( $p < 0,001$ ) [216]. Н. Fujitani и соавт. зафиксировали максимальный уровень сывороточного периостина у детей первых лет жизни, который постепенно снижается и к 7 годам становится сопоставим с уровнем взрослых [39]. Р. O'Connell и соавт. продемонстрировали обратную корреляцию возраста с уровнем сывороточного периостина у детей первых 2-х лет жизни ( $r = -0,438$ ;  $p = 0,003$ ) [214].

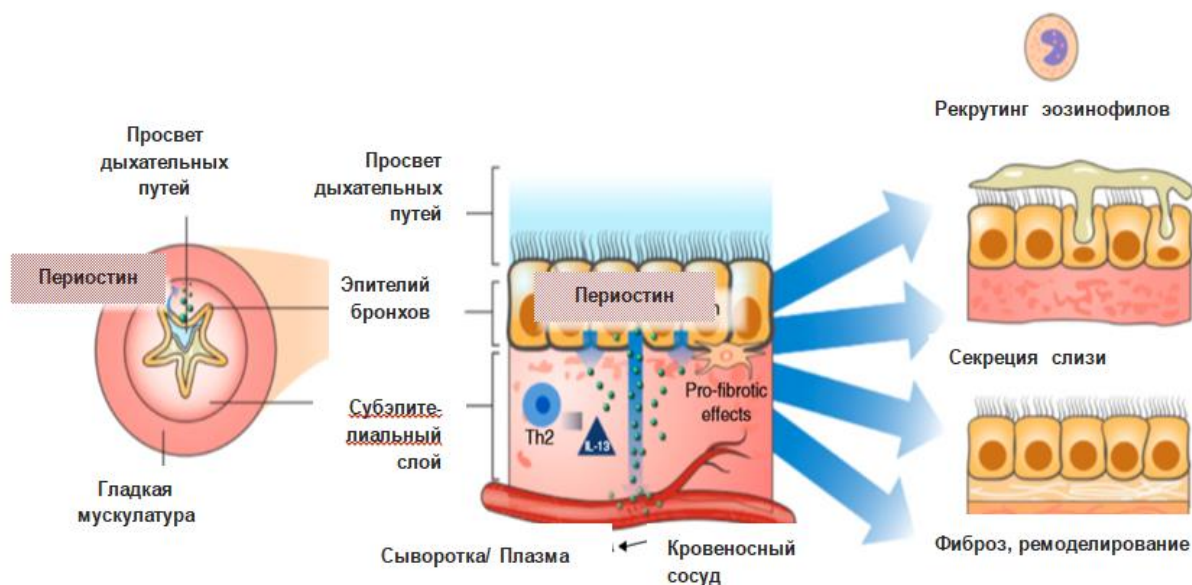
#### 1.6.4 Ассоциация периостина с воспалением и ремоделированием дыхательных путей при бронхиальной астме

Индукторами синтеза периостина являются цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, представляющие собой маркеры Th2-типа иммунного воспаления. Этот тип воспаления регулируется субпопуляцией Т-хелперов второго типа (Th2-клетки), а ключевая роль в его формировании отводится цитокинам ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5, синтезируемым Th2-клетками при контакте с аллергенами [326]. Цитокины ИЛ-33 и ИЛ-25, синтезируемые под влиянием контакта с вирусами, бактериями и

ирритантами, также относятся к индукторам Th2-типа иммунного воспаления. Данный тип иммунного воспаления лежит в основе T2-эндотипа и аллергического фенотипа БА, характеризующегося эозинофильным воспалением с формированием эозинофилии, повышенным уровнем NO в выдыхаемом воздухе и сочетанием с атопией. Поскольку ИЛ-4 и ИЛ-13 являются не только ведущими цитокинами T2-типа иммунного воспаления, а также индукторами синтеза белка периостина, особый интерес представляет роль этого белка в патогенезе БА.

Обзор научной литературы свидетельствует о значительной роли периостина в процессе формирования воспаления нижних дыхательных путей при БА [271]. Обнаружено повышение экспрессии гена периостина эпителиальными клетками легких у взрослых пациентов с БА. Также продемонстрировано индуцированное ИЛ-4 и ИЛ-13 повышение экспрессии гена периостина в эпителиальных клетках бронхов человека [53]. Опубликованы данные о повышении экспрессии гена периостина не только в эпителиальных клетках бронхов, но и клетках мокроты пациентов с БА [186].

Истинная роль белка периостина в патогенезе БА до настоящего времени не изучена. Исследования подтверждают его участие в рекрутинге эозинофилов с формированием эозинофильного воспаления нижних дыхательных путей, а также его влияние на развитие субэпителиального фиброза и стимуляцию слизееобразования бокаловидными клетками бронхов [271], в соответствии с рисунком 1. M.W. Johansson и соавт. зафиксировали у пациентов с БА индуцированное ИЛ-5 и ИЛ-13 стимулирующее влияние периостина на адгезию эозинофилов и их хемотаксис в область высокой концентрации этого специфического белка в дыхательных путях [169]. Другие авторы подтвердили стимулирующее действие периостина на адгезию эозинофилов к белку экстрацеллюлярного матрикса – фибронектину [208].



Источник: K. Izuhara и соавт., 2016 [248]. Публикуется с разрешения правообладателя – American Thoracic Society.

Рисунок 1 – Синтез периостина и его влияние на дыхательные пути при бронхиальной астме

Активное участие периостина в рекрутинге эозинофилов позволило расценивать этот специфический белок в качестве системного биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА. Это подтверждает исследование, демонстрирующее ассоциацию уровня сывороточного периостина с эозинофилией дыхательных путей, а также с маркерами эозинофильного воспаления бронхов – уровнем NO в выдыхаемом воздухе, общего IgE и количеством эозинофилов крови у пациента в тяжелой неконтролируемой БА. [78].

Кроме участия периостина в формировании эозинофильного воспаления, активно изучается его роль в процессе ремоделирования дыхательных путей, что подтверждено рядом исследований, результаты которых обобщены в научном обзоре [166]. S.S. Sidhu и соавт. продемонстрировали положительную корреляцию ( $r = 0,52$ ) толщины базальной мембраны с экспрессией гена периостина в эпителиальных клетках дыхательных путей пациентов с астмой [270]. Периостин контактирует с белками внеклеточного матрикса – коллагеном V типа,

фибронектином и тенасцином С с последующим формированием субэпителиального фиброза [218]. Его участие в фибриллогенезе коллагена объясняется способностью связывать коллаген I типа и фибронектин [151]. Клетки, активированные периостином через рецепторы клеточного интегрина, стимулируют клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию и ангиогенез [172; 195; 216]. Этим объясняется и участие периостина в процессе инвазии и метастазирования различных опухолей. Y. Kanemitsu и соавт. зафиксировали положительную корреляцию экспрессии периостина в субэпителиальном слое бронхов с экспрессией коллагена I типа, а M. Hoshino и соавт. продемонстрировали положительную корреляцию уровня сывороточного периостина с толщиной базальных мембран дыхательных путей ( $r = 0,71$ ) [147; 198].

#### 1.6.5 Уровень сывороточного периостина у пациентов с бронхиальной астмой

Синтезируемый эндотелиальными и эпителиальными клетками, а также фибробластами легких периостин через субэпителиальные кровеносные сосуды попадает в системный кровок. В связи с этим считается, что уровень периостина в крови отражает его локальную продукцию в дыхательных путях [209; 270].

В исследовании Европейского консорциума – The Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) при оценке уровня периостина в сыворотке крови у взрослых пациентов с БА и здоровых респондентов статистически значимых различий не обнаружено (62 и 66 нг/мл;  $p > 0,05$ ) [289]. В других исследованиях, напротив, зафиксировано повышение уровня этого белка в сыворотке крови и мокроте у взрослых пациентов с астмой по сравнению со здоровыми лицами [26; 97; 118; 219; 106].

Японский ученый Y. Inoue и соавт. в 2015 г. не обнаружили статистически значимых различий уровня сывороточного периостина у детей с аллергическими заболеваниями (лишь 20 % из них с БА) и здоровых сверстников [194]. P. Nejman-Gruz и соавт. не выявили различий между выборкой здоровых детей ( $n = 23$ ) и детей с легкой БА ( $n = 23$ ) по уровню периостина в конденсате

выдыхаемого воздуха [204]. Однако другие авторы продемонстрировали статистически значимое повышение уровня периостина в сыворотке крови у школьников с БА по сравнению со здоровыми детьми (76 и 71 нг/мл;  $p = 0,017$ ) и положительную связь сывороточного периостина с гиперреактивностью бронхов (по данным тестов с метахолином и маннитолом) [286]. Позднее, другой японский ученый Т. Inoue и соавт. подтвердили повышение сывороточного периостина у детей с БА и зафиксировали хорошую диагностическую ценность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей (площадь под ROC-кривой AUC составила 0,7) [205]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями – повышение уровня периостина в сыворотке крови у детей с БА 6-15 лет (134 и 112 нг/мл;  $p = 0,012$ ) и 3-11 лет (54 и 44 нг/мл;  $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми лицами [158; 281]. В России выполнено одно исследование уровня сывороточного периостина при БА у детей школьного возраста, продемонстрировавшее статистически значимое повышение этого белка при БА [12].

Опубликованный в 2019 г. мета-анализ 9 исследований (1 448 пациентов) показал хорошую диагностическую информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у взрослых пациентов – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,87 (95 % ДИ 0,84–0,90), чувствительность – 0,68 (95 % ДИ 0,42–0,86), специфичность – 0,87 (95 % ДИ 0,76–0,93) [104]. Мета-анализы 2020 г. (1757 пациентов) и 2021 г. (1 448 пациентов) подтверждают хорошую диагностическую информативность для сывороточного периостина – площадь под ROC-кривой AUC 0,82 (95 % ДИ 0,79–0,85) [347] и 0,87 (95 % ДИ 0,84–0,90) [105], соответственно.

#### 1.6.6 Ассоциация периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей

Возможность использования периостина у взрослых пациентов в качестве маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей, характерного для Т2-эндотипа астмы, подтверждено целым рядом исследований, результаты которых

обобщены в научном обзоре [262]. Так, J.L. Simpson и соавт. выявили статистически значимое повышение уровня периостина в сыворотке крови и мокроте у пациентов с эозинофильной БА по сравнению с неэозинофильной [213]. G.Y. Nur и соавт. продемонстрировали хорошую диагностическую информативность сывороточного периостина для диагностики эозинофильного эндотипа БА у взрослых пациентов – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,696 (95 % ДИ 0,56–0,82;  $p = 0,007$ ) [290].

В ряде научных исследований установлена положительная корреляция сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – количеством эозинофилов мокроты [206; 213; 287; 290], количеством эозинофилов крови [287], уровнем NO [283; 301], уровнем общего IgE [283; 287; 301]. Pavlidis и соавт. подтвердили, что сывороточный периостин является предиктором 2-воспаления при тяжелой БА [302].

Результаты исследований о связи периостина с маркерами эозинофильного воспаления у детей противоречивы. Ряд авторов не обнаружили ассоциации периостина с маркерами эозинофильного воспаления [11; 217; 268]. Другие, напротив продемонстрировали корреляцию сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления у детей школьного возраста – количеством эозинофилов крови и уровнем общего IgE [158; 205]. Связь периостина с маркерами эозинофильного воспаления у детей дошкольного возраста не проводилась. Таким образом, вопрос об использовании периостина в педиатрической практике в качестве биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей остается открытым и требует дальнейшего исследования.

#### 1.6.7 Ассоциация периостина с клинической характеристикой бронхиальной астмы и функцией внешнего дыхания

Связь уровня периостина с тяжестью бронхиальной астмой.

Опубликованные данные о связи периостина с тяжестью БА противоречивы. Johansson и соавт. продемонстрировали сопоставимые показатели сывороточного периостина при тяжелой и нетяжелой БА (54 и 53 нг/мл,

соответственно), A. Wardzynska и соавт. не обнаружили ассоциации уровня периостина в конденсате выдыхаемого воздуха с тяжестью БА у взрослых пациентов [210]. В других исследованиях, напротив, обнаружены более высокие показатели периостина в сыворотке крови [86; 280; 288], конденсате выдыхаемого воздуха и мокроте [181] при тяжелом течении БА у взрослых пациентов по сравнению со среднетяжелым и легким течением заболевания.

Исследования, проведенные на педиатрической когорте, свидетельствуют о более высоких показателях сывороточного периостина у детей со среднетяжелым течением БА по сравнению с легким, у детей с тяжелым течением БА по сравнению с легким и среднетяжелым [9; 158]. По данным S. Tolga Yavuz у детей с тяжелой БА отмечалось статистически значимое повышение уровня сывороточного периостина ( $63,8 \pm 10,8$ ) по сравнению с уровнем у детей со среднетяжелой ( $53,3 \pm 12,7$ ) и легкой астмой ( $47,4 \pm 11,1$ ) ( $p < 0,001$ ), а логистический регрессионный анализ продемонстрировал ассоциацию степени тяжести астмы с уровнем сывороточного периостина (ОШ 1,10; 95 % ДИ 1,04–1,15;  $p < 0,001$ ) [58]. В то же время есть сообщения о сопоставимых показателях сывороточного периостина у детей с легким течением БА и здоровых сверстников [206]. P. Nejman-Gryz не обнаружили различий уровня периостина в конденсате выдыхаемого воздуха у здоровых детей и детей с легкой БА [207].

Связь уровня периостина с контролем симптомов бронхиальной астмы и частотой обострений.

Ассоциация уровня сывороточного периостина с контролем над симптомами БА малоизучена. Опубликованы единичные исследования, свидетельствующие об отсутствии ассоциации сывороточного периостина с контролем симптомов заболевания у взрослых пациентов и детей с БА [144; 217; 127].

При изучении связи сывороточного периостина с обострениями БА продемонстрированы более высокие показатели этого белка у взрослых пациентов, которые в течение года имели обострения, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов без обострений заболевания [144; 217;

127]. Однако в одном из недавно опубликованных исследований не обнаружено повышение риска обострений БА у взрослых пациентов с высоким уровнем сывороточного периостина по сравнению с пациентами, у которых уровень этого белка низкий (ОШ 0,9; 95 % ДИ 0,6–1,2) [250]. С.С. Масальский и соавт. обнаружили более высокие показатели периостина в сыворотке крови у детей, имеющих 3 и более обострений БА в течение года, по сравнению с детьми с меньшим числом обострений (5,55 и 3,26 нг/мл;  $p = 0,016$ ) [9]. N.R. El Basha и соавт. выявили более высокий уровень сывороточного периостина у детей в период обострения БА по сравнению с детьми вне обострения заболевания (60 и 48 нг/мл;  $p < 0,001$ ) [158].

Связь периостина с другими характеристиками течения бронхиальной астмы.

Влияние периостина на IgE-зависимый иммунный ответ продемонстрировано в экспериментальном исследовании на 2-х линиях мышей, синтезирующих и не синтезирующих периостин [212]. После интраназального введения экстракта клещей домашней пыли выявлены более выраженные перибронхиальное воспаление и чувствительность дыхательных путей к метахолину, повышенный синтез ИЛ-13 у синтезирующих периостин мышей, по сравнению с мышами, не способными синтезировать этот белок. Рядом авторов обнаружена положительная корреляцию сывороточного периостина с уровнем специфических IgE к клещам домашней пыли ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,035$ ) [205] и более высокие показатели уровня периостина в сыворотке крови у пациентов с БА, сенсibilизированных одновременно к ингаляционным и пищевым аллергенам, по сравнению с пациентами, сенсibilизированными только к ингаляционным аллергенам [152]. Однако есть работы, в которых не выявлено ассоциации уровня сывороточного периостина с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам у взрослых пациентов с аллергической БА [289].

Связь периостина с функцией внешнего дыхания.

Большая часть опубликованных исследований демонстрируют ассоциацию периостина с функцией внешнего дыхания у пациентов с БА. Обнаружена

отрицательная корреляция уровня периостина в сыворотке крови и мокроте с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) [108; 182; 282] и индексом Тиффно [287; 301; 256]. К. Takahashi и соавт. при проведении ROC-анализа зафиксировали удовлетворительную диагностическую информативность сывороточного периостина в качестве предиктора фиксированной обструкции дыхательных путей (площадь под ROC-кривой AUC составила 0,69) [287]. В то же время есть публикации, в которых не обнаружено ассоциации уровня сывороточного периостина с функцией внешнего дыхания при БА у детей [279].

#### 1.6.8 Периостин – маркер предиктор бронхиальной астмы у детей раннего возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом

Рекуррентные эпизоды БОС широко распространены среди детей раннего возраста [154; 237; 330]. По данным литературы распространенность рекуррентного БОС среди детей первого года жизни колеблется от 12 до 23 % [101; 237; 252], среди детей дошкольного возраста в странах Европейского Союза – 12,35 %, в странах Латинской Америки – 19,27 % [188]. В большинстве случаев рекуррентный БОС исчезает к 6 годам жизни [93], но после ремиссии может появиться вновь с формированием к школьному возрасту или взрослой жизни БА [79].

Приоритетным направлением в диагностике БА у детей раннего возраста является поиск биомаркеров-предикторов [61; 92; 266]. В качестве биомаркеров-предикторов формирования БА изучаются NO в выдыхаемом воздухе, общий IgE и sIgE, эозинофилы крови [267; 274]. Продемонстрировано 3-х кратное повышение риска развития БА к 6 годам жизни при повышении числа эозинофилов крови более 300 кл/мкл и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам в первые 2 года жизни (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,7–6,0 и ОШ 3,3; 95 % ДИ 1,7–6,3 соответственно) [258].

В последние годы опубликованы единичные исследования периостина в качестве биомаркера-предиктора формирования БА у детей, однако результаты этих исследований противоречивы. Согласно исследованию Н.М. Anderson и

соавт. повышение уровня сывороточного периостина более 150 нг/мл в первые 2 года жизни увеличивает риск формирования БА к 6 годам жизни в 2 раза (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3–4,4) [258]. В то же время J.A. Castro-Rodríguez и соавт. не обнаружили различий уровня сывороточного периостина у детей с рекуррентным БОС с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы (индекс API) [284]. В. Koksal и соавт. при сравнении уровня сывороточного периостина у детей первых 4-х лет жизни с рекуррентным БОС с положительным и отрицательным индексом API и здоровых сверстников также не обнаружили статистически значимых различий [278].

Таким образом, до настоящего времени отсутствуют достоверные данные о распространенности и факторах риска развития БА и АР у детей дошкольного возраста, которые необходимы для формирования стратегии ранней профилактики аллергических заболеваний органов дыхания у детей. Не изучена диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА и эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, а также в качестве биомаркера-предиктора формирования БА у детей дошкольного возраста с рекуррентным БОС.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью и задачами представленной работы сформированы выборки для участия в 2-х исследованиях:

- одномоментном популяционном исследовании «Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста»;
- когортном проспективном исследовании «Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста».

Протокол настоящего исследования одобрен независимым комитетом по этике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 7810, от 20.05.19 г.), на заседании проблемной комиссии «Доказательная основа решений в медицине и здравоохранении (№ 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. Всем перечисленным выше подразделениям были отправлены официальные информационные письма с целью их оповещения о начале исследования.

Базы для проведения исследований:

- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета (г. Томск);
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, лаборатория консультативно-диагностического центра (г. Барнаул);
- Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница № 7», отделение аллергологии и иммунологии (г. Барнаул);

- Федеральная медицинская компания «Лаборатория Гемотест» (г. Москва);
- Муниципальные дошкольные образовательные учреждения в 5 городах Алтайского края – г. Барнаула, г. Рубцовска, г. Бийска, г. Камня-на-Оби, г. Новоалтайска.

## 2.1 Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей у детей дошкольного возраста

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

Методы, используемые в настоящем исследовании.

Эпидемиологические:

- определение дизайна исследования и калькуляция численности выборки
- подготовка протокола исследования и его утверждение
- анкетирование родителей/опекунов детей

Клинические:

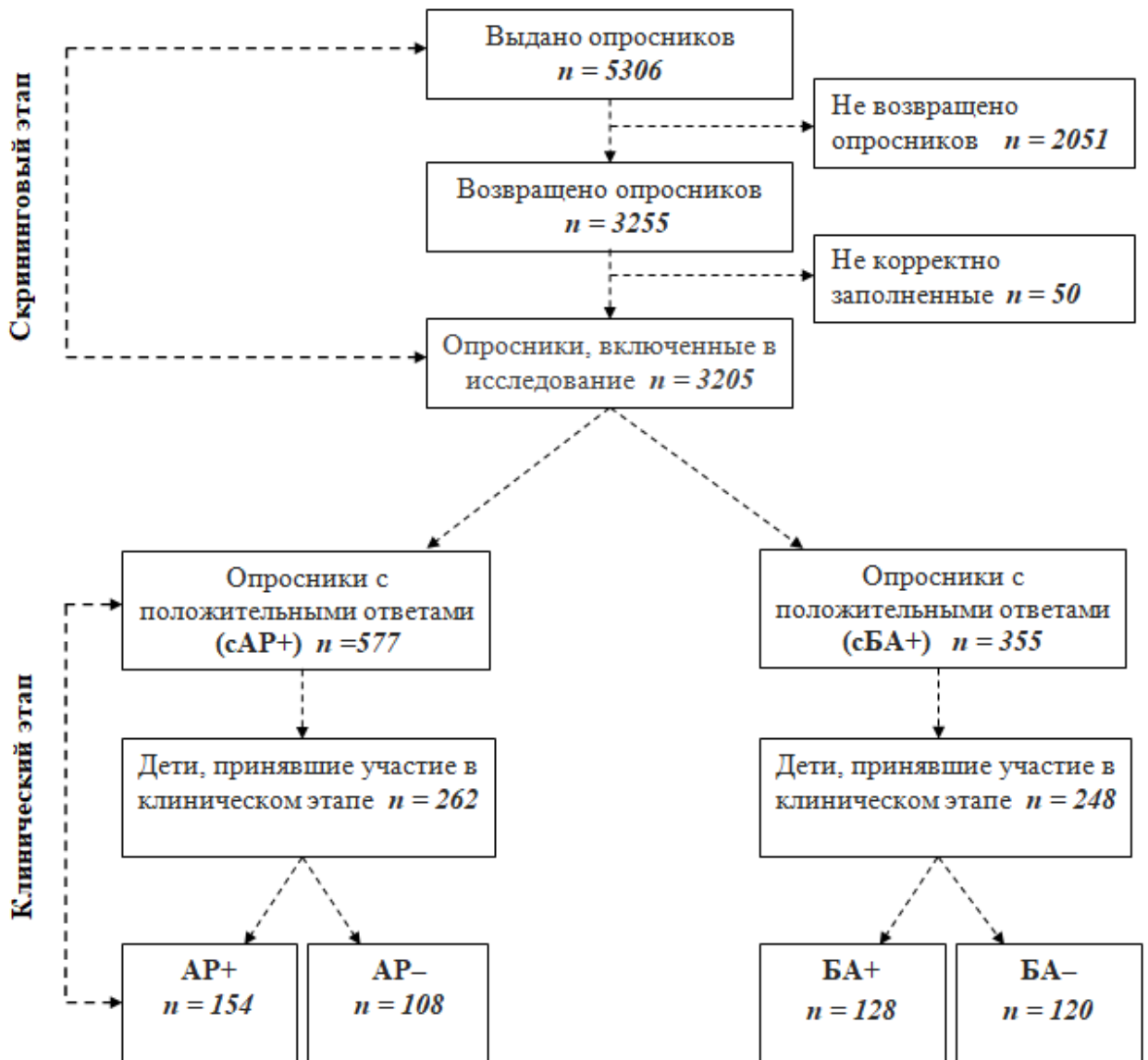
- изучение анамнеза жизни и заболевания
- физикальное обследование пациентов.

Аллергологические:

- кожное прик-тестирование 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),
- определение sIgE к аллергенам ингаляционной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, перхоть кошки, перхоть собаки, пыльца березы, пыльца тимофеевки, пыльца полыни, коровье

молоко, куриное яйцо, рыба) методом иммунофлюоресценции на трехмерной пористой твердой фазе на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) с использованием тест-системы этого же производителя.

Исследование включало два этапа: скрининговый и клинический. Схема исследования представлена в соответствии с рисунком 2.



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 2 – Схема исследования

### 2.1.1 Чувствительность и специфичность вопросов валидизированной русскоязычной версии опросника ISAAC

Перед началом скринингового этапа исследования проведена оценка диагностической чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов вопросов валидизированной русскоязычной версии опросника ISAAC (модули «Астмоподобные симптомы» и «Аллергический ринит») в качестве инструмента изучения распространенности АР и БА у детей 3-6 лет. Необходимость проведения этого исследования обусловлена исходным предназначением этого опросника для анкетирования родителей детей 6-7 лет. Обоснованием для использования опросника ISAAC в настоящем исследовании явилось: наличие валидизированной русскоязычной версии для анкетирования родителей, идентичные клинические проявления и клинические критерии диагностики АР и БА у детей 3-6 и 6-7 лет, наиболее частое использование опросника ISAAC при изучении распространенности АР и БА среди детей дошкольного возраста в зарубежных исследованиях (около 75 %).

Сбор информации проводили посредством анкетирования родителей/опекунов детей. Выборку больных с БА и АР сформировали из детей 3-6 лет, учтенных в регистре городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1» (г. Барнаул). У детей, принявших участие в исследовании, диагноз БА подтвержден на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017) [137], диагноз АР подтвержден диагностическими критериям международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43]. Выборку здоровых детей сформировали из детей 3-6 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья). Интервьюирование родителей/опекунов детей с АР и БА проводилось врачами-исследователями во время визита пациентов на диспансерный прием к пульмонологу. Интервьюирование родителей/опекунов здоровых детей проводилось врачами-исследователями во время визита пациентов на диспансерный прием к педиатру. Заполнение и подписание информированного

согласия родителями/опекунами не требовалось. Согласием на участие считали добровольное заполнение опросника.

Родители 120 детей с АР, 110 детей с БА и 100 здоровых детей получили опросники. Родители 115 (95,8 %) детей с АР, 101 (91,8 %) ребенка с БА и 94 (94,0 %) здоровых детей возвратили правильно заполненные опросники. Таким образом, для решения поставленной задачи сформированы три независимые выборки – дети с БА ( $n = 101$ ), дети с АР ( $n = 115$ ), здоровые сверстники ( $n = 94$ ).

Критерии включения:

- возраст 3-6 лет,
- дети с БА,
- дети с АР,
- дети I и II групп здоровья (контрольная группа).

Опросник для родителей/опекунов детей с БА:

- За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?
- У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?
- Опросник для родителей/опекунов детей с АР:
  - За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?
  - У Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?
- Опросник для родителей/опекунов здоровых детей:
  - За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?
  - У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?
  - За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?
  - У Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?

### 2.1.2 Скрининговый этап исследования

Скрининговый этап выполнен на городской выборке детей 3-6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения в 5 крупных городах Алтайского края – Барнаул, Бийск, Рубцовск, Новоалтайск, Камень-на-Оби. Сбор информации на этапе скрининга проводили посредством анкетирования родителей/опекунов. Для изучения распространенности АР и БА применяли русскоязычную версию валидизированного опросника ISAAC (модули «Астмаподобные симптомы» и «Аллергический ринит»), чувствительность и специфичность которого оценили предварительно, как описано в параграфе 2.1.1. На этапе скрининга 5 306 родителей/опекунов получили опросники, возвращены 3 255 (61,3 %) заполненных опросников, 50 из которых заполнены неверно, в связи с чем были исключены из исследования. Таким образом, учитывались данные 3 205 детей (рисунок 2).

Расчет выборки для выполнения скринингового этапа исследования проводился с помощью программы Epi Info версия 7.2.2.6 (CDC, США). 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.

Из 356 учреждений дошкольного образования, расположенных в городах – участниках исследования, методом жеребьевки было отобрано 78: 45 – в Барнауле, 10 – в Рубцовске, 10 – в Бийске, 8 – в Новоалтайске, 5 – в Камне-на-Оби.

В скрининговом этапе исследования приняло участие 5 306 детей в возрасте 3–6 лет:

- 1) выборка детей, проживающих в г. Барнауле ( $n = 3197$ ),

- 2) выборка детей, проживающих в г. Бийске (n = 854),
- 3) выборка детей, проживающих в г. Рубцовске (n = 631),
- 4) выборка детей, проживающих в г. Новоалтайске (n = 456),
- 5) выборка детей, проживающих в г. Камне-на-Оби (n = 168).

Критерии включения:

- 1) дети в возрасте 3-6 лет,
- 2) посещение детского дошкольного образовательного учреждения.

Опросники, используемые на скрининговом этапе исследования.

Опросник для изучения распространенности БА и АР:

- 1) дата заполнения,
- 2) город проживания,
- 3) № детского дошкольного образовательного учреждения,
- 4) пол,
- 5) возраст,
- 6) за последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?
- 7) за последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?
- 8) у Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?
- 9) у Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?

Опросник для изучения факторов, ассоциированных с формированием БА и

АР:

1. Страдает ли отец ребенка аллергическими заболеваниями?
2. Страдает ли мать ребенка аллергическими заболеваниями?
3. Был ли Ваш ребенок на грудном вскармливании?
4. если да, укажите: < 6 месяцев; ≥ 6 месяцев
5. На какой неделе беременности родился Ваш ребенок? ≥ 37 недель; < 37 недель

6. Контактничвал ли регулярно (как минимум 1 раз в неделю) Ваш ребенок на первом году жизни с домашними животными (кошка, собака или др.)?
7. Курил ли кто-нибудь из родителей во время беременности?
8. Курил ли кто-нибудь из родителей в присутствии ребенка на первом году жизни?
9. Курил ли кто-нибудь из родителей в настоящее время в присутствии ребенка?
10. Принимал ли Ваш ребенок витамин Д на первом году жизни?
11. Ваш ребенок принимал витамин Д до конца первого года жизни?
12. Регулярно ли принимал Ваш ребенок витамин Д на первом году жизни?

Терминология:

13. 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?».
14. 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?».
15. Пациентом, имеющим врачебно-верифицированный диагноз БА считался респондент, родители которого утвердительно ответили на вопрос: «У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?»
16. Пациентом, имеющим врачебно-верифицированный диагноз АР считался респондент, родители которого утвердительно ответили на вопрос: «У Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?»
17. Регулярный прием витамина Д регистрировался, если родители утвердительно отвечали на следующие 3 вопроса «Принимал ли Ваш ребенок витамин Д на первом году жизни?»; «Регулярно ли принимал Ваш ребенок витамин Д на первом году жизни?»; «Ваш ребенок принимал витамин Д до конца первого года жизни?»

### Стандартные процедуры скринингового этапа исследования.

В ходе скринингового этапа исследования проводили следующие процедуры:

- 1) информирование участников исследования,
- 2) сбор и хранение опросников,
- 3) ввод данных в интерактивную базу,
- 4) рандомизация.

### Информирование участников исследования.

В процессе подготовки к исследованию сформирована база данных муниципальных бюджетных дошкольных образовательных учреждений 5 крупных городов Алтайского края (Барнаул, Бийск, Рубцовск, Новоалтайск, Камень-на-Оби). Методом жеребьевки было отобрано 78 из 356 дошкольных образовательных учреждений пяти городов Алтайского края, принявших участие в исследовании. После получения одобрения Локального Комитета проведено согласование протокола исследования с Главным управлением по здравоохранению и фармацевтической деятельностью и Главным управлением по образованию и молодежной политике Алтайского края. Оповещение муниципальных бюджетных дошкольных образовательных учреждений о планируемом исследовании осуществлялось Главным управлением по образованию и молодежной политике Алтайского края посредством официальных информационных писем, разосланных по электронной почте руководителям данных учреждений. С родителями/опекунами детей дошкольных образовательных учреждений, запланированных к участию в исследовании, проведены предварительные собрания с целью информирования о цели, методах, сроках проведения исследования, а также подчеркнута добровольность и выгода участия в нем. На этапе скрининга подписанное информированное согласие не требовалось, так как возврат заполненного опросника расценивался как согласие на участие в этом этапе.

### Сбор и хранение опросников.

Врачи-исследователи при участии воспитателей дошкольных образовательных учреждений выдавали на руки родителям/опекунам детей опросники и информировали их о необходимости возврата заполненного опросника воспитателю в течение 2-х недель. Исследователи вели учет выданных и возвращенных опросников, а заполненные опросники доставляли в отделение аллергологии-иммунологии краевого бюджетного учреждения здравоохранения «Детская клиническая больница № 7» для хранения в специально отведенном конфиденциальном месте. С целью сохранения конфиденциальности в опросниках отсутствовала любая идентифицирующая информация. Каждому опроснику присваивали персональный идентификационный номер, а исследователи параллельно выдаче опросников составляли список участников с указанием персональной информации (дата рождения, номер телефона родителей) и присвоенных персональных идентификационных номеров. Списки с идентификационными номерами и персональной информацией хранили в зоне ограниченного доступа.

Ввод данных в интерактивную базу.

Электронная база данных создана в программе «Microsoft Excel». Ввод данных в электронную базу осуществляли исследователи. Доступ к компьютеру и файлам базы данных был защищен паролями. Для каждого участника исследования при вводе данных указывался персональный идентификационный номер.

### 2.1.3 Клинический этап исследования

По результатам скрининга сформированы выборки для участия в клиническом этапе исследования с целью получения объективной информации о распространенности, клинико-аллергологической характеристике, факторах риска развития БА и АР у детей дошкольного возраста.

Родители/опекуны 262/577 (45,4 %) детей с симптомами АР дали согласие на участие в клиническом этапе с проведением аллергологического обследования, 315/577 (54,6 %) – отказались от дальнейшего участия в исследовании.

Родители/опекуны 248/355 (69,9 %) детей с симптомами БА дали согласие на участие в клиническом этапе исследования, 107/355 (30,1 %) – отказались. Таким образом, сформированы 2 выборки детей для участия в клиническом этапе исследования:

- дети с симптомами АР (n = 262),
- дети с симптомами БА (n = 248).

Пациентом с симптомами АР считался респондент, родители которого на этапе скрининга ответили «ДА» на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?».

Пациентом с симптомами БА считался респондент, родители которого на этапе скрининга ответили «ДА» на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?».

Терминология.

Диагноз АР, степень тяжести и течение заболевания на клиническом этапе исследования устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43].

Диагноз АР устанавливали при наличии двух и более симптомов заболевания (затруднение носового дыхания, ринорея, зуд в полости носа, повторяющееся чихание) продолжительностью 1 час и более при положительном прик-тесте и/или уровне sIgE в крови  $> 0,35$  кЕ/л как минимум к одному аллергену.

Легкую степень тяжести АР диагностировали при слабовыраженных симптомах заболевания, не нарушающих сон и дневную активность; среднетяжелую/тяжелую степень тяжести – при наличии симптомов, нарушающих сон и дневную активность пациента.

Интермиттирующее течение АР констатировали при продолжительности симптомов АР менее 4 суток в неделю или менее 4 недель в году;

персистирующее течение – при продолжительности симптомов более 4 суток в неделю или более 4 недель в год.

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) [137]

БА диагностировали на основании персистирования в последние 12 месяцев комплекса следующих симптомов:

- рецидивирующий и/или стойкий малопродуктивный кашель, сопровождающийся свистящими хрипами и/или затруднением дыхания, усиливающийся в ночное время, при физической нагрузке, смехе, плаче или воздействии табачного дыма в отсутствие симптомов респираторной инфекции;
- рецидивирующие свистящие хрипы, возникающие во сне или при воздействии провоцирующих факторов – физическая активность, смех, плач, воздействие табачного дыма;
- затрудненное дыхание и/или одышка, возникающая при физической нагрузке, смехе, плаче;
- клиническое улучшение в течение 2-3 месяцев терапии низкими дозами ИГКС.

В случае получения пациентами базисной терапии по поводу БА, степень тяжести определяли на основании объема терапии, необходимого для осуществления контроля над симптомами заболевания:

- легкую степень тяжести констатировали у пациентов, симптомы которых контролировались на 1-2 ступенях базисной терапии;
- среднюю степень тяжести – у пациентов, симптомы которых контролировались на 3 ступени базисной терапии;
- тяжелую степень тяжести – при контроле симптомов заболевания на 4-5 ступенях терапии.

У пациентов с впервые выставленным диагнозом БА степень тяжести заболевания определяли на основании клинико-функциональных характеристик:

- легкую степень тяжести устанавливали при эпизодических ( $\leq 2$  дней в неделю при интермиттирующем течении;  $> 2$  дней в неделю, но не ежедневных – при персистирующем течении), кратковременных дневных эпизодах затрудненного дыхания, исчезающих спонтанно или после использования бронхолитика короткого действия; отсутствию или редких ночных симптомах;
- среднетяжелую БА констатировали при ежедневных эпизодах затрудненного дыхания; ночных симптомах  $> 1$  раза в неделю; ограничении переносимости физической нагрузки;
- тяжелую БА диагностировали при ежедневных, повторных в течение дня эпизодах затрудненного дыхания, купирующихся сочетанным применением бронхолитиков и глюкокортикостероидов; регулярных ночных симптомах; значительном снижении переносимости физических нагрузок, нарушении сна.

Уровень контроля симптомов БА определяли на основании ответов родителей/опекунов на 4 вопроса:

- имел ли Ваш ребенок в течение последних 4-х недель дневные симптомы астмы более чем несколько минут в день, более чем 1 раз в неделю?
- имел ли Ваш ребенок в течение последних 4-х недель ограничения физической активности по причине астмы (бегает/играет меньше других детей, легче устает во время прогулки / игры)?
- имел ли Ваш ребенок в течение последних 4-х недель необходимость в использовании препаратов для купирования симптомов астмы более чем один раз в неделю?
- имел ли Ваш ребенок в течение последних 4-х недель ночные пробуждения или ночной кашель из-за астмы?

Контролируемое течение БА констатировали при отрицательных ответах на все вопросы; частично-контролируемое – при положительных ответах на 1-2 вопроса; отсутствие контроля – при положительных ответах на 3-4 вопроса.

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

Полисенсibilизацию регистрировали при положительных кожных прик-тестах или уровне sIgE в крови  $> 0,35$  кЕ/л к двум и более аллергенам.

Стандартные процедуры клинического этапа исследования.

В ходе клинического этапа исследования проводили следующие процедуры:

- информирование участников о методах исследования и подписание информированного согласия родителями/опекунами детей;
- интервьюирование родителей/опекунов с использованием опросников;
- физикальное обследование ребенка;
- аллергологическое обследование – кожные прик-тесты с аллергенами и/или определения уровня sIgE в сыворотке крови;
- заполнение индивидуальной регистрационной карты врачом-исследователем.

Родители/опекуны детей, отобранные в ходе рандомизации для участия в клиническом этапе, были приглашены по телефону на визит в отделение аллергологии и иммунологии краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 7». До подписания информированного согласия родителям/опекунам представляли полную информацию о предстоящем исследовании в форме «Информированного листка участника исследования», в котором содержалось описание исследования, информация о возможных негативных реакциях при обследовании, сообщалось о добровольности участия, а также давалась гарантия конфиденциальности полученных данных.

Необходимым условием для участия детей в клиническом этапе исследования было подписание родителями/опекунами информированного согласия. Один экземпляр информированного согласия оставался у родителей/опекунов, другой – у врачей-исследователей в отделении аллергологии

и иммунологии краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 7» .

При получении письменного согласия для участия детей в исследовании придерживались следующих правил:

- для принятия решения об участии ребенка в исследовании, родителям предоставляли время, необходимое для ознакомления с информацией, изложенной в «Информированном листке участника исследования»
- в случае необходимости родитель/опекуны могли задать интересующие их вопросы о ходе исследования
- при подписании информированного согласия присутствовал только один врач-исследователь.

Интервьюирование родителей/опекунов.

Интервьюирование родителей/опекунов проводилось врачами-исследователями с использованием опросников. Опрос проводился в комфортной обстановке после информирования о целях интервьюирования и длительности процедуры. Содержащиеся в опроснике вопросы врачи-исследователи произносили в соответствии с письменным вариантом, при этом респонденту не предоставлялись дополнительные комментарии и объяснения. Полученные ответы фиксировали буквально без какой-либо дополнительной информации. В случае вопроса с ответами «ДА/НЕТ» проводили маркировку чек-боксов, если вопрос требовал ответа в виде текста – запись делали заглавными буквами не допуская исправления.

Опросники, используемые на клиническом этапе исследования.

На клиническом этапе исследования использовали 2 опросника – опросник для детей, на скрининговом этапе у которых выявлены симптомы АР и опросник для детей с симптомами БА.

Опросник для детей с симптомами АР:

- сколько дней в неделю (недель в году) у Вашего ребенка отмечаются симптомы ринита (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд в носу)?
  - менее 4-х дней в неделю (или менее 4-х недель в году);

- 4 или более дней в неделю (или 4 или более недель в году);
- приводили ли симптомы ринита у Вашего ребенка к нарушению сна, повседневной активности или занятия спортом?

Опросник для детей с симптомами БА:

- какие противоастматические препараты (доза, кратность, продолжительность) принимает Ваш ребенок?
- имел ли Ваш ребенок в течение последних 4-х недель:
  - дневные симптомы астмы более чем несколько минут в день, более чем 1 раз в неделю?
  - ограничения физической активности по причине астмы (бегает/играет меньше других детей, легче устает во время прогулки/игры)?
  - необходимость в использовании препаратов для купирования симптомов астмы более чем один раз в неделю?
  - ночные пробуждения или ночной кашель из-за астмы?

Клиническое обследование.

Объективное обследование детей состояло из оценки физического развития и физикального обследования всех органов и систем.

Аллергологическое обследование.

Аллергологическое обследование проводили во время визита в процедурном кабинете отделения аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» путем кожного прик-тестирования с использованием панели из стандартизованных экстрактов аллергенов ингаляционной и пищевой групп (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, эпителий собаки, эпителий кошки, пыльца березы, смесь пыльцы луговых трав, пыльца полыни, куриное яйцо, коровье молоко, рыба) от Allergopharma Joachim Ganzer KG (Германия). В качестве позитивного контроля для оценки нормальной реактивности кожи использовали раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл, в качестве негативного контроля для исключения неспецифических реакций, связанных с травмой кожи и дермографизмом, использовали салин. Процедура кожного прик-тестирования проводилась в соответствии со стандартами, утвержденными Европейской

Академией Аллергии и Клинической Иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [316].

Перед проведением КПТ врачи-исследователи проверяли название препарата, номер серии, срок годности. Место аппликации на внутренней поверхности предплечья протирали спиртовыми салфетками с последующим нанесением капель диагностических экстрактов аллергенов в два ряда на расстоянии 30 мм друг от друга, от запястья и локтевой ямки. Далее индивидуальными для каждого аллергена металлическими ланцетами наносили перпендикулярные проколы, удерживая ланцеты на коже не менее 1 секунды, оказывая при этом для каждого теста одинаковое давление. Результаты кожных тестов оценивали врачи-исследователи через 20 мин с момента постановки. Кожный тест считался положительным при формировании волдыря как минимум на 3 мм больше значения отрицательного контроля.

Кожное тестирование проводили врачи-исследователи. Обязательным условием для осуществления данной процедуры было наличие лекарственных препаратов и оборудования для оказания неотложной помощи в связи с возможностью потенциального риска развития нежелательных явлений. Перед началом кожного тестирования родителей/опекунов информировали о возможности нежелательных явлений. При наличии противопоказаний КПТ не проводили.

Противопоказания к проведению КПТ:

- острые инфекционные заболевания;
- обострение атопического дерматита;
- дермографическая крапивница;
- туберкуле в стадии обострения;
- любые хронические заболевания в стадии декомпенсации;
- обострений психических заболеваний;
- системные заболевания соединительной ткани;
- онкологические заболевания;

- прием следующих лекарственных препаратов: топических глюкокортикостероидов в течение последних семи дней; оральных глюкокортикостероидов в дозе выше 50 мг/сут преднизолона в течение семи последних дней; оральных глюкокортикостероидов в дозе, меньшей эквивалентной 50 мг/сут преднизолона в течение последних трех дней; антигистаминных препаратов в течение последних семи дней.

Участникам исследования, у которых были противопоказания для проведения КПТ или отрицательный результат положительного контроля, проводили определение sIgE в сыворотке крови.

Во время визита в процедурном кабинете отделения аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» проводили забор венозной крови из локтевой вены в объеме 5 мл. Определение уровня sIgE 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) 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 %). После забора цельную кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин.

Хранение и маркировка образцов крови.

Пробирки с сывороткой крови для определения уровня sIgE не более 2 ч хранили при 2–8 °С, а затем в течение 20-30 минут транспортировали в термоконтейнерах с хладагентами в офис федеральной медицинской компании «Лаборатория Гемотест» (г. Барнаул).

Формирование электронной базы.

Ввод данных в электронную базу «Microsoft Excel» осуществлялся двумя врачами-исследователями. Доступ к используемым в работе компьютерам был

защищен паролями. На каждого исследователя была возложена ответственность по формированию определенных фрагментов базы на основании типов первичной документации. По завершению ввода информации проведено объединение отдельных фрагментов и сформирована единая электронная база данных исследования

## 2.2 Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста

Цель исследования – изучить диагностическую информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей 3-6 лет и биомаркера предиктора формирования БА у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС.

Проведено проспективное когортное исследование с участием 146 детей дошкольного возраста. Для проведения исследования сформированы три независимые выборки – дети с БА ( $n = 56$ ), дети с рекуррентным БОС ( $n = 61$ ) и здоровые сверстники ( $n = 29$ ). Схема исследования представлена в соответствии с рисунком 3.

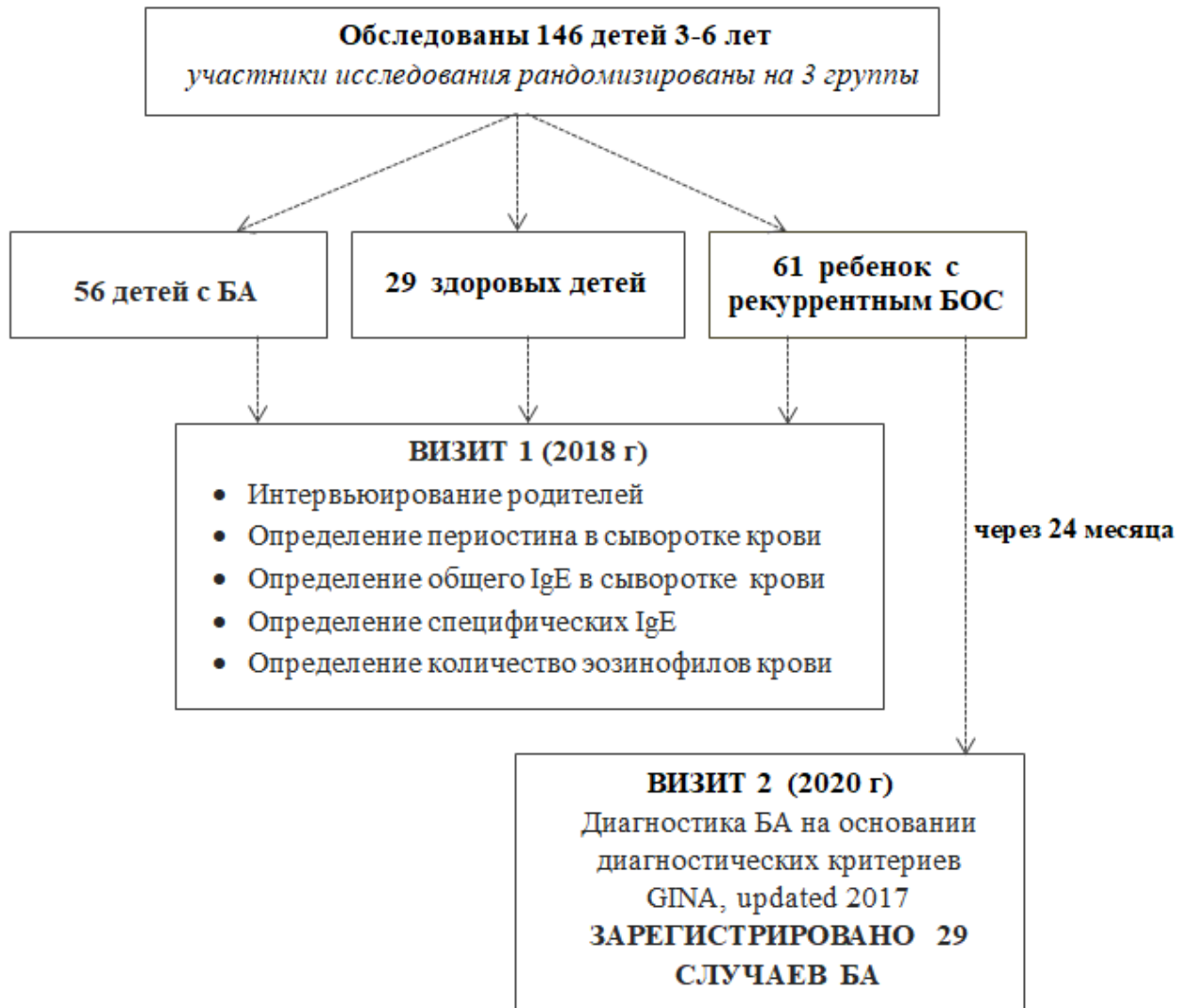


Рисунок 3 – Схема исследования

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.

Выборку больных БА сформировали из 356 детей 3-6 лет, учтенных в регистре городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника

№ 1». Методом случайного отбора выбрано 60 детей (использовали последовательность случайных чисел, сгенерированных на компьютере). Родители/законные представители этих детей были приглашены к участию в исследовании по телефону, из них 59 дали на это согласие. Во время первого визита после применения критериев исключения в окончательную когорту включены 56 детей, 4 не включили в связи с наличием критериев исключения.

Выборку детей с рекуррентным БОС сформировали из 135 детей, наблюдавшихся у городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская больница № 1». При формировании группы детей с БОС использовали метод простой случайной выборки. Произведен случайный отбор 80 детей на основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере. Их родители/опекуны были приглашены принять участие в исследовании по телефону. Из 80 детей 72 дали согласие на участие. Во время первого визита после применения критериев исключения по результатам сбора анамнеза и физикального осмотра в окончательную когорту включен 61 ребенок, 17 не включили в связи с несоответствием критериям включения или наличием критериев исключения.

С целью формирования выборки здоровых детей в поликлинике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» на информационном стенде разместили объявление с краткой информацией о настоящем исследовании с приглашением к участию в нем детей в возрасте 3-6 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья). Родители/опекуны 31 ребенка связались с ответственным врачом-исследователем. Во время визита после сбора анамнеза и физикального обследования отобрано 29 детей, соответствующих критериям включения, 2 ребенка не включены по причине наличия критериев невключения.

Терминология, используемая в исследовании.

Диагноз БА, степень тяжести и уровень контроля устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017) [137], описанных в параграфе 2.1.3.

Рекуррентный БОС диагностировали на основании зафиксированных в истории развития ребенка (форма 112/у) трех и более эпизодов острого обструктивного бронхита за прошедшие 12 месяцев.

Диагноз АР устанавливали на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43], описанных в параграфе 2.1.3.

Сенсибилизацию фиксировали при наличии специфических IgE в крови  $> 0,35$  кЕ/л как минимум к одному ингаляционному аллергену.

Эозинофилию регистрировали при количестве эозинофилов крови  $> 300$  кл/мкл.

Стандартные процедуры исследования:

- информирование участников о методах исследования и подписание информированного согласия родителями/опекунами детей;
- интервьюирование родителей/опекунов с использованием опросников;
- физикальное обследование ребенка;
- лабораторное обследование:
  - определение уровня периостина в сыворотке крови,
  - определение уровня общего IgE в сыворотке крови,
  - определение уровня sIgE в крови к ингаляционным аллергенам,
  - определение абсолютного и относительного количества эозинофилов крови (общий анализ крови).

Процедуры информирования участников о методах исследования и подписания информированного согласия, физикального обследования, интервьюирования родителей/опекунов подробно описаны в параграфе 2.1.3.

Опросник для пациентов с БА:

- какие противоастматические препараты (доза, кратность, продолжительность) принимает Ваш ребенок?
- имел ли Ваш ребенок в течение последних 4-х недель:
  - дневные симптомы астмы более чем несколько минут в день, более чем 1 раз в неделю?

- ограничения физической активности по причине астмы (бегает/играет меньше других детей, легче устает во время прогулки/игры)?
- необходимость в использование препаратов для купирования симптомов астмы более чем один раз в неделю?
- ночные пробуждения или ночной кашель из-за астмы?
- сколько обострений БА было у Вашего ребенка за прошедшие 12 месяцев?

Лабораторное обследование.

Забор венозной крови из локтевой вены проводился однократно во время визита в 4 пробирки в объеме 8 мл (1 мл – для определения уровня периостина, 3 мл – для определения уровня специфических IgE, 3 мл – для определения уровня общего IgE, 1 мл – для определения абсолютного и относительного количества эозинофилов).

Определение уровня периостина в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реagens (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 %.

Взятая в пробирку цельная кровь выдерживалась при комнатной температуре (18–25 °С) в течение 2 ч, после чего образцы центрифугировались 20 мин при 1000 об/мин. Сыворотку, полученную в процессе центрифугирования, переносили в полипропиленовую пробирку и маркировали идентификационным номером.

Определение уровня общего IgE в сыворотке крови проводили методом хемилюминесцентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реagens 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 %).

После забора цельную кровь центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Сыворотку, полученную в процессе центрифугирования, переносили в полипропиленовую пробирку и маркировали идентификационным номером.

Абсолютное и относительное количество эозинофилов определяли в венозной крови на гематологическом анализаторе Mindray BC-5800.

Хранение и маркировка образцов крови.

Пробирки с сывороткой крови для определения уровня периостина хранили в морозильной камере лаборатории КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения иммуноферментного анализа на базе лаборатории ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, куда они доставлялись в термоконтейнерах с хладагентами во избежание размораживания. Пробирки с сывороткой крови для определения уровня общего и специфического IgE не более 2 ч хранили при  $2-8^{\circ}\text{C}$ , а затем в течение 20 мин транспортировали в термоконтейнерах с хладагентами в офис федеральной медицинской компании «Лаборатория Гемотест» (г. Барнаул) с последующей транспортировкой самолетом в течение суток в офис федеральной медицинской компании «Лаборатория Гемотест» (г. Москва).

Таким образом, в ходе проведения 2-х исследований – одномоментного популяционного исследования «Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей у детей

дошкольного возраста» и проспективного когортного исследования «Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста» выдано 5 306 анкет, проанализировано и включено в исследование 3205 анкет, проведено кожное прик-тестирование с аллергенами и/или лабораторное обследование 656 детям (таблица 3).

Таблица 3 – Общее количество обследованных детей

Обследование	Кол-во детей, абс.
Проанализировано анкет	3 515
Всего проведено исследований	656
- кожные прик-тесты с аллергенами	495
- лабораторные исследования	161

### 2.3 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных выполнен с помощью Центра БИОСТАТИСТИКА (e-mail: leo.biostat@gmail.com) под руководством доцента, к.т.н., В.П. Леонова. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS Statistical software, версия 9.4 (SAS Institute Inc., США) и STATISTICA 12.

Расчет выборки для выполнения скринингового этапа исследования проводился с помощью программы Epi Info версия 7.2.2.6 (CDC, США). При калькуляции численности выборки учитывали численность городского детского населения Алтайского края в возрасте 3-6 лет на момент исследования, средние показатели распространенности БА и АР среди детей дошкольного возраста по данным зарубежных эпидемиологических исследований, а также заданную предельно допустимую ошибку – 1,5 % и 95 % доверительный интервал.

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 (адаптировано из [22]).

Частоту недиагностированного АР рассчитывали по формуле: число участников исследования с диагностированным на клиническом этапе АР и имеющих врачебно-верифицированный в учреждении практического здравоохранения АР  $\times 100$ / число участников исследования с диагностированным на клиническом этапе АР.

Частоту недиагностированной БА рассчитывали по формуле: число участников исследования с диагностированной на клиническом этапе БА и имеющих врачебно-верифицированную в учреждении практического здравоохранения БА  $\times 100$ / число участников исследования с диагностированной на клиническом этапе БА.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения средние значения количественных признаков приведены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – 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 (результаты лабораторных исследований) – критерий Ван дер Вардена. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий Хи-квадрат Пирсона.

Для оценки корреляционных парных связей между количественными показателями с асимметричным распределением использовали коэффициент корреляции Спирмена. Считали, что значения коэффициента  $\leq 0,3$  указывают на наличие слабой связи; 0,4–0,69 – на связь умеренной силы;  $\geq 0,7$  – на сильную

связь. Для изучения факторов риска и построения прогностических моделей применяли бинарную логистическую регрессию. При проведении логистического регрессионного анализа использовали методики с последовательным включением или исключением независимых переменных. Показатели уравнений логистической регрессии представлены величиной статистики Вальда (хи-квадрат –  $\chi^2$ ), коэффициентами регрессии, уровнями статистической значимости для каждого коэффициента, отношением шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ), показателем согласия (Concordant) – фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логистической регрессии.

Изучение диагностической информативности биомаркеров воспаления крови (периостин, эозинофилы, общий IgE) проведено с помощью ROC-анализа. Рассчитывали пороговое значение (cut-off value), характеризующееся оптимальным (максимальным для данной точки) соотношением значений чувствительности и специфичности, а также значение площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Площадь под кривой ROC-кривой AUC в диапазоне 0,5–0,6 считали критерием неудовлетворительной информативности исследуемого показателя; 0,6–0,7 – плохой; 0,7–0,8 – средней; 0,8–0,9 – хорошей; 0,9–1,0 – отличной информативности показателя. ROC-анализ использовали и для оценки прогностической способности регрессионных моделей.

Проводили оценку информативности вопросов опросника ISAAC в качестве инструмента диагностики АР и БА у детей дошкольного возраста – оценивали диагностическую чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов.

Формула для расчета диагностической чувствительности:

Диагностическая чувствительность = Истинно-положительные результаты /  
Истинно-положительные результаты + Ложно-положительные результаты

Формула для расчета диагностической специфичности:

Диагностическая специфичность = Истинно-отрицательные результаты /  
Ложно-положительные результаты + Истинно-отрицательные результаты

Формула прогностической ценности положительного результата:

Прогностическая ценность положительного результата = Истинно-положительные результаты / Истинно-положительные результаты + Ложно-положительные результаты

Формула прогностической ценности отрицательного результата:

Прогностическая ценность отрицательного результата = Ложно-отрицательные результаты / Истинно-положительные результаты + Ложно-положительные результаты

### 3 ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВОПРОСОВ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ISAAC

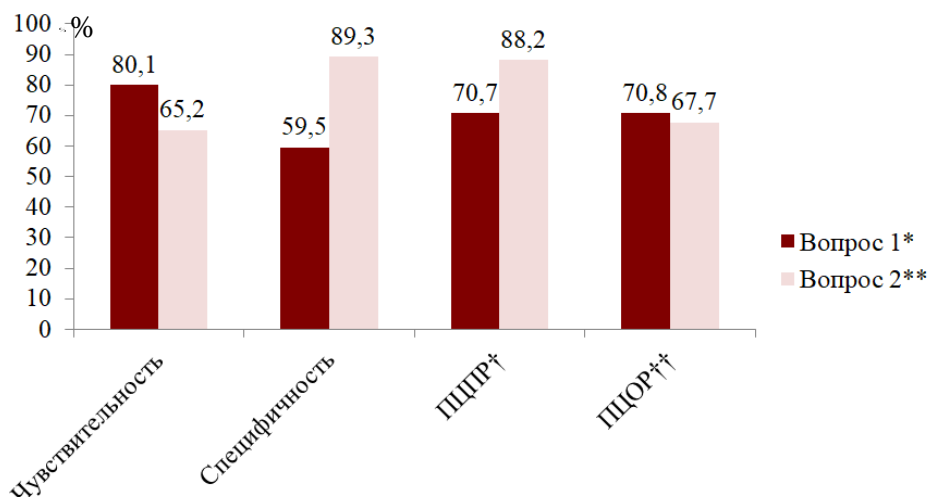
Перед началом проведения одномоментного популяционного исследования «Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста» проведена оценка диагностической чувствительности и специфичности вопросов валидизированной русскоязычной версии опросника ISAAC (модули «Астмоподобные симптомы» и «Аллергический ринит») в качестве инструмента диагностики АР и БА у детей 3-6 лет. Сбор информации проводили посредством анкетирования родителей/опекунов детей. Выборку больных с БА и АР сформировали из детей 3-6 лет, учтенных в регистре городского пульмонолога КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 1» (г. Барнаул). Диагноз БА подтверждался на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017) [137], диагноз АР подтверждался на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43]. Выборку здоровых детей сформировали из детей 3-6 лет без хронических заболеваний (I или II группы здоровья).

По данным анкетирования 91/115 (79,1 %) родителей детей с АР дали положительный ответ на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?» и 75/115 (65,2 %) родителей положительно ответили на вопрос «У Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?». Родители 78/101 (77,2 %) детей с БА утвердительно ответили на вопрос «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?» и 65/101 (64,3 %) родителей утвердительно ответили на вопрос «У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?» (таблица 4).

Таблица 4 – Положительные ответы на вопросы опросника ISAAC

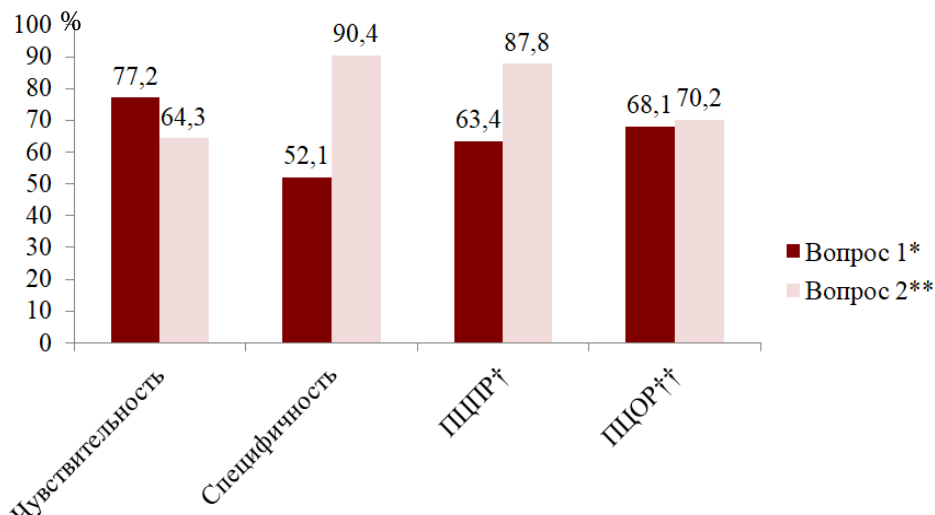
Вопросы	Дети с АР (n = 115 ) абс./ %	Дети с БА (n = 101) абс./ %	Контроль (n = 94) абс./ %
Модуль «Аллергический ринит»			
Вопрос 1. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ?	91/79,1	–	38/40,4
Вопрос 2. У Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?	75/65,2	–	10/10,6
Модуль «Астмоподобные симптомы»			
Вопрос 1. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?	–	78/77,2	45/47,8
Вопрос 2. У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?	–	65/64,3	9/9,6

Диагностическая чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного ответов вопросов русскоязычной версии опросника ISAAC для диагностики АР и БА у детей 3–6 лет представлены в соответствии с рисунками 4 и 5.



\* – За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и ОРЗ? \*\* – У Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сенная лихорадка, сезонный ринит? † – Прогностическая ценность положительного результата. †† – Прогностическая ценность отрицательного результата.

Рисунок 4 – Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного ответов вопросов русскоязычной версии опросника ISAAC модуля «Аллергический ринит»



\* – За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке? \*\* – У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма? † – Прогностическая ценность положительного результата. †† – Прогностическая ценность отрицательного результата.

Рисунок 5 – Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного ответов вопросов русскоязычной версии опросника ISAAC модуля «Астмоподобные симптомы»

Результаты исследования демонстрируют высокую чувствительность Вопроса № 1 модулей «Аллергический ринит» и «Астмоподобные симптомы» в качестве инструмента оценки распространенности симптомов АР и БА у детей 3-6 лет – 80,1 и 77,2 % соответственно. Специфичность Вопроса № 1 модулей «Аллергический ринит» и «Астмоподобные симптомы» ниже, по сравнению с чувствительность – 59,2 и 52,1 % соответственно, в то же время сопоставима с показателями специфичности, полученными при оценке этих вопросов в качестве инструмента изучения распространенности симптомов АР и БА у детей 6-7 лет. Невысокий показатель специфичности не является критичным, поскольку диагноз АР и БА у детей с положительными симптомами заболеваний подтверждался на клиническом этапе врачами-исследователями на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43] и критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017) [137].

#### 4 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА СРЕДИ ГОРОДСКИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

##### 4.1 Распространенность аллергического ринита среди 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?», родители 175/3205 (5,5 %) детей утвердительно ответили на вопрос «У Вашего ребенка когда-нибудь был аллергический ринит, поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?». Таким образом, распространенность симптомов АР по результатам скрининга составила 18,0 %, врачом-верифицированного АР – 5,5 %.

При анализе возрастных особенностей распространенности симптомов АР статистически значимых различий между детьми 3-4 и 5-6 лет не обнаружено ( $p = 0,489$ ), в то время как врачом-верифицированный АР чаще регистрировался среди детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет ( $p = 0,001$ ). Зафиксирован более высокий показатель распространенности симптомов АР среди мальчиков дошкольного возраста по сравнению с аналогичным показателем у девочек ( $p = 0,002$ ), причем более высокие показатели распространенности симптомов АР среди мальчиков зарегистрированы в обеих возрастных группах – 3-4 и 5-6 лет ( $p = 0,017$ ;  $p = 0,027$ ), соответственно. Распространенность врачом-верифицированного АР у мальчиков и девочек сопоставима ( $p = 0,311$ ), сопоставимые показатели распространенности врачом-верифицированного АР среди мальчиков и девочек зафиксированы в обеих возрастных группах – 3-4 и 5-6 лет ( $p = 0,337$ ;  $p = 0,315$ ), соответственно, таблица 5.

Таблица 5 – Распространенность симптомов аллергического ринита и врачом-верифицированного аллергического ринита среди городских детей 3-6 лет: результаты скринингового этапа исследования

Показатели	Дети 3-4 лет			p*	Дети 5-6 лет			p*	Итого			p*	p**
	мал n = 846	дев n = 773	всего n=1619		мал n = 811	дев n = 775	всего n=1586		мал n= 1657	дев n = 1548	всего n = 3205		
Симптомы АР, абс. %	175 (20,7)	124 (16,0)	299 (18,4)	0,017	159 (19,6)	119 (15,3)	278 (17,5)	0,027	334 (20,2)	243 (15,7)	577 (18,0)	0,002	0,489
вАР <sup>†</sup> , абс. %	35 (4,1)	25 (3,2)	60 (3,7)	0,337	64 (7,9)	51 (6,6)	115 (7,2)	0,315	97 (5,9)	78 (5,0)	175 (5,5)	0,311	0,001

Примечание – <sup>†</sup> – врачом-верифицированный аллергический ринит; \* – уровень статистической значимости различий между мальчиками и девочками; \*\* – уровень статистической значимости различий между детьми 3-4 и 5-6 лет.

Родители 262 (45,4 %) детей с симптомами АР дали согласие на участие их детей в клиническом этапе исследования, соответственно родители 315 (54,6 %) – отказались от дальнейшего участия. Дети, продолжившие участие и выбывшие на клиническом этапе исследования были сопоставимы по полу (мальчиков – 183 (69,8 %) и девочек – 200 (63,4 %) соответственно;  $p = 0,108$ ) и возрасту ( $4,8 \pm 1,2$  и  $4,9 \pm 0,9$  соответственно;  $p = 0,889$ ).

Из 262 детей, принявших участие в клиническом этапе исследования, АР был верифицирован у 154 (58,8 %), лишь у 74 (48,0 %) из них диагноз АР был установлен в учреждениях здравоохранения до включения в настоящее исследование. Таким образом, распространенность АР среди городских детей в возрасте 3–6 лет составила 10,6 % (таблица 6).

Таблица 6 – Распространенность аллергического ринита среди городских детей 3–6 лет: результаты клинического этапа исследования

Возраст, лет	Распространенность аллергического ринита, %			p
	мальчики	Девочки	итого	
3-4	10,5 175 <sup>†</sup> /846 <sup>††</sup> × 50,6 % <sup>†††</sup>	7,7 124/773 × 47,8 %	9,2 299/1619 × 49,6 %	0,045
5-6	13,9 159/811 × 70,8 %	9,3 119/775 × 60,6 %	11,9 278/1586 × 68,2 %	0,004
Итого	12,4 334/1657 × 61,2 %	8,4 243/1548 × 53,2 %	10,6 577/3205 × 58,8 %	< 0,0 01

Примечание – <sup>†</sup> – количество участников, ответивших «Да» на вопросы скрининговой анкеты; <sup>††</sup> – численность выборки скринингового этапа исследования; <sup>†††</sup> – число участников в процентном соотношении с подтвержденным диагнозом АР на клиническом этапе.

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 дошкольного возраста выше по сравнению с аналогичным показателем у девочек – 12,4 и 8,4 % соответственно ( $p < 0,001$ ), причем распространенность АР выше среди мальчиков по сравнению с девочками в обеих возрастных группах: 3-4 года – 10,5 и 7,7 % соответственно ( $p = 0,045$ ), 5-6 лет – 13,9 и 8,4 % соответственно ( $p = 0,004$ ).

#### 4.2 Клинико-аллергологическая характеристика аллергического ринита у городских детей дошкольного возраста

При анализе клинической характеристики АР у большей части детей диагностировано персистирующее течение – 131 (85,1 %) и легкая степень тяжести заболевания – 107 (69,5 %). У 23 (14,9 %) детей выявлено интермиттирующее течение, у 47 (30,5 %) детей – среднетяжелое/тяжелое течение заболевания. Степень тяжести и течение заболевания были сопоставимы у мальчиков и девочек ( $p = 0,058$ ;  $p = 0,738$ ), у детей 3-4 и 5-6 лет ( $p = 0,762$ ;  $p = 0,059$ ).

Коморбидные заболевания выявлены у двух третей детей с АР 106 – (68,8 %). Атопический дерматит (АД) диагностирован у 39 (25,3 %) детей с АР, у 47 (30,6 %) – БА, у 20 (12,9 %) – сочетанное течение БА и АД. При анализе возрастных особенностей установлена более высокая частота сочетанного течения АР и АД среди детей 3-4 лет по сравнению с детьми 5-6 лет ( $p = 0,019$ ). Сочетанное течение АР и АД чаще регистрировалось у девочек 3-6 лет по сравнению с мальчиками ( $p < 0,0001$ ), причем более высокая частота сочетанного течения АР и АД зафиксирована и среди девочек 5-6 лет по сравнению с мальчиками этой возрастной группы ( $p = 0,004$ ). Мальчики 3-4 лет с АР чаще имели БА по сравнению с девочками ( $p = 0,010$ ), у мальчиков 5-6 лет чаще отмечалось сочетание АР с 2-мя коморбидными заболеваниями по сравнению с девочками ( $p = 0,043$ ), (таблица 7).

Таблица 7 – Клиническая характеристика аллергического ринита и коморбидные заболевания у городских детей 3-6 лет

Показатели, 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		
Степень тяжести АР:													
– легкая,	28/64	17/77	45/68	0,262	45/66	17/85	62/70	0,104	73/65,2	34/81	107/69,5	0,058	0,762
– среднетяжелая/ Тяжелая	16/36	5/23	21/32	0,262	23/34	3/15	26/29	0,104	39/34,8	8/19	47/30,5	0,058	0,762
Течение АР:													
– интермиттирующее	10/23	4/18	14/21	0,671	6/9	3/15	9/10	0,423	29/25,8	12/29	23/14,9	0,738	0,059
– персистирующее	34/77	18/82	52/79	0,671	62/91	17/85	79/90	0,423	83/74,1	30/71	131/85,1	0,738	0,059
Бронхиальная астма	20/45	3/14	23/35	0,010	19/28	5/25	24/27	0,795	39/34,8	8/19	47/30,6	0,583	0,312
Атопический дерматит	12/27	11/50	23/35	0,067	8/12	8/40	16/18	0,004	20/17,8	19/45	39/25,3	0,000	0,019
Бронхиальная астма + Атопический дерматит	4/9	4/18	8/12	0,286	12/18	–	12/14	0,043	16/14,2	4/9	20/12,9	0,433	0,781
Примечание – * – уровень статистической значимости различий между мальчиками и девочками; ** – уровень статистической значимости различий между детьми 3-4 и 5-6 лет.													

Анализ сенсibilизации к различным группам аллергенов показал, что более половины детей дошкольного возраста с АР сенсibilизированы к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльцевым аллергенам – 95 (61,7 %) и 93 (60,3 %) соответственно, пятая часть 37 (24,0 %) – к эпидермальным аллергенам, к пищевым аллергенам сенсibilизирована десятая часть пациентов – 14 (9,1 %). При анализе возрастных особенностей выявлено, что дети 5-6 лет чаще сенсibilизированы к эпидермальным аллергенам по сравнению с детьми 3-4 лет ( $p < 0,0001$ ). Не установлено статистически значимых различий частота сенсibilизации между детьми 3-4 и 5-6 лет к *D. Pteronyssinus* ( $p = 0,637$ ), пыльцевым аллергенам ( $p = 0,105$ ) и пищевым аллергенам ( $p = 0,571$ ), в соответствии с рисунком 6.

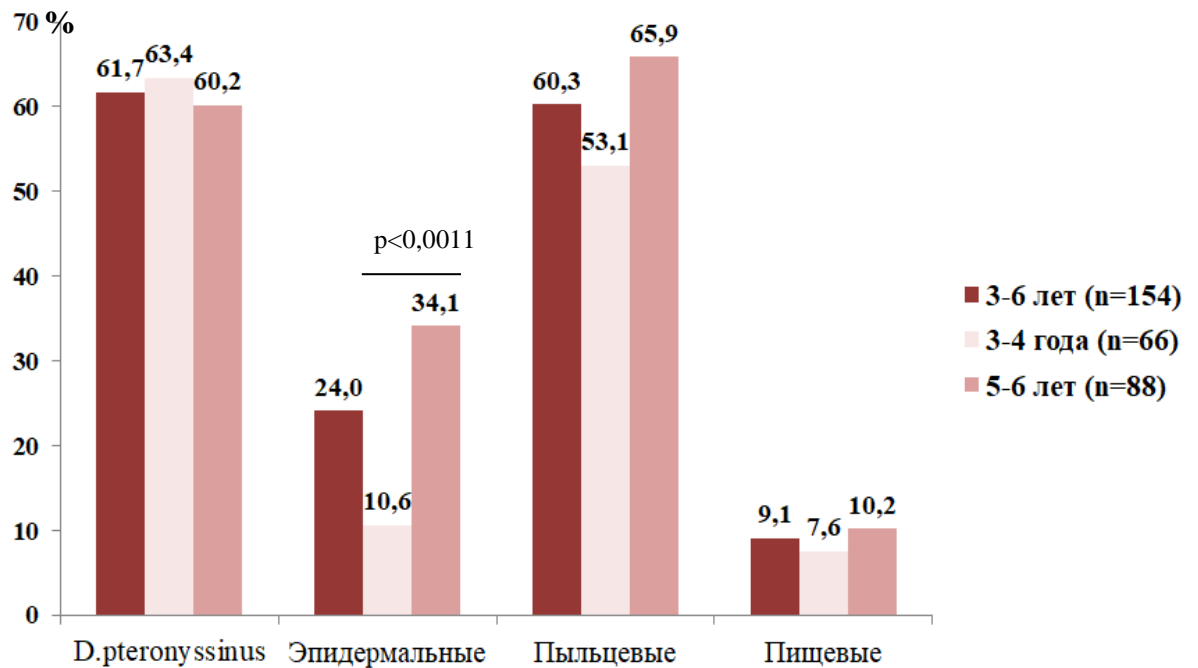


Рисунок 6 – Частота сенсibilизации к различным группам аллергенов среди городских детей 3-6 лет с аллергическим ринитом

Мальчики 3-6 лет чаще сенсibilизированы к эпидермальным аллергенам по сравнению с девочками ( $p = 0,037$ ). Не установлено статистически значимых различий частота сенсibilизации между мальчиками и девочками 3-6 лет к

D. Pteronyssinus ( $p = 0,351$ ), к пыльцевым ( $p = 0,613$ ) и пищевым аллергенам ( $p = 0,457$ ), в соответствии с рисунком 7.

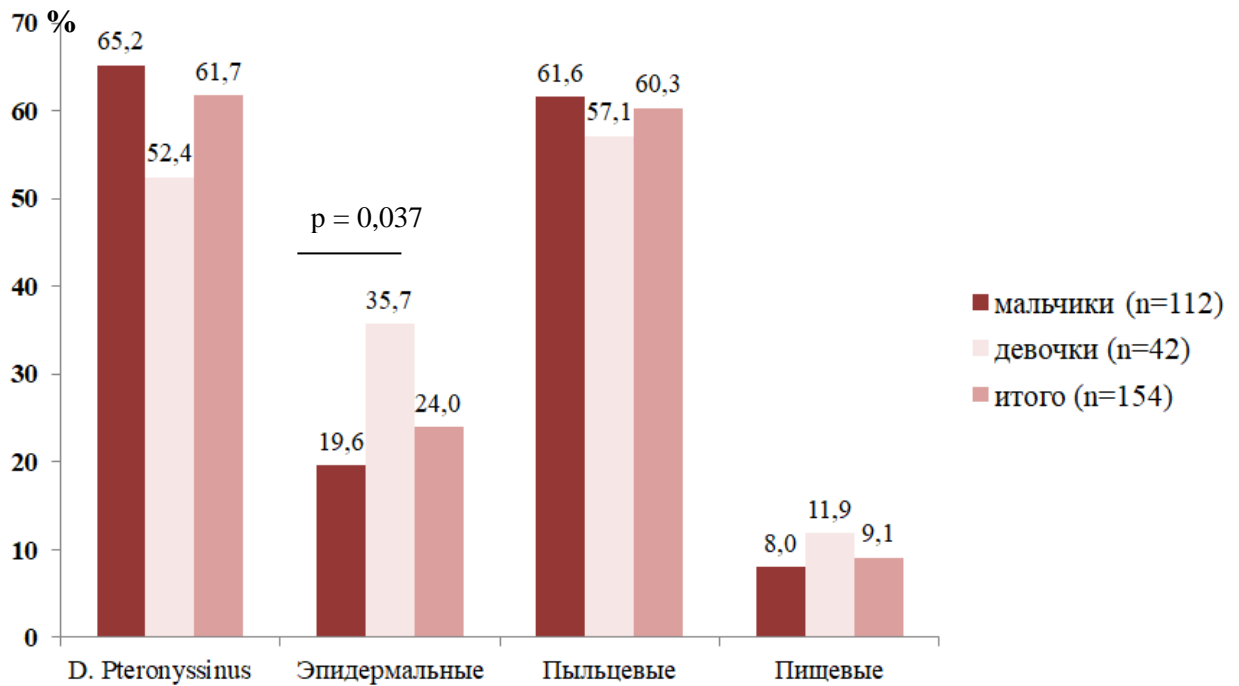


Рисунок 7 – Частота сенсibilизации к различным группам аллергенов среди девочек и мальчиков 3-6 лет с аллергическим ринитом

При анализе 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 пыльцевых 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 %). Дети 5-6 лет статистически значимо чаще сенсibilизированы 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 8).

Таблица 8 – 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													

Особо следует отметить, что высокая частота сенсibilизации к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльце березы регистрировалась уже к 3-4 годам жизни – 63 и 39 % соответственно, а к 5-6 годам жизни частота сенсibilизации к этим аллергенам практически не менялась – 60 и 42 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о формировании сенсibilизации к клещу *D. Pteronyssinus* и главному аллергену в средней полосе России в весенний период – пыльце березы, в первые 3 года жизни.

Мальчики 3-4 лет чаще сенсibilизированы по сравнению с девочками к клещу *D. Pteronyssinus* ( $p = 0,029$ ), к аллергенам кошки ( $p = 0,003$ ), собаки ( $p = 0,012$ ) и рыбе ( $p = 0,042$ ), девочки 5-6 лет чаще сенсibilизированы к пыльце полыни по сравнению с мальчиками ( $p = 0,001$ ).

Полисенсibilизация зафиксирована у 62 (40,3 %) детей дошкольного возраста с АР. У детей 5-6 лет полисенсibilизация регистрировалась статистически значимо чаще по сравнению с детьми 3-4 лет – 43 (48,8 %) и 19 (28,7 %) соответственно ( $p = 0,012$ ), в соответствии с рисунком 8.

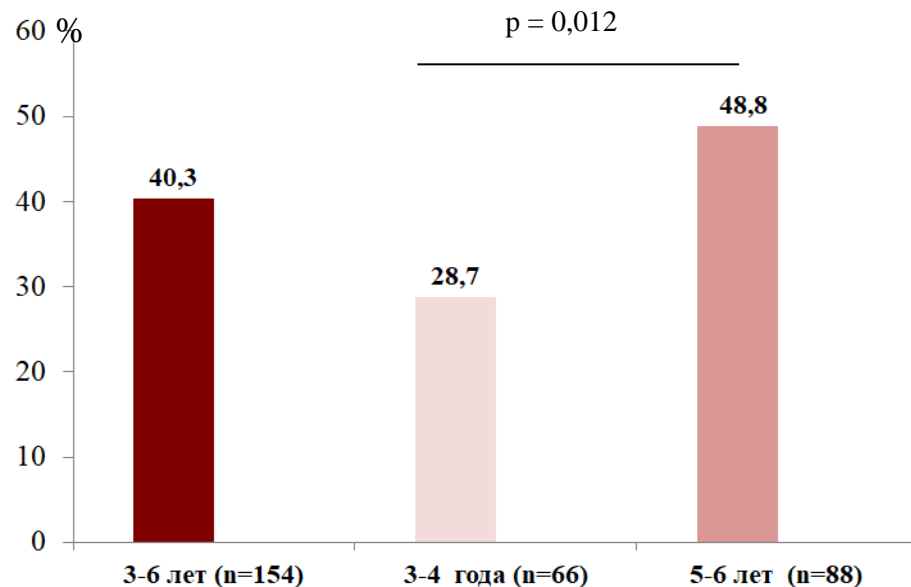


Рисунок 8 – Частота полисенсibilизации среди детей 3-6 лет с аллергическим ринитом в зависимости от возраста

Полисенсibilизация выявлена у 13 (29 %) мальчиков и 6 (27 %) девочек 3-4 лет ( $p = 0,847$ ), у 32 (47 %) мальчиков и 11 (55 %) девочек 5-6 ( $p = 0,847$ ).

Таким образом, продемонстрирована высокая распространенность АР среди городских детей дошкольного возраста – 10,6 %, при этом лишь 48,0 % из них имели ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения диагноз АР. Распространенность АР статистически значимо выше среди детей 5-6 лет по сравнению с аналогичным показателем среди детей 3-4 лет – 11,9 и 9,2 % соответственно ( $p = 0,013$ ). Распространенность АР статистически значимо выше среди мальчиков 3-6 лет по сравнению с девочками – 12,4 и 8,4 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что распространенность АР статистически значимо выше среди мальчиков по сравнению с девочками в группе детей 3-4 лет – 10,5 и 7,7 % соответственно ( $p = 0,045$ ) и 5-6 лет – 13,9 и 8,4 % соответственно ( $p = 0,004$ ).

В большинстве случаев АР у детей дошкольного возраста характеризуется персистирующим течением (85,1 %) и легкой степенью тяжести (69,5 %). Почти две трети детей с АР (68,8 %) имеют коморбидные аллергические заболевания – АД и БА.

Полисенсibilизация выявлена у 40,3 % детей с АР. Наиболее значимыми ингаляционными аллергенами в развитии АР в дошкольном возрасте являются клещ *D. pteronyssinus* и пыльцевые аллергены, сенсibilизация к которым зафиксирована в 61,7 и 60,3 % случаев. Существенную роль в развитии АР играют и эпидермальные аллергены, сенсibilизация к которым установлена у четверти детей с АР (24,0 %). Лишь 9,1 % детей с АР сенсibilизированы к пищевым аллергенам, наиболее высокая частота сенсibilизации выявлена к аллергенам куриного яйца – 8 (5,2 %).

#### 4.3 Факторы, ассоциированные с развитием аллергического ринита у детей дошкольного возраста

В качестве факторов, ассоциированных с риском формирования 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. Данные 315 детей не учитывали по причине отказа от участия в клиническом этапе исследования. По частоте встречаемости факторов, ассоциированных с развитием АР, дети, продолжившие участие и выбывшие на клиническом этапе были сопоставимы (таблица 9).

Таблица 9 – Факторы, ассоциированные с развитием симптомов аллергического ринита, у детей участвовавших и не участвовавших в клиническом этапе

Факторы риска	Участие в клиническом этапе		p*
	да, n = 262	нет, n = 315	
Мужской пол, абс. ( %)	170 (64,8)	190 (60,3)	0,259
Отягощенный аллергологический анамнез, абс.( %)	103 (39,3)	135 (42,8)	0,389
Недоношенность, абс. ( %)	24 (9,1)	30 (9,5)	0,881
Грудное вскармливание < 6 мес, абс. ( %)	88 (33,6)	99 (31,4)	0,141
Контакт с животными на 1-ом году жизни, абс. ( %)	112 (42,7)	145 (46,0)	0,429
Регулярный прием витамина Д на 1-ом году, абс. ( %)	212 (80,9)	245 (77,8)	0,355
Табакокурение родителей:			
- во время беременности ,абс. ( %),	9 (3,4)	12 (3,8)	0,811
- на 1-ом году жизни ребенка, абс. ( %),	28 (10,7)	34 (10,8)	0,967
- в настоящее время, абс. ( %)	34 (12,9)	41 (13,0)	0,988
Примечание – * – уровень статистической значимости.			

Для оценки факторов, ассоциированных с формированием АР применяли логистический регрессионный анализ с последовательным исключением независимых переменных. На этапе введения всех анализируемых факторов, лишь 3 из 10 введенных, согласно статистики Вальда, значимо влияли на развитие АР – мужской пол ребенка ( $p < 0,0001$ ), отягощенный семейный аллергологический анамнез ( $p = 0,032$ ) и регулярный прием витамина Д на первом году жизни ( $p = 0,040$ ) (таблица 10).

Таблица 10 – Основные параметры уравнения логистической регрессии

Независимые переменные	Коэффициент	хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	p
Мужской пол	0,958	25,924	0,264	< 0,000
Грудное вскармливание < 6 мес.	0,131	0,461	0,032	0,496
Искусственное вскармливание	0,314	1,430	0,055	0,231
Недоношенность	0,133	0,238	0,022	0,625
Регулярный прием витамина Д на 1-ом году жизни	-0,578	6,504	0,170	0,040
Отягощенный семейный аллергологический анамнез	1,114	4,596	0,266	0,032
Контакт с животными на 1-ом году жизни ребенка	0,067	0,120	0,019	0,725
Табакокурение родителей:				
- во время беременности,	0,267	0,222	0,020	0,636
- на 1-ом году жизни ребенка,	0,116	0,161	0,094	0,687
- в настоящее время	0,543	4,292	0,120	0,058
Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент.				

После последовательного исключения незначимых переменных в уравнение вошли 4 предиктора (таблица 11).

Таблица 11 – Основные параметры финального уравнения логистической регрессии

Независимые переменные	Коэффициент	хи-квадрат	Коэффициент	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
Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент.				

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 ( $p < 0,0001$ ), 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 0,15; соответственно. Процент конкордации (процент верного предсказания) для полученного уравнения – 73,9 %, коэффициент D-Зомера – 0,485. Для полученной логистической модели проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,736$ , что указывает на хорошую прогностическую ценность модели в соответствии с рисунком 9.

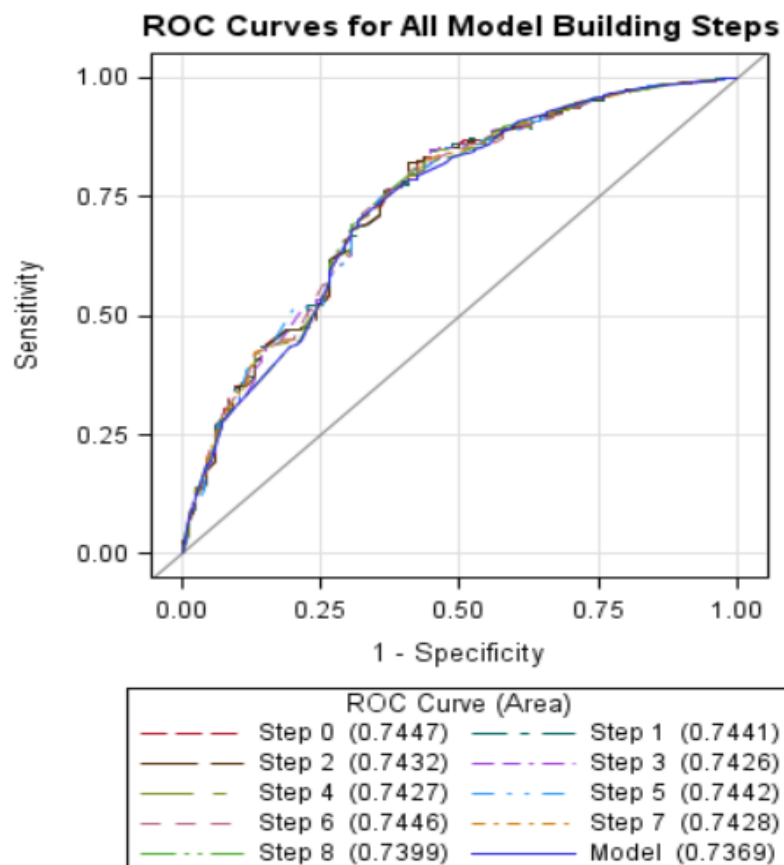


Рисунок 9 – ROC-кривая для модели прогнозирования риска развития АР к 3-6 годам жизни

Ассоциацию между каждым фактором отдельно и развитием АР в дошкольном возрасте оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ) (таблица 12).

Таблица 12 – Факторы, ассоциированные с формированием аллергического ринита к 3-6 годам жизни

Факторы	Дети с АР абс. ( %)	Дети без АР абс. ( %)	ОШ (95 % ДИ)
Мужской пол:			
да	112 (72,7)	1382 (50,5)	2,61
нет	42 (27,3)	1354 (49,5)	(1,81–3,75)
Грудное вскармливание < 6 мес.:			
да	48 (31,2)	782 (28,6)	1,12
нет	106 (68,8)	1954 (71,4)	(0,79–1,60)
Искусственное вскармливание:			
да	21 (13,6)	319 (11,6)	1,19
нет	133 (86,4)	2417 (88,4)	(0,74–1,92)
Недоношенность:			
да	17 (11,0)	285 (10,4)	1,06
нет	137 (89,0)	2451 (89,6)	(0,63–1,79)
Отягощенный семейный анамнез:			
да	85 (55,2)	637 (23,3)	4,05
нет	69 (44,8)	2099 (76,7)	(2,91–5,63)
Контакт с животными на 1-ом году:			
да	78 (50,6)	1320 (48,2)	1,09
нет	76 (49,4)	1416 (51,8)	(0,79–1,52)
Табакокурение матери во время беременности:			
да	4 (2,6)	54 (2,0)	1,32
нет	150 (97,4)	2682 (98,0)	(0,47–3,69)
Табакокурение родителей на 1-ом году жизни:			
Да	22 (14,3)	261 (9,5)	1,57
Нет	132 (85,7)	2475 (90,5)	(0,98–0,52)
Табакокурение родителей в настоящее время:			
да	28(18,2)	295(10,8)	1,83
нет	126(81,8)	2441(89,2)	(1,19–2,81)
Регулярный прием витамина Д на 1-м году жизни:			
да	125 (81,2)	2438 (89,2)	0,52
нет	29 (18,8)	298 (10,8)	(0,34–0,80)

Расчет отношения шансов демонстрирует, что мужской пол ребенка повышает риск развития АР к 3-6 годам жизни 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).

Факторами риска развития АР, согласно международному согласительному документу Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008), являются отягощенный семейный аллергологический анамнез и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам [43]. В рамках популяционного эпидемиологического исследования установлено, что наряду с общепризнанным фактором риска АР – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом (ОШ 4,05; 95 % ДИ 2,91–5,63;  $p < 0,0001$ ), значимыми факторами являются мужской пол ребенка (ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,81–3,75;  $p < 0,0001$ ) и пассивное курение (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,81;  $p = 0,040$ ). Регулярный прием витамина Д на первом году жизни обладает протективным действием – снижает риск развития АР к 3-6 годам жизни на 50 % (ОШ 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,80;  $p = 0,020$ ).

## 5 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАКТОРЫ РИСКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДИ ГОРОДСКИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

### 5.1 Распространенность бронхиальной астмы среди 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?», родители 86/3205 (2,7 %) детей утвердительно ответили на вопрос «У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?». Таким образом, распространенность симптомов БА по результатам скрининга составила 11,1 %, врачом-верифицированной БА – 2,7 %.

При анализе возрастных особенностей распространенности симптомов БА и врачом-верифицированной БА на этапе скрининга статистически значимых различий не обнаружено. Частота симптомов БА среди детей 3-4 и 5-6 лет составила 11,9 и 10,2 % соответственно ( $p = 0,124$ ), частота врачом-верифицированной БА среди детей 3-4 и 5-6 лет – 2,3 и 3,0 %, соответственно ( $p = 0,235$ ).

Распространенность симптомов БА и врачом-верифицированной БА у мальчиков и девочек 3-6 лет составила 11,1 и 11,0 % ( $p = 0,959$ ) и 3,0 и 2,3 % ( $p = 0,266$ ) соответственно. Распространенность симптомов БА и врачом-верифицированной БА у мальчиков и девочек 3-4 и 5-6 лет статистически сопоставима ( $p = 0,096$ ;  $p = 0,482$  и  $p = 0,065$ ;  $p = 0,472$ ) (таблица 13).

Таблица 13 – Распространенность симптомов бронхиальной астмы и врачом-верифицированной бронхиальной астмы среди городских детей 3-6 лет: результаты скринингового этапа исследования

Показатели	Дети 3-4 лет			p*	Дети 5-6 лет			p*	Итого			p*	p**
	мал n=846	дев n=773	Всего n=1619		мал n =811	Дев n=775	Всего n=1586		мал n=1657	дев n=1548	всего n=3205		
Симптомы БА, абс. %	90 (10,6)	103 (13,3)	193 (11,9)	0,096	94 (11,6)	68 (8,8)	162 (10,2)	0,065	184 (11,1)	171 (11,0)	355 (11,1)	0,959	0,124
вБА <sup>†</sup> , абс. %	23 (2,7)	15 (1,9)	38 (2,3)	0,482	27 (3,3)	21 (2,7)	48 (3,0)	0,472	50 (3,0)	36 (2,3)	86 (2,7)	0,311	0,266
Примечание – <sup>†</sup> – врачом-верифицированная бронхиальная астма; * – уровень статистической значимости различий между мальчиками и девочками; ** – уровень статистической значимости различий между детьми 3-4 и 5-6 лет.													

Родители 248 (69,9 %) детей с симптомами БА дали согласие на участие их детей в клиническом этапе исследования, соответственно родители 107 (30,1 %) детей отказались от дальнейшего участия. Дети, продолжившие участие и выбывшие на клиническом этапе исследования были сопоставимы по полу (мальчиков – 154 (62,1 %) и 70 (65,4 %) соответственно;  $p = 0,552$ ) и возрасту ( $4,9 \pm 1,2$  и  $5,1 \pm 1,3$  соответственно;  $p = 0,799$ ).

Из 248 детей, принявших участие в клиническом этапе исследования, диагноз БА был верифицирован у 128 (51,6 %), из них лишь у 86 (67,2 %) диагноз БА был установлен в учреждениях здравоохранения ранее до включения в исследование. Таким образом, распространенность БА среди городских детей в возрасте 3-6 лет составила 5,7 % (таблица 14).

Таблица 14 – Распространенность бронхиальной астмы у городских детей 3-6 лет: результаты клинического этапа

Возраст, лет	Распространенность бронхиальной астмы, %			p
	мальчики	девочки	итого	
3-4	6,0 $90^{\dagger}/846^{\dagger\dagger} \times 56,8 \%^{\dagger\dagger\dagger}$	4,5 $103/773 \times 33,3 \%$	5,6 $193/1619 \times 46,9 \%$	0,142
5-6	7,0 $94/811 \times 60,0 \%$	4,4 $68/775 \times 50,0 \%$	5,8 $162/1586 \times 56,7 \%$	0,024
Итого	6,5 $184/1657 \times 58,4 \%$	4,5 $171/1548 \times 40,4 \%$	5,7 $355/3205 \times 51,6 \%$	0,011
Примечание – $\dagger$ – кол-во участников, ответивших «Да» на вопросы скрининговой анкеты; $\dagger\dagger$ – численность выборки скринингового этапа; $\dagger\dagger\dagger$ – число участников в процентном соотношении с подтвержденным диагнозом БА на клиническом этапе.				

Распространенность БА сопоставима у детей 3-4 и 5-6 лет – 5,6 и 5,8 % соответственно ( $p = 0,827$ ). Распространенность БА среди мальчиков 3-6 лет выше по сравнению с аналогичным показателем среди девочек – 6,5 и 4,5 % соответственно ( $p = 0,011$ ). Распространенность БА оказалась выше и среди мальчиков 5-6 лет по сравнению с девочками – 7,0 и 4,4 % соответственно ( $p = 0,024$ ), в то время как среди мальчиков и девочек 3-4 лет распространенность БА статистически сопоставима – 6,0 и 4,5 % соответственно ( $p = 0,142$ ).

## 5.2 Клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста

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. Контролируемое течение астмы диагностировано у 80 (62,5 %) детей, частично контролируемое течение – у 34 (26,6 %) детей, у 14 (10,9 %) детей – неконтролируемое течение заболевания.

Зафиксирована более высокая частота тяжелой БА у детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет ( $p < 0,001$ ). У девочек 3-6 лет статистически значимо чаще регистрировалось контролируемое течения БА по сравнению с мальчиками ( $p = 0,004$ ), контролируемое течение заболевания отмечалось и у девочек 5-6 лет по сравнению с мальчиками этого возраста ( $p = 0,023$ ).

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. АД отмечался чаще у детей 3-4 лет по сравнению с детьми 5-6 лет ( $p = 0,007$ ) (таблица 15).

Таблица 15 – Клиническая характеристика бронхиальной астмы и коморбидные заболевания у городских детей 3-6 лет

Показатели, 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		
Тяжесть БА:													
– легкая,	22/52	12/67	34/57	0,306	28/58	14/70	42/62	0,367	50/56	26/68	76/59,4	0,175	0,557
– среднетяжелая,	20/48	6/33	26/43	0,306	18/37	6/30	24/35	0,556	38/42	12/32	50/39,1	0,175	0,677
– тяжелая	–	–	–	–	2/4	–	2/3	0,355	2/2	–	2/1,6	0,355	0,001
Контроль БА:													
– контролируемая,	25/59	15/83	40/67	0,073	24/50	16/80	40/59	0,023	49/54	31/82	80/62,5	0,004	0,361
– частично- контролируемая,	13/31	1/6	14/23	0,034	17/35	3/15	20/29	0,093	30/33	4/10	34/26,6	0,008	0,438
– неконтролируемая	4/9	2/11	6/10	0,852	7/15	1/5	8/12	0,264	11/12	3/8	14/10,9	0,474	0,750
Аллергический ринит	16/38	7/39	23/38	0,954	18/37	6/30	24/35	0,556	34/38	13/34	47/36,7	0,703	0,722
Атопический дерматит	4/9	2/11	6/10	0,851	–	–	–	–	4/4	2/5	6/4,7	0,841	0,007
Бронхиальная астма, Атопический дерматит	8/19	4/22	12/20	0,779	6/12	2/10	8/12	0,771	14/15	6/16	20/15,6	0,974	0,201
Примечание – * – уровень статистической значимости различий между мальчиками и девочками; ** – уровень статистической значимости различий между детьми 3-4 и 5-6 лет													

По результатам аллергологического обследования установлено, что 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 в соответствии с рисунком 10.

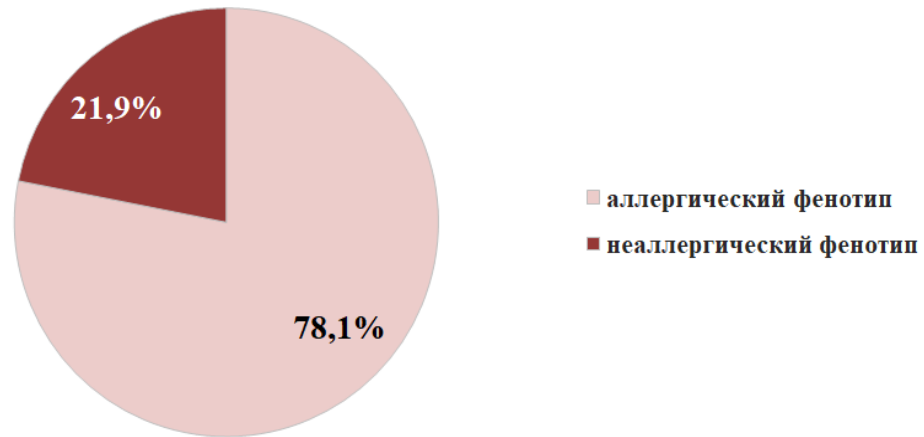


Рисунок 10 – Структура детей 3-6 лет по фенотипу БА

Анализ сенсibilизации к различным группам аллергенов показал, что 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 статистически значимо 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 11.

Зафиксирована более высокая частота сенсibilизации к эпидермальным аллергенам среди девочек дошкольного возраста по сравнению с мальчиками ( $p = 0,002$ ). Не установлено статистически значимых различий частота сенсibilизации между мальчиками и девочками к клещу *D. Pteronyssinus* ( $p = 0,104$ ), пыльцевым ( $p = 0,396$ ) и пищевым аллергенам ( $p = 0,457$ ), в соответствии с рисунком 12.

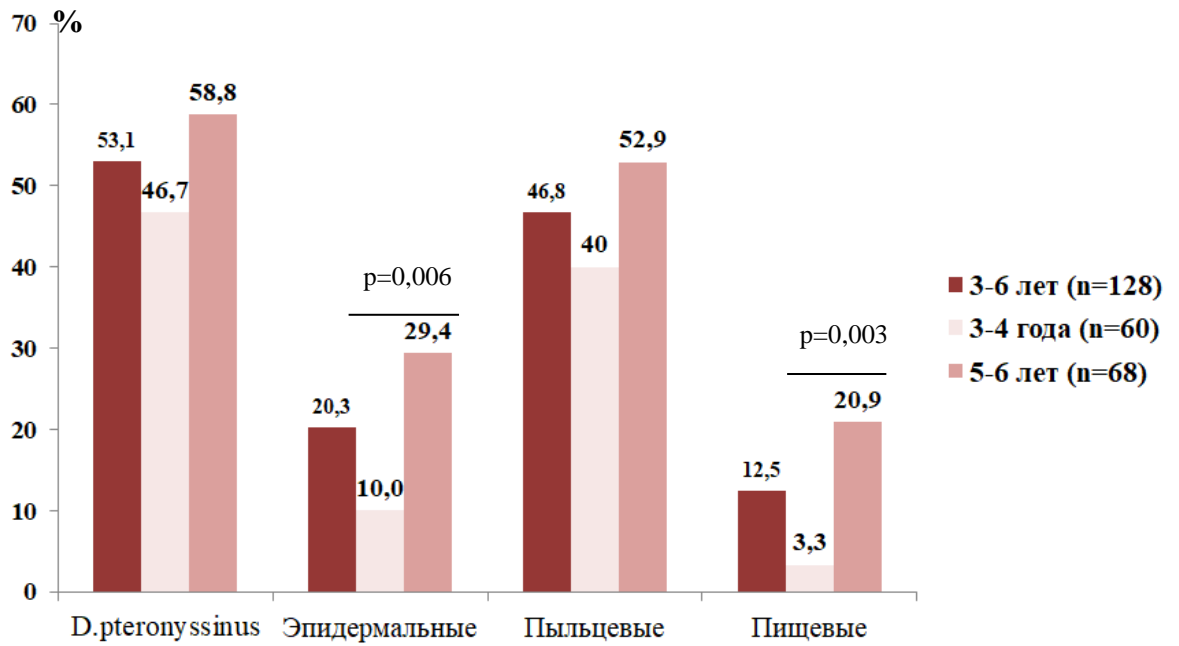


Рисунок 11 – Частота сенсibilизации к различным группам аллергенов среди городских детей 3–6 лет с бронхиальной астмой

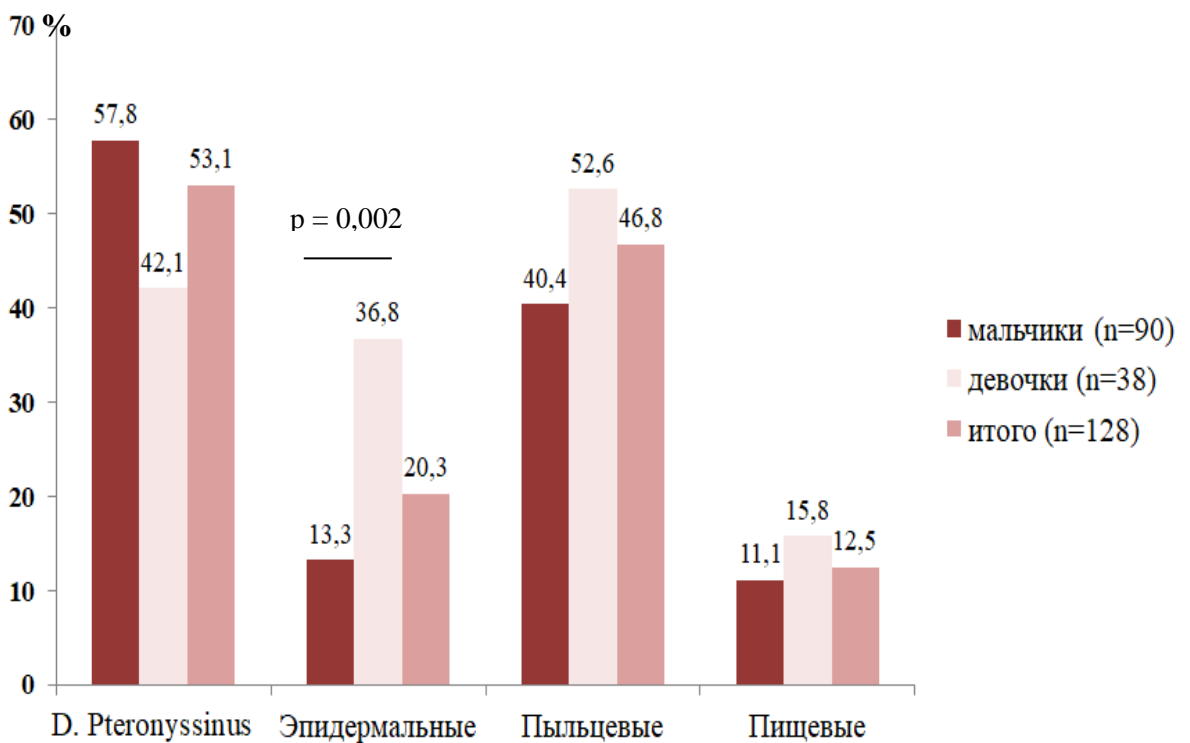


Рисунок 12 – Частота сенсibilизации к различным группам аллергенов среди девочек и мальчиков 3-6 лет с бронхиальной астмой

При анализе сенсibilизации к различным аллергенам установлено, что 20 (15,6 %) детей 3-6 лет с БА сенсibilизированы к аллергенам кошки и лишь 6 (4,7 %) – к аллергенам собаки, из пылевых 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 установлена 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. Высокая частота сенсibilизации к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльце березы регистрировалась уже к 3-4 годам жизни – 47 и 30 % соответственно, а к 5-6 годам жизни частота сенсibilизации к этим аллергенам незначительно увеличилась до 59 и 35 % соответственно. Таким образом, как и при АР сенсibilизация к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльце березы формируется в течение первых 3-х лет жизни (таблица 15).

Выявлена более высокая частота сенсibilизации к аллергенам кошки ( $p=0,0001$ ), пыльце луговых трав ( $p = 0,003$ ) и полыни ( $p = 0,057$ ) среди девочек дошкольного возраста по сравнению с мальчиками. При этом сенсibilизация к аллергенам кошки чаще регистрировалась среди девочек по сравнению с мальчиками в возрасте 3-4 и 5-6 лет ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,038$ ), сенсibilизация к пыльце луговых трав и полыни чаще регистрировалась среди девочек 5-6 лет ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,010$ ) (таблица 16).

Таблица 16 – 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.													

Полисенсibilизация выявлена у трети детей с БА – 46 (35,9 %). У детей 5-6 лет полисенсibilизация регистрировалась чаще по сравнению с детьми 3-4 лет ( $p < 0,0001$ ), в соответствии с рисунком 13.

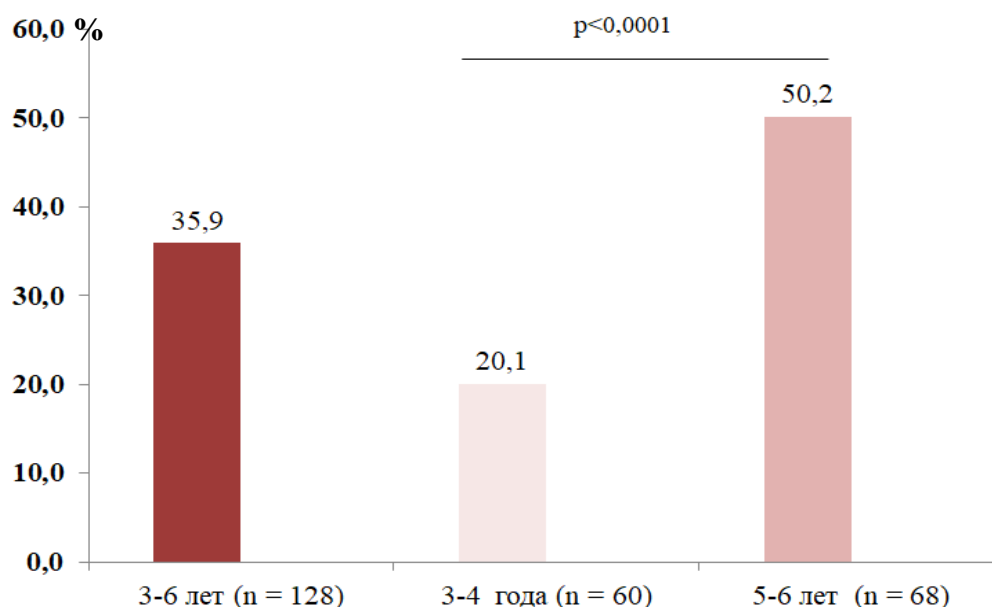


Рисунок 13 – Частота полисенсibilизации среди городских детей 3-6 лет с бронхиальной астмой

Таким образом, распространенность БА среди городских детей 3-6 лет – 5,7 %, при этом лишь 67,2 % из них имели ранее установленный в учреждениях здравоохранения диагноз. Распространенность БА сопоставима у детей 3-4 и 5-6 лет – 5,6 и 5,8 % соответственно ( $p = 0,827$ ), выше среди мальчиков по сравнению с девочками – 6,5 и 4,5 % соответственно ( $p = 0,011$ ). Две трети детей с БА имеют легкую степень тяжести (59,4 %) и контролируемое течение (62,5 %) заболевания, 1,6 % – тяжелую степень тяжести, 10,9 % – неконтролируемое течение БА. Большинство детей с БА (78,1 %) имеют аллергический фенотип заболевания, 35,9 % детей с БА полисенсibilизированы. Наиболее часто дети 3-6 лет с БА сенсibilизированы к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльцевым аллергенам – в 53,1 и 46,8 % случаев. Высокая частоты сенсibilизация среди детей с БА обнаруживается и к эпидермальным аллергенам – (20,3 %). Сенсibilизация к

пищевым аллергенам выявлена у 12,5 % детей с БА, наиболее часто отмечалась сенсibilизация к куриному яйцу – 9,4 %.

### 5.3 Факторы, ассоциированные с развитием бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

В качестве факторов, ассоциированных с развитием БА в дошкольном возрасте, 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. Данные 107 детей не учитывали по причине отказа от участия в клиническом этапе исследования. По частоте встречаемости факторов, ассоциированных с риском развития БА, дети, продолжившие участие и выбывшие на клиническом этапе были сопоставимы (таблица 17).

Таблица 17 – Факторы, ассоциированные с развитием симптомов бронхиальной астмы, у детей участвовавших и не участвовавших в клиническом этапе

Факторы	Участие в клиническом этапе		$\chi^2$	p
	да, n = 248	нет, n = 107		
Мужской пол, абс. ( %)	146 (58,9)	60 (56,1)	0,240	0,625
Отягощенный аллергологический анамнез, абс. ( %)	133 (53,6)	62 (57,9)	0,562	0,454
Недоношенность, абс. ( %)	33 (13,3)	15 (14,0)	0,032	0,858
Грудное вскармливание < 6 мес, абс. ( %)	82 (33,1)	34 (31,8)	0,056	0,813
Искусственное вскармливание, абс. ( %)	28 (11,3)	13 (12,1)	0,054	0,817

## Продолжение таблицы 17

Факторы	Участие в клиническом этапе		$\chi^2$	p
	да, n = 248	нет, n = 107		
Регулярный прием витамина Д на 1-ом году жизни, абс. (%)	195 (78,7)	86 (80,4)	0,329	0,567
Контакт с животными на 1-ом году жизни, абс. (%)	122 (49,2)	58 (54,2)	0,751	0,387
Табачокурение:				
- матери во время беременности ,абс. (%)	5 (2,0)	3 (2,8)	0,211	0,647
- родителей на 1-ом году жизни, абс. (%)	22 (8,9)	10 (9,3)	0,021	0,887
- родителей в настоящее время, абс. (%)	28 (11,3)	14 (13,1)	0,231	0,632

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. Основные параметры уравнения логистической регрессии, полученное на этапе введения всех факторов представлено в таблице 18. Согласно критерию Вальда 3 из 10 введенных факторов статистически значимо влияли на развитие БА – мужской пол ( $p < 0,0001$ ), недоношенность ( $p = 0,001$ ) и отягощенный семейный аллергологический анамнез ( $p = 0,022$ ).

Таблица 18 – Основные параметры уравнения логистической регрессии

Независимые переменные	Коэффициент	Хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	P
Мужской пол	0,869	18,056	0,237	< 0,001
Грудное вскармливание < 6 мес.	0,174	0,419	0,031	0,517
Искусственное вскармливание	0,526	0,333	0,097	0,633
Недоношенность	0,778	10,25	0,134	0,001
Регулярный прием витамина Д на 1-ом году жизни	-0,835	3,80	-0,159	0,051
Отягощенный семейный анамнез	1,133	5,182	0,168	0,022
Контакт с животными на 1-ом году жизни	0,363	3,665	0,100	0,055
Табакокурение родителей:				
- во время беременности	0,192	0,111	0,014	0,738
- на 1-ом году жизни	0,208	0,375	0,034	0,540
- в настоящее время	0,439	2,980	0,075	0,084
Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент.				

После последовательного исключения незначимых переменных в уравнение вошли 4 предиктора. Согласно полученному уравнению 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 ( $p = 0,043$ ) (таблица 19).

Таблица 19 – 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
Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент.				

Процент конкордации (процент верного предсказания) 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. Для полученной логистической модели прогнозирования риска развития БА к 3-6 годам жизни проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой AUC составила 0,715, что свидетельствует о хорошей прогностической способности данной модели в соответствии с рисунком 14.

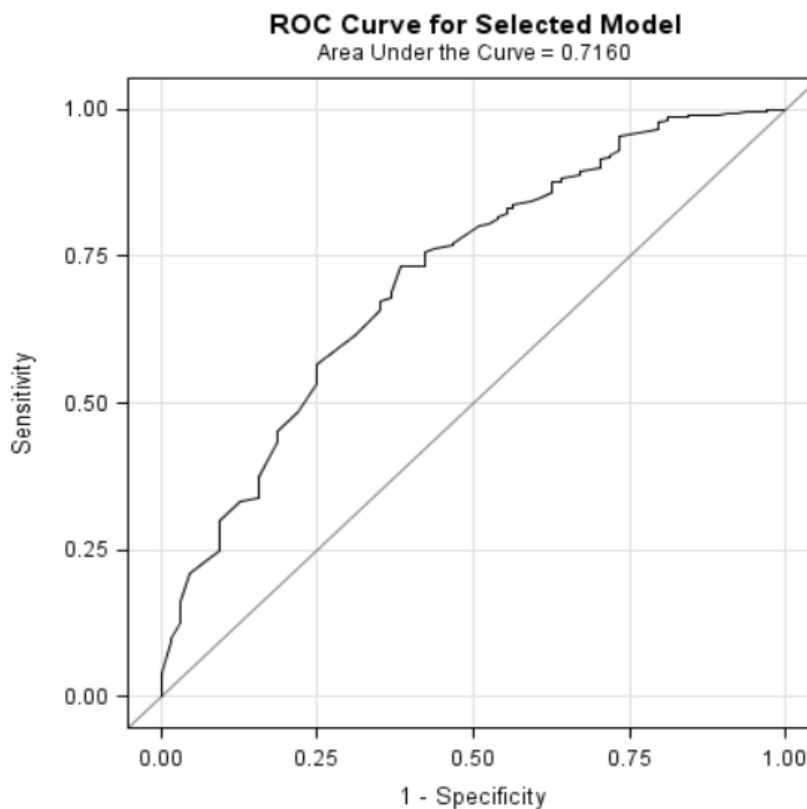


Рисунок 14 – ROC-кривая для логистической модели прогнозирования риска развития БА к 3-6 годам жизни

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) (таблица 20).

Таблица 20 – Факторы, ассоциированные с развитием бронхиальной астмы к 3-6 годам жизни

Факторы	Дети с БА абс. ( %)	Дети без БА абс.( %)	ОШ (95 % ДИ)
Мужской пол:			
да	90 (70,3)	1540 (51,8)	2,29
нет	38 (29,7)	1430 (48,2)	(1,49–3,23)
Грудное вскармливание < 6 мес.:			
да	38 (29,7)	884 (29,8)	0,99
нет	90 (70,3)	2086 (70,2)	(0,67–1,46)
Искусственное вскармливание:			
да	18 (14,1)	367 (12,4)	1,16
нет	110 (85,9)	2603 (87,6)	(0,69–1,93)
Недоношенность:			
да	24 (18,7)	305 (10,3)	2,01
нет	104 (81,3)	2665 (89,7)	(1,27–3,19)
Отягощенный семейный анамнез:			
да	70 (54,7)	798 (26,9)	3,28
нет	58 (45,3)	2172 (73,1)	(2,29–4,69)
Контакт с животными на 1-ом году:			
да	74 (57,8)	1425 (48,0)	1,48
нет	54 (42,2)	1545 (52,0)	(1,13–2,12)
Регулярный прием витамина Д на 1-ом году жизни:			
да	103 (80,5)	2584(87,1)	0,61
нет	25 (19,5)	386 (12,9)	(0,39–0,96)
Табакокурение родителей во время беременности:			
да	4 (3,1)	59 (2,0)	1,64
нет	124 (96,9)	2911 (98,0)	(0,58–4,60)
Табакокурение родителей на 1-ом году жизни:			
да	16 (12,5)	286 (9,6)	1,34
нет	112 (87,5)	2684 (90,4)	(0,78–2,29)
Табакокурение родителей в настоящее время:			
да	22 (17,2)	317 (10,7)	1,34
нет	106 (82,8)	2653 (89,3)	(0,98–2,80)

Факторами риска развития БА, согласно международному согласительному документу Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2019), являются отягощенный семейный аллергологический анамнез, мужской

пол ребенка и недоношенность [138]. В рамках популяционного эпидемиологического исследования установлено, что наряду с общепризнанными факторами риска – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом (ОШ 3,28; 95 % ДИ 2,29–4,69;  $p < 0,0001$ ), мужским полом ребенка (ОШ 2,29; 95 % ДИ 1,49–3,23;  $p < 0,0001$ ) и недоношенностью (ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,27–3,19;  $p < 0,0001$ ), риск развития БА увеличивается при регулярном контакте с домашними животными на первом году жизни (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,13–2,12). В то же время регулярный прием витамина Д на первом году жизни обладает протективным действием и снижает риск развития БА к 3-6 годам жизни на 60 % (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,96;  $p = 0,043$ ).

Таким образом, результаты популяционного одномоментного исследования демонстрируют высокую распространенность АР и БА среди детей дошкольного возраста – 10,6 и 5,7 % соответственно. В то же время лишь 48,0 % детей, у которых в ходе исследования диагностирован АР и 67,2 % детей, у которых диагностирована БА, имели ранее установленный в учреждениях практического здравоохранения диагноз в соответствии с рисунком 15.

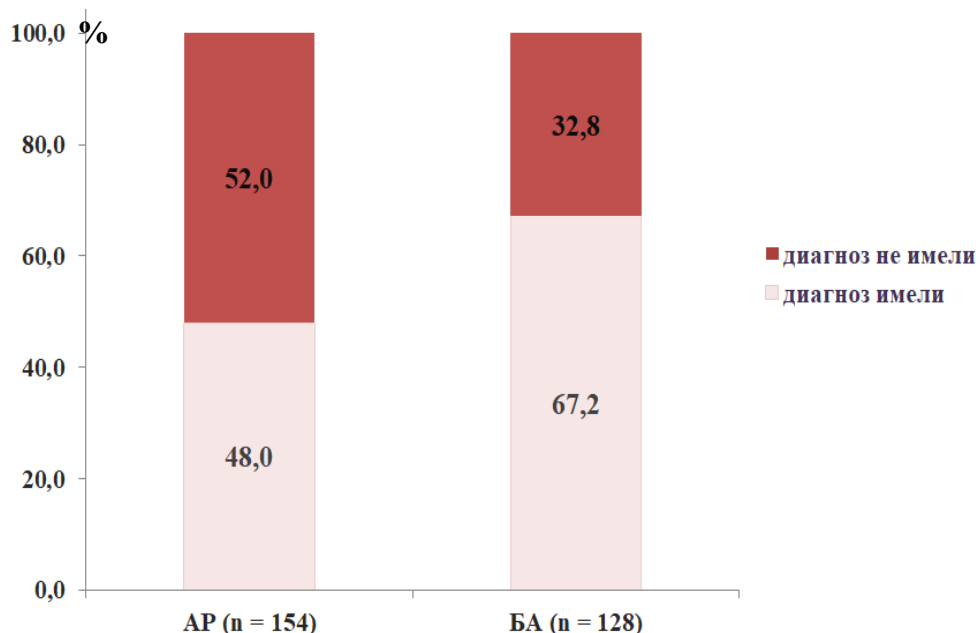


Рисунок 15 – Структура пациентов с АР и БА по наличию ранее установленного в учреждения практического здравоохранения диагноза

Распространенность АР выше среди детей 5-6 лет по сравнению с детьми 3-4 лет – 11,9 и 9,2 % соответственно ( $p = 0,013$ ), выше среди мальчиков по сравнению с девочками – 12,4 и 8,4 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Распространенность БА сопоставима у детей 3-4 и 5-6 лет – 5,6 и 5,8 % соответственно ( $p = 0,827$ ), выше среди мальчиков по сравнению с девочками – 6,5 и 4,5 % соответственно ( $p = 0,011$ ).

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 диагностирована тяжелая степень тяжести, у 10,9 % – неконтролируемое течение БА. Две трети детей с АР (68,8 %) имеют коморбидные аллергические заболевания, у 25,3 % – АД, у 30,5 % – БА, у 12,9 % – сочетанное течение БА и АД. Более половины детей с БА (57,0 %) имеют коморбидные аллергические заболевания, у 36,7 % – АР, у 4,7 % – АД, у 15,6 % детей – сочетанное течение АР и АД.

Большинство детей (78,1 %) с БА имеют аллергический фенотип заболевания. Полисенсibilизация выявлена у 40,3 % детей с АР и 35,9 % детей с БА. Наиболее значимыми ингаляционными аллергенами в развитии АР и БА в дошкольном возрасте являются клещ домашней пыли *D. Pteronyssinus* и пыльцевые аллергены, сенсibilизация к которым зафиксирована в 61,7 и 60,3 % случаев при АР, в 53,1 и 46,8 % случаев при БА. Сенсibilизации к клещу *D. Pteronyssinus* и пыльце березы формируется в первые 3 года жизни, о чем свидетельствует высокая частота сенсibilизации к этим аллергенам у детей 3-4 лет жизни, которая незначительно повышается к 5-6 годам жизни. Существенную роль в развитии АР и БА играют и эпидермальные аллергены, сенсibilизация к которым установлена у четверти детей с АР (24,0 %) и пятой части детей с БА (20,3 %). Сенсibilизация к пищевым аллергенам выявлена у 9,1 % детей с АР и 12,5 % детей с БА. Наиболее часто отмечалась сенсibilизация к куриному яйцу – у 5,2 % детей с АР и 9,4 % детей с БА.

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;  $p < 0,001$ ), 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 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 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;  $p = 0,043$ ).

## 6 РОЛЬ ПЕРИОСТИНА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

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. Для проведения исследования сформированы три независимые выборки – дети с БА ( $n = 56$ ), дети с рекуррентным БОС ( $n = 61$ ) и здоровые сверстники ( $n = 29$ ).

### 6.1 Сывороточный периостин при бронхиальной астме 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 %) и 17 девочек (59 %) соответственно;  $p = 0,89$ ) и возрасту ( $4,2 \pm 0,9$  и  $4,5 \pm 1,0$  года соответственно;  $p = 0,92$ ).

Две трети детей с БА (67 %) имели контролируемое течение заболевания, остальные дети – частично-контролируемое или неконтролируемое. Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам выявлена более чем у половины детей с БА – 33 (58 %) (таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика пациентов с БА ( $n = 56$ )

Показатели	Значения
Возраст, годы	$4,2 \pm 0,9$
Пол (мальчики), абс. ( %)	32 (57)
Степень тяжести БА, абс. ( %):	
- легкая,	23 (41)
- среднетяжелая,	31 (55)
- тяжелая	2 (3)
Контроль БА, абс. ( %):	
- контролируемая,	38 (67)
- частично-контролируемая и неконтролируемая	18 (32)

*Продолжение таблицы 21*

Показатели	Значения
Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам, абс. ( %):	33 (58)
- клещ <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> ,	21 (37)
- перхоть собаки,	8 (14)
- перхоть кошки,	20 (35)
- пыльца березы,	20 (35)
- пыльца тимофеевки,	4 (7)
- пыльца полыни	10 (17)
Обострений БА за прошедшие 12 мес > 2, абс. ( %)	27 (48)
Аллергический ринит, абс. ( %)	27 (48)

Сенсибилизация к клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* выявлена у 21 (37 %) ребенка, к перхоти кошки и пыльце березы – у 20 (35 %) детей, к пыльце полыни – у 10 (17 %) детей, к пыльце тимофеевки – у 4 (7 %) детей. Почти половина детей с БА 27 (48 %) имели сопутствующий АР.

#### 6.1.1 Сравнение уровня сывороточного периостина у детей с бронхиальной астмой и здоровых сверстников

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 16.

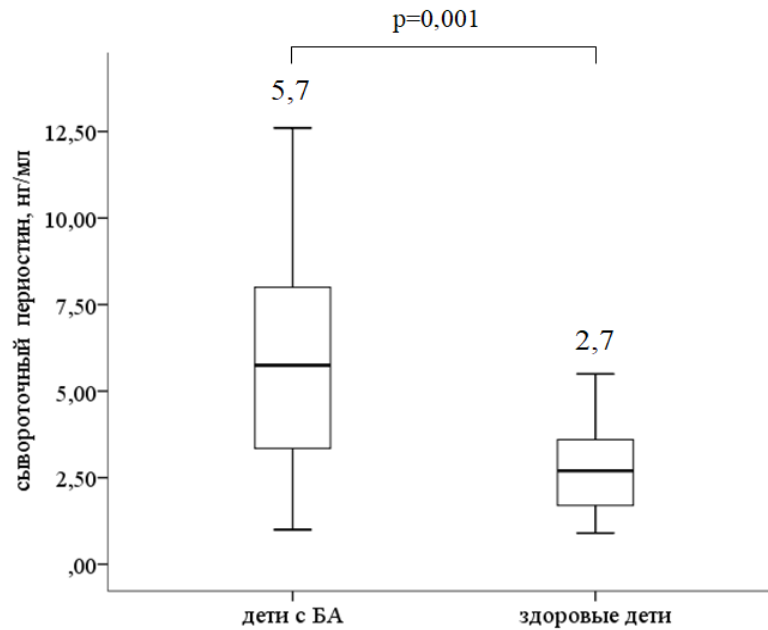


Рисунок 16 – Сравнение уровня сывороточного периостина у детей с БА и здоровых детей (Me; Q1–Q3)

Максимальный уровень сывороточного периостина у детей с БА – 12,6 нг/мл, у здоровых сверстников – 5,5 нг/мл. Больше половины детей с БА имели уровень периостина в сыворотке крови > 5 нг/мл в соответствии с рисунком 17.

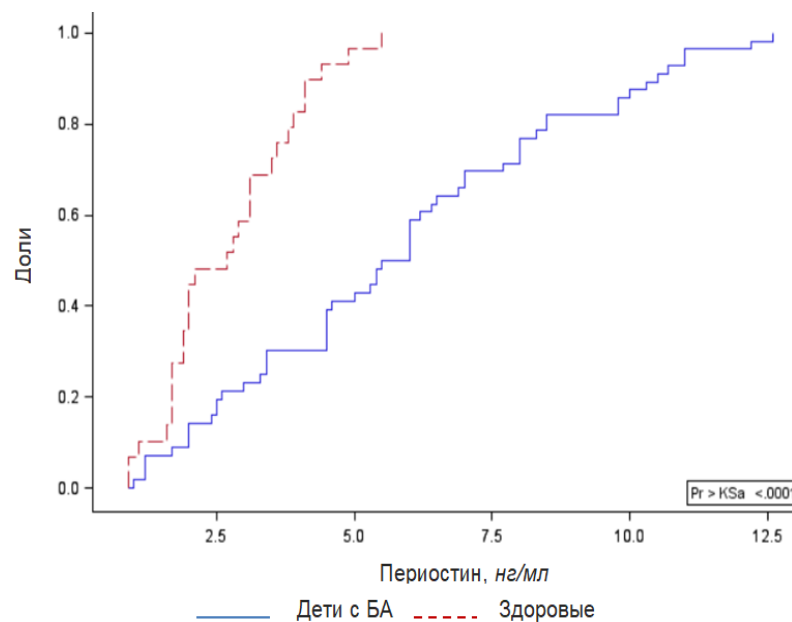


Рисунок 17 – Распределение уровня периостина в сыворотке крови у детей с БА и здоровых детей

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 ( $p = 0,084$ ). При оценке уровня сывороточного периостина в зависимости от степени тяжести заболевания обнаружено повышение этого специфического белка у детей со среднетяжелой/тяжелой БА по сравнению с аналогичным показателем у детей с легкой астмой, однако это повышение статистически не значимо – 5,4 (2,9; 7,3) и 6,9 (4,5; 8,1) нг/мл ( $p = 0,403$ ).

### 6.1.2 Диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет по данным ROC-анализа

Диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет оценена посредством ROC-анализа. 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 18.

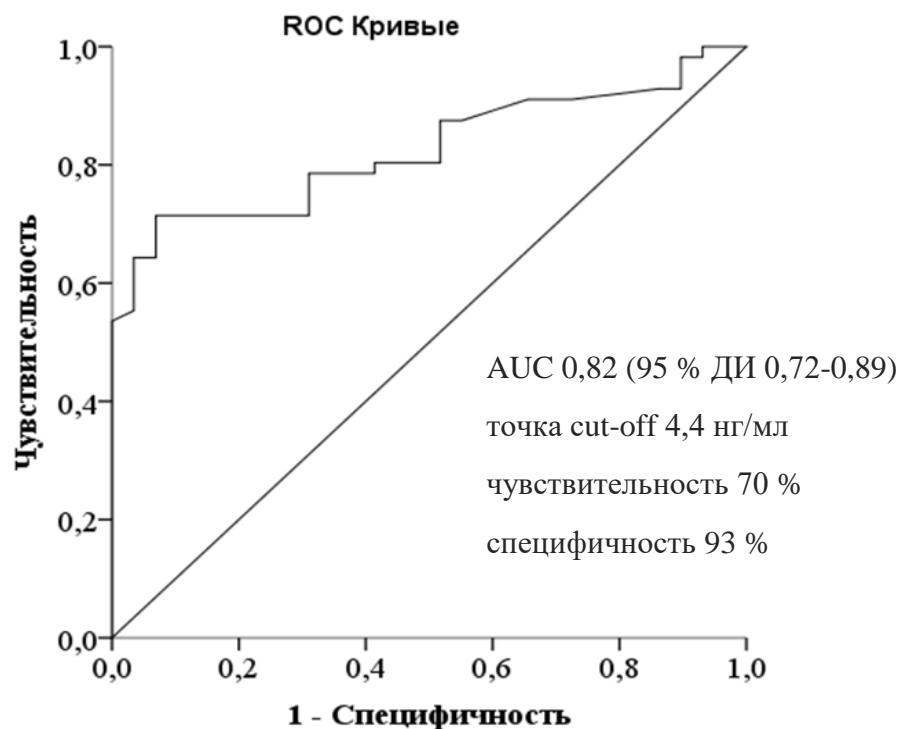


Рисунок 18 – ROC-кривая для сывороточного периостина

Хорошая диагностическая информативность при БА обнаружена также для общего IgE – AUC=0,86 (95 % ДИ 0,77–0,92), чувствительность 65 %, специфичность 85 %; умеренная – для абсолютного и относительного количества эозинофилов крови – AUC=0,75 (95 % ДИ 0,65–0,84), чувствительность 52 %, специфичность 82 % и AUC=0,77 (95 % ДИ 0,67–0,86), чувствительность 64 %, специфичность 97 % соответственно. При сравнении чувствительности и специфичности зафиксированы максимальные значения для сывороточного периостина – 70 и 93 % соответственно (таблица 22).

Таблица 22 – Площади под ROC-кривой с 95 % ДИ, пороговое значение, чувствительность и специфичность для сывороточного периостина, эозинофилов крови, общего IgE

Точка cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC (95 % ДИ)
Периостин			
≤ 4,4 нг/мл	70	93	0,81 (0,72–0,89)
Абсолютное число эозинофилов крови			
≤ 400 кл/мкл	52	82	0,75 (0,65–0,84)
Относительное число эозинофилов			
4,6 %	64	97	0,77 (0,67–0,86)
Общий IgE			
≤ 117 МЕ/мл	65	85	0,86 (0,77–0,92)

### 6.1.3 Ассоциация сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей

Проведено сравнение суррогатных маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей – количества эозинофилов крови и уровня общего IgE у детей с БА и здоровых сверстников (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение количества эозинофилов крови и уровня общего IgE у детей с БА и здоровых детей

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

Обнаружены более высокие показатели абсолютного ( $p = 0,001$ ) и относительного ( $p = 0,001$ ) количества эозинофилов крови, общего IgE ( $p = 0,001$ ) у детей с БА по сравнению со здоровыми лицами.

Максимальное абсолютное и относительное количество эозинофилов крови у детей с БА – 1400 кл/мкл и 14,6 % соответственно, у здоровых сверстников – 400 кл/мкл и 5,1 % соответственно. Максимальный уровень общего IgE в сыворотке крови у детей с БА – 2047 МЕ/мл, у здоровых сверстников – 117 МЕ/мл. Большинство детей с БА имели количество эозинофилов крови  $> 300$  кл/мкл, уровень общего IgE – более 100 МЕ/мл, в соответствии с рисунками 19–21.

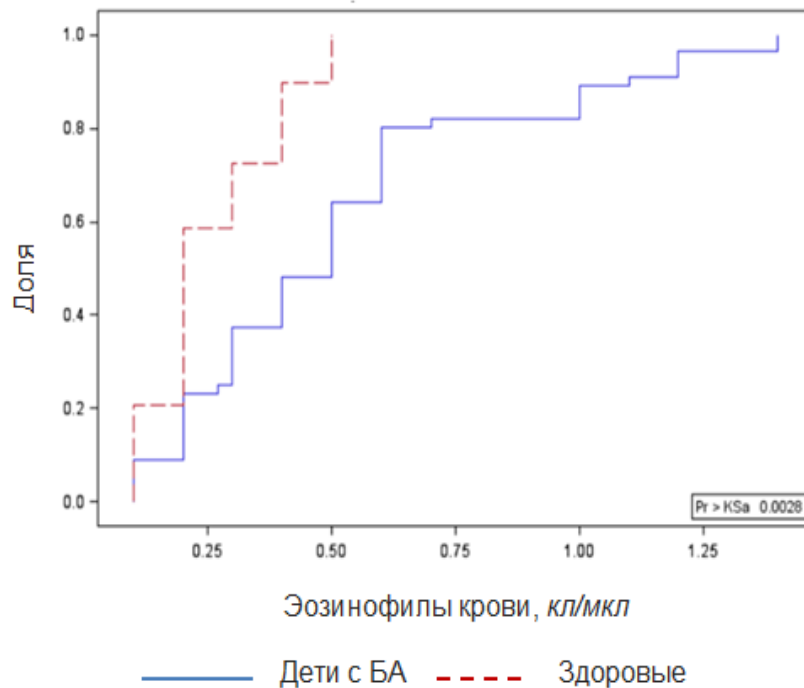


Рисунок 19 – Распределение абсолютного количества эозинофилов крови у детей с БА и здоровых сверстников

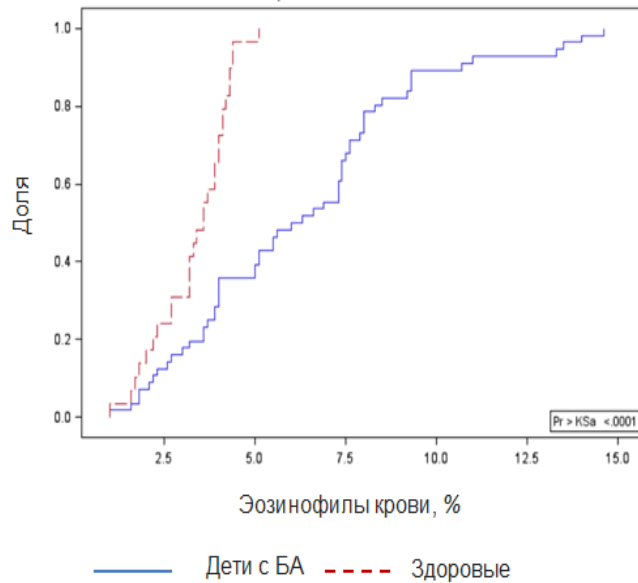


Рисунок 20 – Распределение относительного количества эозинофилов крови у детей с БА и здоровых сверстников

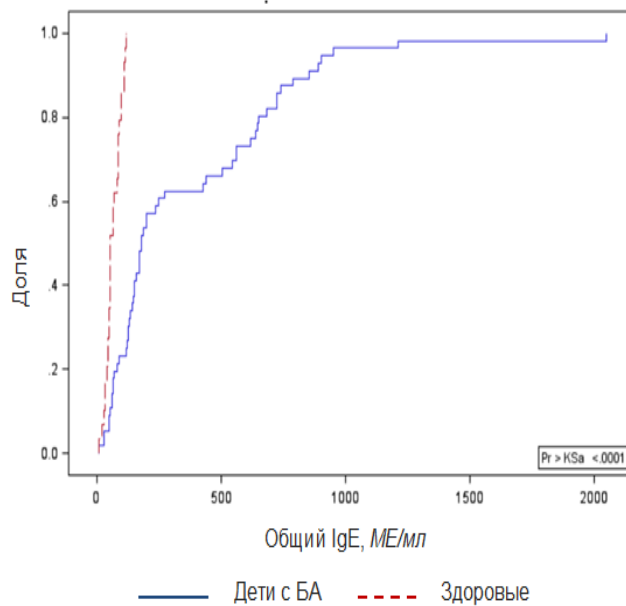


Рисунок 21 – Распределение уровня общего IgE у детей с БА и здоровых сверстников

Проведено сравнение уровня сывороточного периостина у детей с аллергическим фенотипом БА, характеризующимся эозинофильным типом воспаления, 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 ( $p = 0,015$ ), в соответствии с рисунком 20.

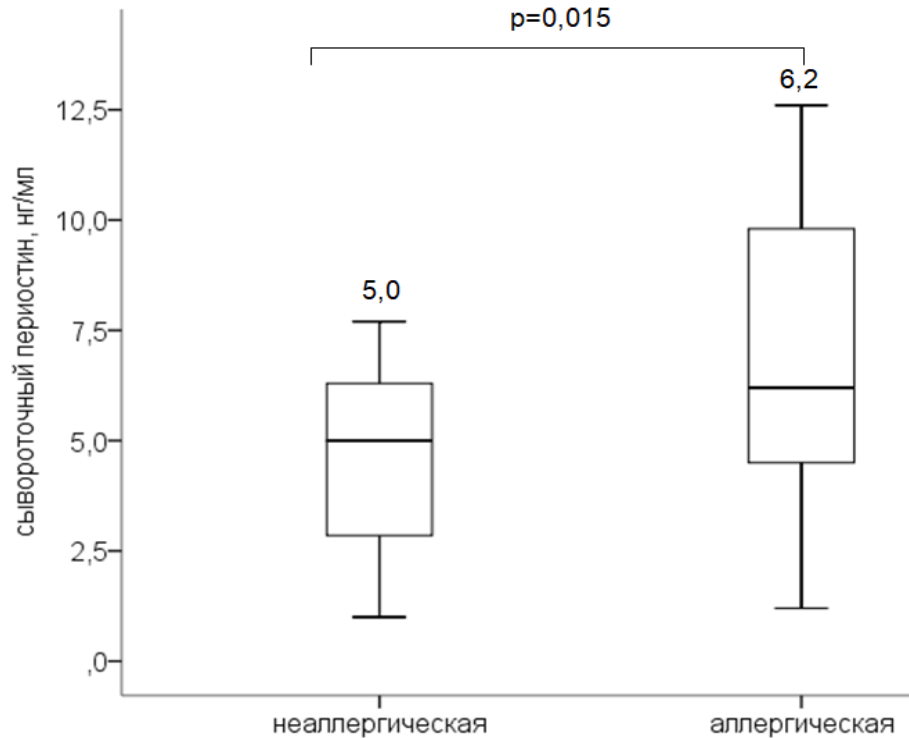


Рисунок 20 – Сравнение уровня сывороточного периостина у детей с аллергическим и неаллергическим фенотипом БА (Me; Q1–Q3)

Взаимосвязь уровня сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – эозинофилами крови и общим IgE оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Установлена умеренная положительная связь сывороточного периостина с абсолютным и относительным количеством эозинофилов ( $p = 0,007$  и  $p = 0,016$  соответственно) и общим IgE крови ( $p < 0,001$ ) (таблица 24).

Таблица 24 – Коэффициенты корреляции Спирмена для сывороточного периостина с уровнем общего IgE и количеством эозинофилов крови

Сывороточный периостин, нг/мл	r	p
Эозинофилы крови, кл/мкл	0,35	0,007

Эозинофилы крови, %	0,32	0,016
Общий IgE, МЕ/мл	0,61	< 0,001

#### 6.1.4 Ассоциация сывороточного периостина с частотой обострения бронхиальной астмы

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 ( $p = 0,040$ ), в соответствии с рисунком 22.

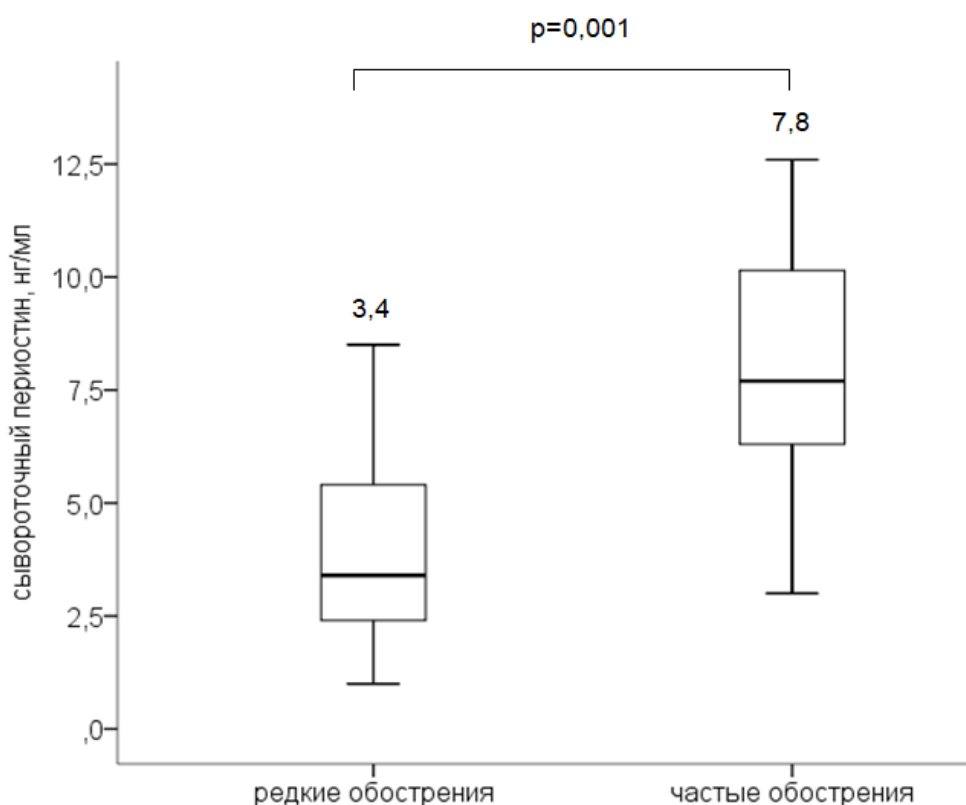


Рисунок 22 – Сравнение уровня сывороточного периостина у детей с частыми и редкими обострениями БА (Me; Q1–Q3)

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  $\leq 6,7$  нг/мл, чувствительность 75 %, специфичность 95 %, в соответствии с рисунком 23.

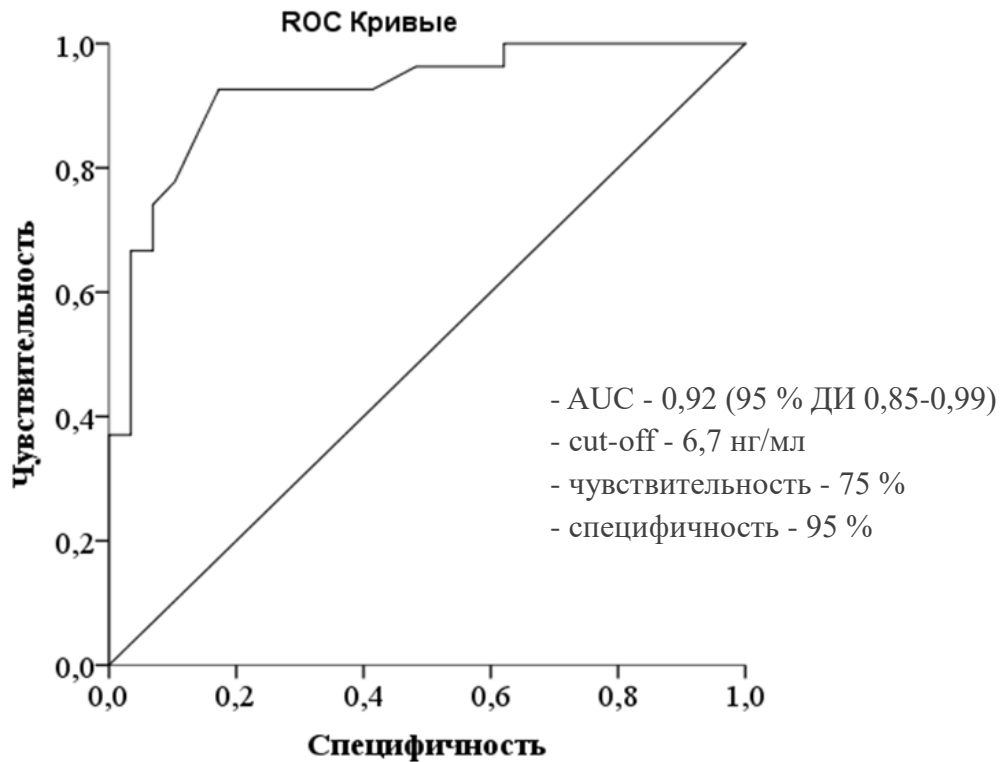


Рисунок 23 – ROC-кривая для сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора обострений БА

Для изучения 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 в качестве зависимой переменной изучалось течение БА с  $\geq 3$  обострениями за прошедшие 12 месяцев, в качестве независимых переменных проанализированы 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.

Основные параметры уравнения логистической регрессии, полученные на первом этапе введения всех независимых переменных, представлено в таблице 25.

Таблица 25 – Параметры уравнения логистической регрессии для зависимой переменной «течение БА с частыми обострениями»

Независимые переменные	Коэффициент	Хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	p
Периостин, нг/мл	2,830	6,158	4,658	0,013
Эозинофилы крови, кл/мкл	2,068	0,416	0,391	0,518
Общий IgE, МЕ/мл	0,005	2,544	1,157	0,110
Сенсибилизация к:				
- ингаляционным аллергенам,	23,698	0,010	6,485	0,918
- к клещу <i>D. Pteronyssinus</i> ,	4,395	2,331	1,183	1,126
- к эпидермальным аллергенам,	20,498	0,007	5,701	0,929
- к пылевым аллергенам	0,116	0,003	0,031	0,952
Степень тяжести БА	1,289	0,786	0,352	0,375
Контроль симптомов БА	4,470	2,020	0,848	0,155
Аллергический ринит	0,974	0,382	0,270	0,536
Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент				

Согласно критерию Вальда лишь 1 из 9 введенных переменных статистически значимо влияет на частоту обострений БА – уровень сывороточного периостина ( $p = 0,013$ ). После последовательного исключения незначимых переменных в финальное уравнение вошли 3 переменных (таблица 26). 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 ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 26 – 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				

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 %, т. е. полученная логистическая модель, включающая 3 переменных – уровень сывороточного периостина, общего IgE и количество эозинофилов крови на 93,5 % верно классифицирует пациентов с частыми ( $\geq 3$  в год) и редкими ( $\leq 2$  в год) обострениями БА. Величина коэффициента Д-Зомера – 0,870. Для полученной логистической модели построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой AUC составила 0,934, что свидетельствует об отличной предсказательной способности полученной модели, в соответствии с рисунком 24.

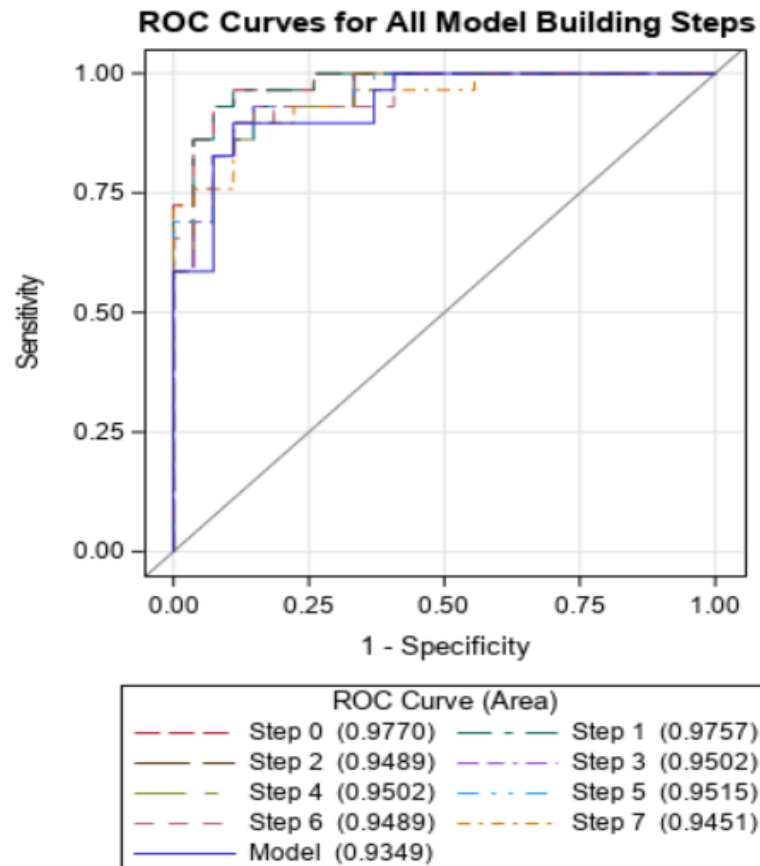


Рисунок 24 – ROC-кривая для логистической модели прогнозирования течения БА с частыми обострениями

Зафиксированная в ходе исследования отличная диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера нестабильного течения БА с частыми обострениями по данным ROC-анализа и продемонстрированная ассоциация сывороточного периостина с частотой обострения БА по данным корреляционного и логистического регрессионного анализов позволяют рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера БА, ассоциированного с частотой обострений заболевания.

#### 6.1.5 Ассоциация уровня сывороточного периостина с уровнем контроля симптомов бронхиальной астмы

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 ( $p = 0,006$ ), в соответствии с рисунком 25.

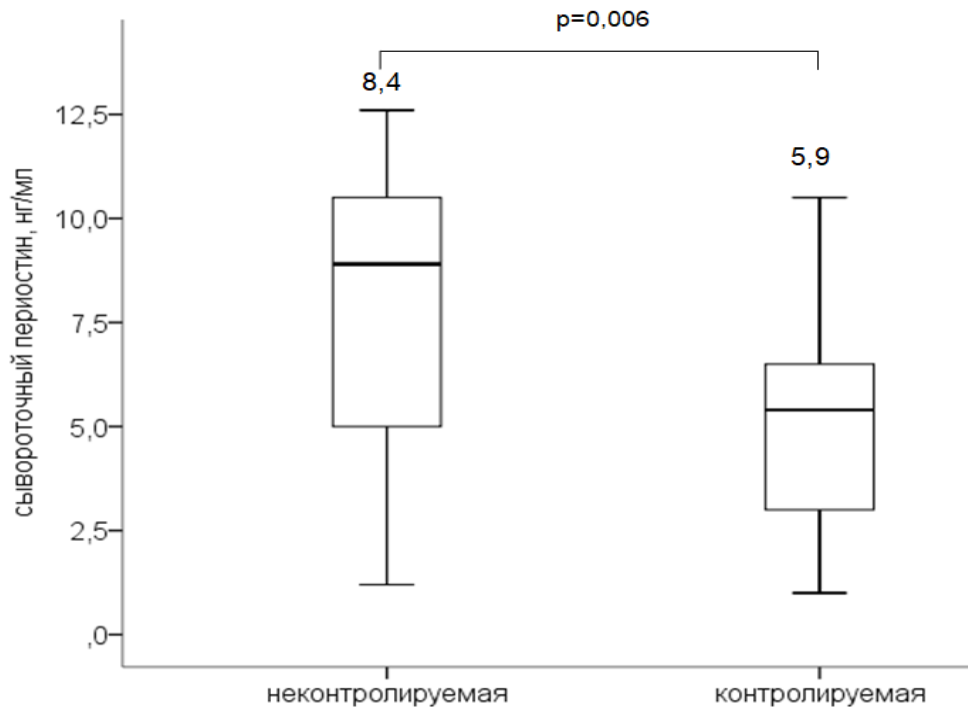


Рисунок 25 – Сравнение уровня сывороточного периостина у детей с контролируемым и неконтролируемым течением БА

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 проведен для изучения влияния уровня сывороточного периостина и других независимых переменных на контроль симптомов БА. Зависимая переменная – наличие контроля симптомов БА, независимые переменные – уровень периостина, 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 (таблице 27).

Таблица 27 – Параметры уравнения логистической регрессии для зависимой переменной «неконтролируемая БА»

Независимые переменные	Коэффициент	хи-квадрат	Коэффициент <sup>†</sup>	p
Периостин, нг/мл	0,454	0,216	0,747	0,036
Эозинофилы крови, кл/мкл	5,161	2,166	0,976	0,017
Общий IgE, МЕ/мл	0,001	0,002	0,338	0,443
Сенсибилизация:				
- к ингаляционным аллергенам,	0,729	1,858	0,199	0,694
- к клещу <i>D. Pteronyssinus</i> ,	3,042	1,546	0,819	0,049
- к эпидермальным аллергенам,	2,288	1,583	0,636	0,158
- к пыльцевым аллергенам	0,302	1,092	0,082	0,781
Степень тяжести БА	0,774	0,892	0,212	0,385
Аллергический ринит	3,588	1,644	0,995	0,029
Примечание – <sup>†</sup> – стандартизованный коэффициент.				

Согласно критерию Вальда 4 из 9 независимых переменных статистически значимо влияют на контроль симптомов БА – уровень сывороточного периостина ( $p = 0,036$ ), число эозинофилов крови ( $p = 0,017$ ), сенсибилизация к клещу домашней пыли ( $p = 0,049$ ) и наличие АР ( $p = 0,029$ ). После последовательного исключения незначимых переменных в уравнение вошли лишь 4 фактора. Согласно полученным параметрам финального 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 сенсибилизация 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, сенсибилизация к

клещу *D. Pteronyssinus* и наличие АР в 84,4 % случаев верно классифицирую пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением БА. Величина коэффициента D-Зомера – 0,689 (таблица 28).

Таблица 28 – Параметры финального 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
Сенсибилизация <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.

Для полученной логистической модели проведен ROC-анализ. Площадь под ROC-кривой составила 0,844; в соответствии с рисунком 26.

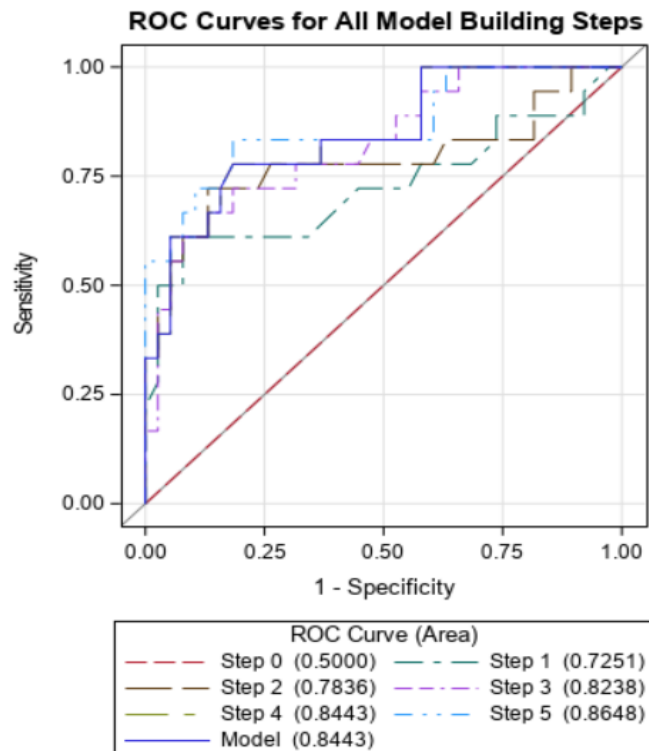


Рисунок 26 – ROC-кривая для логистической модели прогнозирования неконтролируемого течения БА

Выявленная в ходе исследования обратная ассоциация уровня сывороточного периостина с контролем симптомов БА по данным корреляционного и логистического регрессионного анализа позволяют рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера, ассоциированного с контролем симптомов БА у детей дошкольного возраста.

#### Клинический пример 1.

Больной В., 3 года. Мать ребенка обратилась к участковому педиатру с жалобами на длительно сохраняющийся малопродуктивный кашель, усиливающийся при физической нагрузке, смехе и плаче, сопровождающийся шумным свистящим дыханием.

Анамнез заболевания: на первом году жизни ребенку впервые выставлен диагноз «Острый обструктивный бронхит», по поводу чего получал стационарное лечение. В течение последних 12 месяцев 4 эпизода Острого обструктивного бронхита, который сопровождался признаками инфекции верхних дыхательных путей – слизистым отделяемым из носа, чиханием, гиперемией задней стенки глотки, субфебрильной температурой. Эпизоды малопродуктивного кашля, сопровождающегося шумным дыханием, отмечались также на фоне полного здоровья, вне признаков инфекции верхних дыхательных путей.

Анамнез жизни: мальчик от 1 беременности, 1 срочных родов. Беременность протекала на фоне угрозы невынашивания в первом триместре беременности, по поводу чего женщина была госпитализирована в стационар. Масса тела при рождении 2900 г, длина 49 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. К груди приложен в родильном зале. Сосал грудь активно. Грудное вскармливание до 2-х месяцев, далее – искусственное. Первый прикорм введен в 4 месяца. Физическое развитие ребенка на первом году жизни и в последующие годы среднее, гармоничное. Нервно-психическое развитие ребенка на первом году жизни и в последующие годы соответствовало возрасту.

Аллергологический анамнез: мать ребенка страдает БА, отец – АР. В возрасте 4-х месяцев у ребенка диагностирован Атопический дерматит. Пищевая аллергия на белки коровьего молока.

Объективный статус: состояние ребёнка средней степени тяжести, тяжесть состояния обусловлена синдромом бронхиальной обструкции, самочувствие ребенка страдает – вялый, аппетит снижен. Температура тела 37,8 °С. Кожные покровы бледно-розовые, при физической нагрузке и плаче – периоральный цианоз. Эластичность кожи и тургор тканей сохранен. Слизистая оболочка небных миндалин, задней стенки глотки гиперемирована, слизистое отделяемое из носа. ЧДД 40 в минуту. Отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания в покое, шумное, свистящее дыхание. При перкуссии над легкими коробочный звук, дыхание жесткое, множественные сухие и влажные хрипы с обеих сторон, Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 140 в минуту. Печень по краю рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Стул, диурез не нарушены. Сатурация кислорода крови 95 %.

Результаты обследования:

Уровень периостина в сыворотке крови – 7,0 нг/мл

Общий анализ крови: Гемоглобин 120 г/л, эритроциты –  $4,5 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $4,0 \times 10^9/л$ , э-6 %, п-2 %, с-30 %, л-60 %, м-2 %, СОЭ 13 мм/ч.

Общий IgE в сыворотке крови – 608 МЕ/мл.

Специфические IgE в сыворотке крови – клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* 17,8 МЕ/мл, перхоть кошки – 100 МЕ/мл.

На основании клинико-anamnestических данных заподозрен диагноз Бронхиальная астма. С целью подтверждения диагноза согласно рекомендациям согласительного документа *Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017)* назначена противоастматическая терапия – низкие дозы ИГКС (суспензия будесонида через небулайзер в суточной дозе 500 мкг) в течение 3-х месяцев.

Через 3 месяца после начала терапии:

Жалоб нет. Кашель купирован, эпизодов БОС не было.

Объективный статус: состояние ребёнка удовлетворительное, самочувствие хорошее. Кожные покровы бледно-розовые. Эластичность кожи и тургор тканей сохранен. Слизистая оболочка небных миндалин, задней стенки глотки обычной

окраски. ЧДД 26 в минуту. При перкуссии над легкими ясный легочной звук, дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 105 в минуту. Печень по краю рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Стул, диурез не нарушены.

На основании клинико-anamnestических данных: 4 эпизода острого обструктивного бронхита в течение 12 месяцев; эпизоды малопродуктивного кашля, сопровождающегося шумным дыханием, возникающие вне признаков инфекции верхних дыхательных путей; отягощенный семейный аллергологический анамнез, наличие у ребенка атопического заболевания – пищевая аллергия на белки коровьего молока; эозинофилия, повышение уровня общего IgE; сенсibilизация к ингаляционным аллергенам; повышение периостина в сыворотке крови, положительная динамика на фоне противоастматической терапии поставлен диагноз: Бронхиальная астма.

В приведенном клиническом примере у ребенка с БА обнаружен повышенный уровень сывороточного периостина, что подтверждает диагностическую информативность этого белка в качестве биомаркера БА у детей этой возрастной категории.

## 6.2 Диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера предиктора развития бронхиальной астмы у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом

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 %) сенсibilизированы к ингаляционным аллергенам, большая часть из которых сенсibilизированы 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. Демографическая характеристика, спектр

сенсibilизации и показатели биомаркеров воспаления – уровень периостина, общего IgE и количество эозинофилов крови приведены в таблице 29.

Таблица 29 – Характеристика детей с рекуррентным БОС (n = 61)

Основные характеристики	Значения
Возраст, годы	3,5 ± 0,5
Пол (мальчики), абс. ( %)	38 (62)
Сывороточный периостин, нг/мл	2,6 (1,6; 3,8)
Эозинофилы крови, кл/мкл	320 (225; 550)
Эозинофилы крови, %	4,3 (2,5; 7,9)
Общий IgE, МЕ/мл	122 (40,5; 397,5)
Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, абс. ( %):	20 (33)
- клещ <i>D. Pteronyssinus</i> ,	7 (11)
- перхоть кошки,	13 (21)
- перхоть собаки,	7 (11)
- пыльца березы,	9 (14)
- пыльца тимopheевки,	6 (9)
- пыльца полыни	5 (8)
Аллергический ринит, абс. ( %)	16 (26)
Отягощенный аллергологический анамнез, абс. ( %)	17 (28)

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 %) (таблица 30).

Таблица 30 – Характеристика пациентов с бронхиальной астмой (n = 29)

Основные характеристики	Значения
Пол (мальчики), абс. ( %)	19 (65)
Степень тяжести БА, абс. ( %):	
- легкая,	14 (48)
- среднетяжелая,	15 (52)
- тяжелая	0
Контроль БА, абс. ( %):	
- контролируемая,	20 (69)
- частично-контролируемая и неконтролируемая	9 (31)

### 6.2.1 Сравнение биомаркеров воспаления и частоты сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой и без бронхиальной астмы

С целью изучения предикторов развития БА у детей с рекуррентным БОС проведено сравнение выявленных во время первого визита показателей биомаркеров воспаления, спектра сенсibilизации, частоты АР и отягощенного семейного аллергологического анамнеза у детей, которым через 24 месяца диагностирована и не диагностирована БА.

Дети с рекуррентным БОС, у которых через 24 месяца наблюдения диагностирована БА, имели более высокий уровень сывороточного периостина по сравнению с детьми, у которых БА не диагностирована, однако выявленные различия статистически не значимы ( $p = 0,149$ ). Абсолютное и относительное количество эозинофилов крови ( $p = 0,071$  и  $p = 0,074$  соответственно) и уровень общего IgE ( $p = 0,269$ ) у детей с БА и у детей без БА статистически сопоставимы. В то же время у детей с БА чаще отмечалась сенсibilизация к ингаляционным аллергенам – 51 % и 15 % ( $p = 0,033$ ), наличие АР – 41 % и 12 % ( $p = 0,011$ ) и отягощенный семейный аллергологический анамнез – 41 % и 16 % ( $p = 0,026$ ) (таблица 31).

Таблица 31 – Сравнение биомаркеров воспаления, спектра сенсibilизации, частоты аллергического ринита и отягощенного семейного аллергологического анамнеза у детей с БА и без БА

Показатели	Дети с БА (n = 29)	Дети без БА (n = 32)	p
Сывороточный периостин, нг/мл	3,0 (1,8; 4,0)	2,2 (1,5; 3,0)	0,194
Эозинофилы крови, кл/мкл	400 (200; 800)	300 (200; 300)	0,071
Эозинофилы крови, %	4,5 (3,0; 7,6)	4,0 (3,0; 4,6)	0,074
Общий IgE, МЕ/мл	150 (51; 625)	74 (38; 573)	0,269
Сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, абс. %	15 (51)	5 (15)	0,033
Аллергический ринит, абс. %	12 (41)	4 (12)	0,011
Отягощенный семейный аллергологический анамнез, абс. %	12(41)	5(16)	0,026

### 6.2.2 Диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве предиктора развития бронхиальной астмы у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом по данным ROC-анализа

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), в соответствии с рисунком 27.

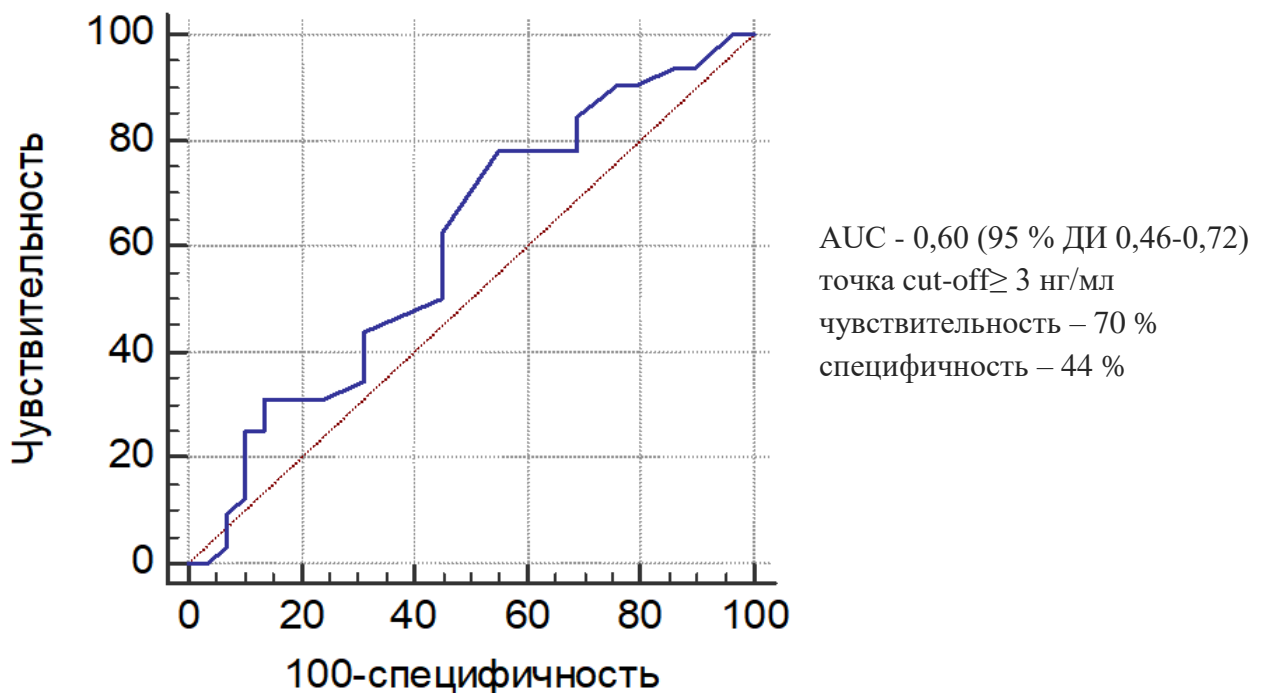
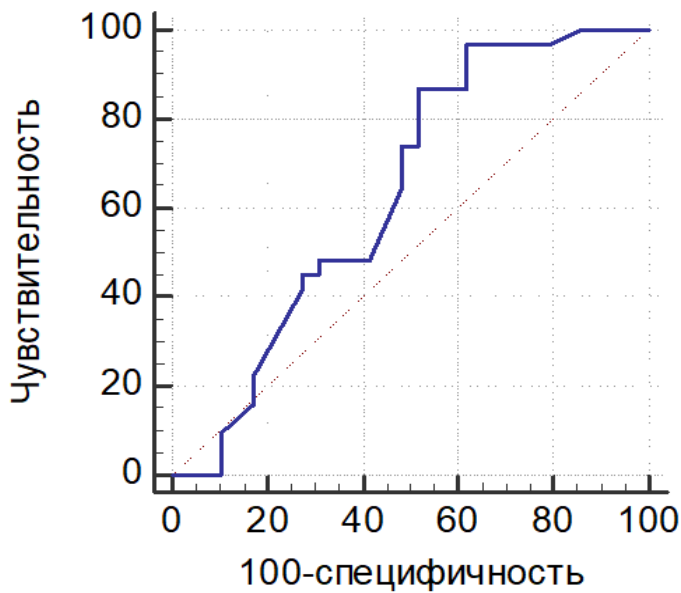


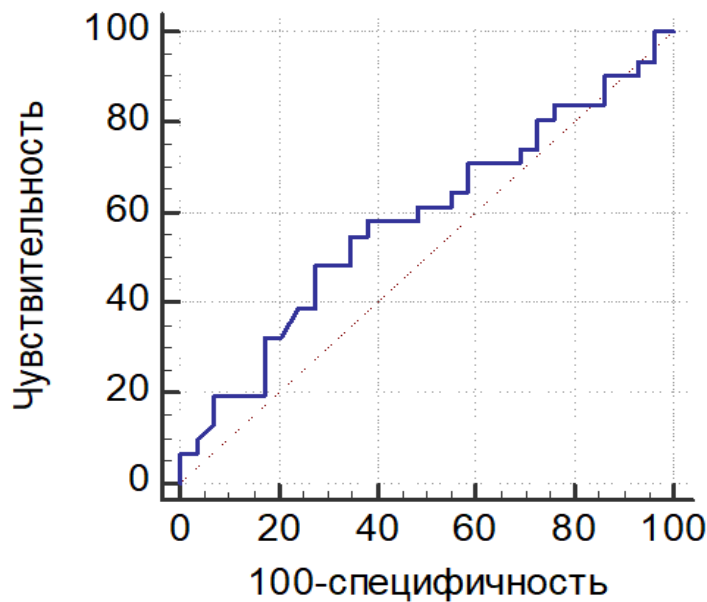
Рисунок 27 – ROC-кривая для сывороточного периостина как биомаркера предиктора развития БА у детей с рекуррентным БОС

Проведен ROC-анализ для других биомаркеров воспаления – общего IgE и эозинофилов крови, соответствии с рисунками 28–29.



AUC=0,701 (95 % ДИ 0,490-0,776)  
 cut-off  $\geq$  450 кл/мкл  
 чувствительность – 96 %  
 специфичность – 37 %

Рисунок 28 – ROC-кривая для эозинофилов крови



AUC=0,601 (95 % ДИ 0,454-0,747)  
 cut-off  $\geq$  57 МЕ/мл  
 чувствительность – 48 %  
 специфичность – 72 %

Рисунок 29 – ROC-кривая для общего IgE

По данным ROC-анализа зафиксирована недостаточная диагностическая информативность в качестве предиктора развития БА для общего IgE (AUC = 0,601; 95 % ДИ 0,454–0,747) и средняя диагностическая информативность для эозинофилов крови (AUC = 0,701; 95 % ДИ 0,490–0,776).

### 6.2.3 Логистический регрессионный анализ предикторов развития бронхиальной астмы к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом

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, сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus*, наличие АР и отягощенный семейный аллергологический анамнез. Применяли метод последовательного включения независимых переменных. Основные параметры уравнения логистической регрессии представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Параметры уравнения логистической регрессии для зависимой переменной «Формирование бронхиальной астмы»

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

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

классифицируют детей с рекуррентным БОС у которых сформируется и не сформируется БА к 5-6 годам жизни. Коэффициента D-Зомера – 0,609. 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, в соответствии с рисунком 30.

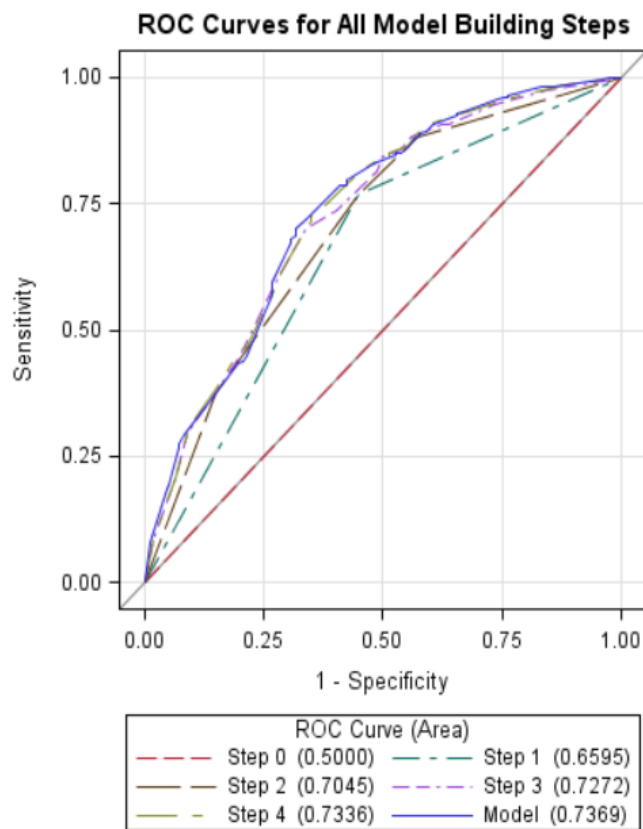


Рисунок 30 – ROC-кривая для логистической модели прогнозирования развития БА к 5-6 годам жизни у детей с рекуррентным БОС

Площадь под ROC-кривой для полученной модели составила 0,736, чувствительность – 76 %; специфичность – 90 %, в соответствии с рисунком 23, что свидетельствует об хорошей предсказательной способности логит-модели.

Клинический пример 2.

Больной М., 4 года. Мать ребенка обратилась к участковому педиатру с жалобами на малопродуктивный кашель, усиливающийся при физической нагрузке, сопровождающийся шумным свистящим дыханием, повышение температуры тела до 37,6 °С, слизистое отделяемое из носа. В течение последнего года у ребенка периодически нарушение носового дыхания в виде заложенности носа и чихания преимущественно по утрам, вне признаков ОРИ.

Анамнез заболевания: с 2-х летнего возраста (с начала посещения детского дошкольного образовательного учреждения) ребенок страдает рекуррентными респираторными инфекциями (8–10 раз в год). В течение последних 6 месяцев у ребенка 2-хкратно диагностирован Острый обструктивный бронхит.

Анамнез жизни: мальчик от 3 беременности, 2 срочных родов. Беременность протекала без патологии. Масса тела при рождении 31250 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. К груди приложен в родильном зале. Сосал грудь активно. Грудное вскармливание до 6 месяцев, далее – искусственное. Первый прикорм введен в 5 месяцев. Физическое развитие ребенка на первом году жизни и в последующие годы среднее, гармоничное. Нервно-психическое развитие ребенка на первом году жизни и в последующие годы соответствовало возрасту. Мать ребенка страдает АР.

Объективный статус: состояние ребёнка средней степени тяжести, самочувствие ребенка страдает – вялый, аппетит снижен. Температура тела 38,2° С. Кожные покровы бледно-розовые, при физической нагрузке и плаче – периоральный цианоз. Эластичность кожи и тургор тканей сохранен. Слизистая оболочка небных миндалин, задней стенки глотки гиперемирована, слизистое отделяемое из носа. ЧДД 42 в минуту. Отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания при физической нагрузке. При перкуссии над легкими коробочный звук, дыхание жесткое, множественные сухие и влажные хрипы с обеих сторон, Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 140 в минуту. Печень по краю рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Стул, диурез не нарушены. Сатурация кислорода крови 97 %.

Общий анализ крови: Гемоглобин 120 г/л, эритроциты –  $4,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $9,0 \times 10^9$ /л, э-7 %, п-4 %, с-54 %, л-30 %, м-5 %, СОЭ 23 мм/ч. Специфические IgE в сыворотке крови – клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* 9,8 МЕ/мл.

На основании клинико-анамнестических данных ребенку поставлен диагноз: Острый обструктивный бронхит, по поводу чего проведена терапия ингаляционными бронхолитиками короткого действия. Аллергический ринит.

В течение последующего года эпизоды острого обструктивного бронхита на фоне инфекции дыхательных путей рецидивировали. Стали отмечаться эпизоды малопродуктивного кашля, сопровождающегося шумным дыханием, вне признаков инфекции верхних дыхательных путей. В возрасте 5,5 лет ребенку выставлен диагноз: Бронхиальная астма.

В приведенном клиническом примере ребенку с рекуррентным БОС к 5 годам жизни выставлен диагноз: Бронхиальная астма. Наличие отягощенного семейного аллергологического анамнеза, АР, эозинофилии, повышения общего IgE и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам (клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*) являются предикторами развития БА.

Таким образом, в ходе настоящего исследования продемонстрировано 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 ( $p < 0,001$ ). Уровень сывороточного периостина у мальчиков и девочек статистически сопоставим ( $p < 0,084$ ).

Установлена хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА 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 %. 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 – 75 %, специфичность – 95 %), 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 анализов ( $p = 0,049$ ), 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). Для оценки риска развития БА к у детей с рекуррентным БОС разработана логит-модель с хорошей прогностической информативностью ( $AUC = 0,736$ ; 95 % ДИ 0,701–0,825; чувствительность – 76 %; специфичность – 90 %), включающая такие предикторы, как отягощенный семейный аллергологический анамнез, наличие аллергического ринита, эозинофилия, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides Pteronyssinus*.

### Обсуждение.

Использование стандартизованных опросников и объективных методов обследования при проведении эпидемиологических исследований позволило установить очевидный рост распространенности аллергических заболеваний как среди детей, так и среди взрослых. Высокая заболеваемость аллергической патологией стала важной медико-социальной проблемой, вызывающей серьезную тревогу медицинской общественности.

Традиционно данные о распространенности и факторах риска АР и БА в детской популяции базируются на результатах крупнейшего международного проекта «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), сфокусированного на детях школьного возраста. Согласно исследованию ISAAC распространенность симптомов АР в среднем 8,5 % среди школьников 6-7 лет, 14,6 % среди школьников 13-14 лет, распространенность симптома БА – 11,8 % среди школьников 6-7 лет, 13,8 % среди школьников 13-14 лет. До настоящего времени остается неизвестной распространенность АР и БА среди детей дошкольного возраста, поскольку международных эпидемиологических исследований среди детей этого возраста не проводилось, и на сегодняшний день опубликованы единичные зарубежные национальные исследования, посвященные этому вопросу. Не проводились подобные исследования и в России. Отсутствие достоверной научной информации о распространенности и факторах риска АР и БА среди дошкольников не позволяет проводить рациональное планирование лечебно-диагностической работы органами здравоохранения и сформировать стратегию профилактики аллергических заболеваний органов дыхания среди детей раннего возраста.

В последние годы большое внимание уделяется поиску биомаркеров БА, что особенно актуально для детей дошкольного возраста, диагностика астмы у которых затруднительна по причине ограничения исследования функции легких и вариабельной клинической картины. В числе потенциальных биомаркеров активно изучается белок периостин, синтезируемый клетками легких под

влиянием цитокинов Th2-типа иммунного ответа – ИЛ-4 и ИЛ-13. Зафиксировано повышение уровня сывороточного периостина у взрослых пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами [118; 222]. Выявлена положительная корреляция сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – количеством эозинофилов мокроты [213; 287; 290] и уровнем NO в выдыхаемом воздухе [283; 301], в связи с чем этот специфический белок рассматривается в качестве биомаркера T2-эндотипа БА. Опубликованный в 2021 г. мета-анализ продемонстрировал хорошую диагностическую информативность сывороточного периостина при БА у взрослых пациентов – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,87 (95 % ДИ 0,84–0,90) [105]. В то же время, диагностическая информативность сывороточного периостина при БА у детей на сегодняшний день изучена недостаточно, а у детей дошкольного возраста не оценивалась вовсе.

Цель нашей работы заключалась в изучении распространенности и факторов риска АР и БА у детей дошкольного возраста и установлении диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей дошкольного возраста.

Для выполнения поставленных задач были 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».

Одномоментное популяционное исследование «Распространенность и факторы риска аллергического ринита и бронхиальной астмы у городских детей дошкольного возраста» выполнено на базе отделения аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» (г. Барнаул), в городских муниципальных бюджетных дошкольных образовательных учреждениях Алтайского края.

В исследовании приняли участие дети 3-6 лет, посещающие дошкольные образовательные учреждения в 5 крупных городах Алтайского края – Барнаул, Бийск, Рубцовск, Новоалтайск, Камень-на-Оби.

Исследование включало скрининговый и клинический этапы. Сбор информации на этапе скрининга проводили посредством анкетирования родителей/опекунов детей. Родители/опекуны 5 306 детей получили опросники, возвращены 3 205 (60,4 %) верно заполненных опросников, которые и учитывались при проведении анализа.

Для изучения распространенности симптомов АР и БА применяли вопросы валидизированного опросника ISAAC (модули «Аллергический ринит» и «Астмоподобные симптомы»), предназначенного для анкетирования родителей детей 6-7 лет. Выбор опросника ISAAC в качестве инструмента изучения распространенности АР и БА у детей 3-6 лет был продиктован следующими факторами: 1) наличие валидизированной русскоязычной версии; 2) идентичные клинические проявления и критерии диагностики АР и БА у детей 3-6 и 6-7 лет; 3) наиболее частое использование данного опросника при изучении распространенности АР и БА среди детей дошкольного возраста в зарубежных исследованиях.

Перед началом исследования проведена оценка информативности вопросов опросника ISAAC в качестве инструмента диагностики АР и БА у детей 3-6 лет – изучена чувствительность и специфичность. По нашим данным чувствительность вопросов модуля «Аллергический ринит» и «Астмоподобные симптомы» – 80,1 % и 77,2 % соответственно, специфичность – 59,5 % и 52,1 % соответственно. Полученные показатели сопоставимы с таковыми в ранее опубликованных исследованиях. По данным корейских ученых чувствительность вопроса модуля «Аллергический ринит» для выявления симптомов текущего АР у детей 6-7 лет – 59,3 %, специфичность – 56,8 % [148], по данным американских исследователей чувствительность – 76,0 %, специфичность – 21,0 % [261]. Чувствительность вопроса модуля «Астмоподобные симптомы» для выявления текущих симптомов БА у детей 6-7 лет по данным шведских исследователей составила 77,0 %,

специфичность – 97,5 % [95]. Полученные данные подтвердили правомерность использования опросника ISAAC на этапе скрининга в качестве инструмента диагностики АР и БА среди детей 3-6 лет.

Клинический этап исследования проводили на базе отделения аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» (г. Барнаул). В нем приняли участие 2 выборки детей, сформированные по результатам скрининга – дети с симптомами АР (n = 262) и дети с симптомами БА (n = 248). Диагноз АР и БА устанавливался врачами-исследователями на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43] и диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017) [137].

Распространенность АР среди городских детей в возрасте 3-6 лет составила 10,6 %. В то же время, распространенность врачебно-верифицированного диагноза АР, установленного в учреждениях практического здравоохранения до начала исследования, оказалась в 2 раза ниже и составили лишь 5,5 %. Таким образом, 52,0 % детей с диагностированным в ходе исследования АР не имели ранее установленного диагноза и не получали необходимую терапию.

В подавляющем большинстве эпидемиологических исследований распространенность АР среди детского населения изучается с помощью опросников, а диагноз выставляется на основании субъективных данных – положительных ответов родителей. Такая методика сбора информации не требует больших финансовых затрат, однако не может объективно отражать истинную распространенность заболевания в изучаемой популяции по причине ограниченной чувствительности опросников. В настоящем исследовании с целью получения объективных данных после скринингового этапа диагноз АР верифицировался врачами-исследователями на основании диагностических критериев международных согласительных документов Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43].

При обзоре литературы обнаружены единичные исследования, посвященные эпидемиологии АР среди дошкольников, в которых после скрининга опросником диагноз верифицировался врачами-исследователями на основании международных диагностических критериев. Так, Kong и соавт. провели исследование распространенности АР среди городских детей 3-6 лет, проживающих в городских условиях Китая (г. Ухань) и посещающих детские дошкольные образовательные учреждения [243]. Дизайн, методика сбора информации и возраст детей полностью совпадают с таковыми в нашем исследовании – после этапа скрининга опросником ISAAC диагноз верифицировался врачами-исследователями на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) [43]. По данным Kong и соавт. распространенность АР среди городских детей 3-6 лет составила 10,8 %, распространенность АР среди мальчиков оказалась выше по сравнению с девочками – 13,0 % и 7,7 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Результаты китайских коллег оказались аналогичны нашим – распространенность АР в нашем исследовании 10,6 %, распространенность АР среди мальчиков – 12,4 %, среди девочек – 8,4 % ( $p < 0,001$ ). Отечественные исследователи Садчикова и соавт. провели изучение распространенности АР среди детей 3-6 лет в г. Волгограде и получили более высокий показатель – 14,1 %, однако методика сбора информации в этом исследовании не полностью соответствовала нашей [17]. В 2015 г. проведено проспективное когортное исследование распространенности симптомов АР посредством опросника ISSAC среди детей 3-4 лет г. Москвы. Распространенность симптомов АР среди детей 3-х лет составила 5,2 %, среди детей 4-х лет – 7,4 %. По результатам нашего исследования распространенность симптомов АР среди детей 3-4 лет, изученная на этапе скрининга с помощью опросника ISAAC, составила 9,2 % [16]. Более высокие показатели распространенности симптомов АР, полученные в нашем исследовании, могут быть связаны с разными климато-географическими особенностями и временными периодами проведения опроса.

Поскольку скрининг в нашем исследовании проведен с использованием опросника ISAAC, стало возможным сопоставить показатель распространенности симптомов АР, полученный на этапе скрининга, с показателем, полученным зарубежными исследователями при изучении распространенности симптомов АР у дошкольников с помощью аналогичного опросника.

Распространенность симптомов АР по данным скринингового этапа составила 18,0 %. Распространенность симптомов АР, изученная посредством опросника ISAAC среди Японских детей 3-6 лет – 17,8 % [125], в Южной Корее – 17,3 % [44], в Турции – 13,4 % [236]. Таким образом, распространенность симптомов АР в нашем исследовании сопоставима с аналогичным показателем среди детей Японии, Турции и Южной Кореи. Колебания показателей могут быть связаны с неполным соответствием возраста участников исследования и разными климато-географическими условиями регионов.

В большинстве случаев АР у детей дошкольного возраста имеет персистирующее течение (85,1 %) и легкую степень тяжести (69,5 %). Примерно схожие результаты получили Morais-Almeida и соавт. – персистирующее течение зафиксировано у 63 % дошкольников 3-5 лет с АР [231]. Легкую степень тяжести по данным Y.M. Zhang и соавт. имеют 59 % детей, что практически аналогично нашим данным [229]. Подобные результаты зафиксировали и другие исследователи. При сравнении клинической характеристики АР у детей и взрослых Izquierdo-Dominguez и соавт. пришли к выводу, что у детей достоверно чаще отмечается тяжелое течение АР по сравнению со взрослыми – 90 % и 78 % соответственно ( $p < 0,001$ ) [49]. Степень тяжести и течение АР во всех проанализированных исследованиях устанавливались на основании диагностических критериев международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43], следовательно небольшие различия могут быть связаны с неполным соответствием возраста обследованных детей, различием климато-географических условий, а также разными сезонами года, в течение которых проводились исследования.

Коморбидные заболевания диагностированы у 68,8 % детей с АР – у 25,3 % – АД, у 30,6 % – БА, у 12,9 % – сочетанное течение БА и АД. По данным мультицентрового исследования с участием 1 275 испанских детей 6-12 лет 49 % детей с АР имеют БА, 40 % детей имеют АД [49]. По данным Kong и соавт. 20 % детей с АР в возрасте 3-6 лет имеют БА, 56 % детей – АД [243].

В результате проведенного исследования установлено, что 40,3 % детей 3-6 лет с АР полисенсibilизированы, что сопоставимо с опубликованными данными [25]. Более половины обследованных нами детей с АР (61,7 %) сенсibilизированы к клещу *D. Pteronyssinus*, что свидетельствует о высокой значимости клещей домашней пыли в развитии АР в дошкольном возрасте. Сопоставимая частота сенсibilизации к клещу *D. Pteronyssinus* продемонстрирована среди китайских детей с АР 3-5 и 3-6 лет – 69 % и 67 % соответственно [178; 243]. По данным M. Sánchez-Borges и соавт. [104] сенсibilизация к клещам домашней пыли среди детей и взрослых с АР и/или БА фиксируется более чем в 60 % случаев, по данным L.F. Yang и соавт. [23] сенсibilизация к клещам домашней пыли среди детей с АР отмечается в 81 % случаев. S. Yazıcı и соавт. [42] при проведении кожного тестирования среди турецких детей первых 3-х лет жизни с АР и БА, сенсibilизацию к клещу *D. Pteronyssinus* выявили в 30 % случаев.

Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам выявлена у 60,3 % детей с АР. Наиболее часто регистрировалась сенсibilизация к пыльце березы – 40,9 %, реже к пыльце луговых трав и полыни – 14,3 % и 16,2 % соответственно. Китайские ученые получили схожие результаты при обследовании детей с АР 3-5 лет – сенсibilизация к пыльце деревьев зафиксирована в 36 % случаев, к пыльце луговых трав – в 20 % случаев, к пыльце полыни – в 23 % случаев [178]. По данным M. Sung и соавт. [253] сенсibilизация к пыльцевым аллергенам среди корейских детей с АР является второй по значимости после клещей домашней пыли и составляет 38 %, сенсibilизация к пыльце деревьев выявлена в 25 % случаев, к пыльце сорных трав – в 19 % случаев. Некоторые различия могут быть связаны с разными климато-географическими условиями проживания, разными

возрастными группами пациентов, а также с разными методиками проведения аллергологического обследования (in-vivo или in-vitro).

Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам обнаружена у 24,0 % обследованных детей, при этом большая часть детей (19,5 %) сенсибилизирована к аллергенам кошки. Более высокую частоту сенсибилизации к аллергенам кошки обнаружили M. Sánchez-Borges и соавт. [103] – в 29 % случаев, однако среди обследованных пациентов с АР были взрослые и дети. Р.К. Каково и соавт. [202] при обследовании взрослых и детей с неконтролируемым течением АР сенсибилизацию к аллергенам кошки зафиксировали в 27 % случаев.

Распространенность БА среди городских детей в возрасте 3-6 лет составила 5,7 %, распространенность врачом-верифицированного диагноза БА, ранее установленного в учреждениях практического здравоохранения, оказалась в 2 раза ниже – 2,7 %. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте недиагностированной БА среди детей дошкольного возраста и соответствуют результатам ранее опубликованных популяционных исследований, согласно которым от 20 до 70 % детей и взрослых, страдающих БА, не имеют диагноза и не получают терапию [325].

В подавляющем большинстве исследований распространенность БА среди дошкольников изучается с помощью опросников (преимущественно опросника ISAAC), что не может объективно отражать истинные показатели распространенности заболевания. С целью получения объективной информации после скрининга диагноз БА верифицировался врачами-исследователями на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2017) [137].

При обзоре литературы не обнаружено исследований, в которых дизайн и методика сбора информации полностью совпадала с таковыми в нашей работе. Лишь в одном исследовании диагноз БА верифицировался на основании положительных ответов на опросник ISAAC и наличии в медицинской документации информации о получении медикаментозной терапии по поводу БА

[95]. Согласно этому исследованию распространенность БА среди детей 1-6 лет составила 4,9 %, что сопоставимо с нашими данными – 5,7 %.

Поскольку скрининг в нашем исследовании проведен с использованием опросника ISAAC, стало возможным сопоставить показатель распространенности симптомов БА, полученный на этапе скрининга, с показателем, полученным зарубежными исследователями при изучении распространенности симптомов БА у дошкольников с помощью аналогичного опросника. Распространенность симптомов БА среди детей 3-6 лет по данным скринингового этапа исследования составила 11,1 %. В Южной Корее распространенность симптомов БА среди детей дошкольного возраста варьирует в зависимости от региона от 4,9 до 13,8 % [62; 232], в Швеции – 8,9 % [233], в Португалии – 17,1 % [66], в Индии – 9,2 % [246], в Японии – 9,3 % [125]. Таким образом, распространенность симптомов БА, полученная на этапе скрининга, сопоставима с аналогичными показателями в Швеции, Индии и Японии. Некоторые колебания могут быть связаны с неполным соответствием возрастных групп и различными климато-географическими условиями регионов.

Установлено, что 59,4 % детей 3-6 лет с БА имеют легкую степень тяжести, 62,5 % – контролируемое течение заболевания. Лишь у 1,6 % диагностирована тяжелая степень тяжести, у 10,9 % – неконтролируемое течение. Результаты нашего исследования сопоставимы с опубликованными данными – легкую степень тяжести БА имеют 60–65 % детей дошкольного возраста [128; 314]. По литературным данным около 5 % детей имеют тяжелую степень тяжести БА [107; 142; 150; 251; 291]. В нашем исследовании лишь 2 % детей имели тяжелую степень тяжести заболевания, однако в нем приняли участие дети 3–6 лет, с чем, вероятно, и связан более низкий показатель. Неконтролируемое течение БА диагностировано у 11 % обследованных детей. Схожие результаты получили К. Yoshida и соавт. при проведении национального популяционного исследования среди японских детей 6–11 лет с БА – неконтролируемое течение зафиксировано в 14,6 % случаев [87]. В то же время в одномоментном исследовании с участием 310 пакистанских детей (средний возраст  $8,9 \pm 3,5$  лет) неконтролируемое течение

заболевания выявлено у 55 % детей. Обнаруженные колебания уровня контроля, вероятно, связаны с разным возрастом обследованных детей и уровнем медицинского обслуживания [33; 89].

У 73 (57,0 %) детей с БА диагностированы коморбидные аллергические заболевания – у 47 (36,7 %) – АР, у 6 (4,7 %) – АД, у 20 (15,6 %) детей – сочетанное течение АР и АД. По результатам национального популяционного исследования среди немецких детей наиболее частыми коморбидными заболеваниями при БА являются АР и АД [165]. По данным другого немецкого исследования БА ассоциируется с 7-ми кратным повышением риска развития АР (ОШ 7,02; 95 % ДИ 6,83–7,22) и 2-х кратным повышением риска развития АД (ОШ 2,47; 95 % ДИ 2,16–2,82) [143]. Более высокая распространенность АР и АД среди детей с БА по сравнению с детьми без астмы продемонстрирована в американском национальном популяционном исследовании – распространенность АР выше среди детей с БА на 30,5 % (95 % ДИ 26,6–34,4), АД – на 14,1 % (95 % ДИ 10,7–17,5) [190].

78,1 % обследованных нами детей с БА сенсibilизированы к ингаляционным аллергенам и имеют аллергический фенотип заболевания. Наши выводы сопоставимы с опубликованными данными. По результатам датского исследования 67 % детей с БА в возрасте от 0 до 15 лет имеют аллергический фенотип заболевания [247]. Согласно результатам американского исследования аллергический фенотип БА имеют 75 % детей [46], по данным тайваньских ученых аллергический фенотип БА имеют 57 % детей дошкольного возраста [38].

Анализ сенсibilизации показал, что наиболее часто дети 3-6 лет с БА сенсibilизированы к клещу *D. Pteronyssinus* – 53,1 % обследованных детей. Наши данные сопоставимы с результатами ранее опубликованных исследований – среди больных БА сенсibilизация к клещу *D. pteronyssinus* регистрируется в 76 % случаев [277]. Аналогичные данные продемонстрировали американские ученые – 57 % детей с БА 4–16 лет сенсibilизированы к клещу *D. Pteronyssinus* [41]. S. Lehmann и соавт. [91] при обследовании немецких детей 1–17 лет сенсibilизацию к клещу *D. Pteronyssinus* зафиксировали в 70 % случаев.

Сенсибилизация к клещу *D. Pteronyssinus* среди американских дошкольников 4–6 лет выявлена в 57 % случаев [41], среди детей Саудовской Аравии 5–14 лет – в 54 % случаев, а среди тайваньских детей 3–6 лет – в 37 % случаев [38]. Колебания частоты сенсибилизации к клещам домашней пыли среди пациентов с БА, вероятно, обусловлены разными критериями диагностики БА, используемыми в исследованиях, разным возрастом участников исследования, разными методами аллергологического обследования (*in-vivo* или *in-vitro*) и климато-географическими особенностями регионов.

Второй по значимости при БА является пыльцевая группа аллергенов, сенсибилизация к которой выявлена у 47 % обследованных детей. Из пыльцевых аллергенов наиболее часто регистрировалась сенсибилизация к пыльце березы – 32,8 %, реже к луговым травам и полыни – 9,3 % и 12,5 % соответственно. Схожие с нашими данные получили немецкие исследователи – 40 % детей с БА в возрасте 1–17 лет сенсибилизированы к пыльце березы [91]. А. Önell и соавт. сенсибилизацию к пыльце березы среди шведских пациентов с БА и АР обнаружили в 28 % случаев [50]. P.D. Chen и соавт. [47] сенсибилизацию к мажорному аллергену тимофеевки Phl p4 среди американских детей с БА 7-8 лет выявили в 7 % случаев, что сопоставимо с полученными нами данными.

Пятая часть обследованных нами детей с БА сенсибилизирована к эпидермальным аллергенам, 15,6 % – к аллергенам кошки и 4,7 % – к аллергенам собаки. Сопоставимые с нашими данными продемонстрированы при обследовании американских детей 7-8 лет с БА – сенсибилизация к мажорному аллергену кошки Fel d1 выявлена в 19 % случаев, к мажорному аллергену собаки Can f1 – в 9 % случаев [47]. K. Zhu и соавт. [109] зафиксировали меньший показатель сенсибилизации к эпидермальным аллергенам среди китайских детей с БА 3–14 лет – 12 %, что может быть связано с разными критериями диагностики БА и разными методами аллергологического обследования. Более высокая частота сенсибилизации к аллергенам кошки среди детей с БА обнаружена S. Lehmann и соавт. [91] – 42 %, однако в исследовании приняли участие дети 1–17 лет. По

данным испанских ученых 27 % детей с БА и/или АР в возрасте 2–14 лет сенсibilизированы к аллергенам кошки [25].

Установлено, что 12,5 % детей 3–6 лет с БА сенсibilизированы к пищевым аллергенам. Чаще отмечалась сенсibilизация к куриному яйцу – 9,4 %, реже к коровьему молоку – 4,7 %, рыбе – 1,5 %. Китайские ученые при аллергологическом обследовании более 8 тысяч детей с БА методом кожного прик-тестирования получили аналогичные данные – сенсibilизацию к коровьему молоку у детей дошкольного возраста с БА выявили в 2,7 % случаев, к куриному яйцу – в 4,8 % случаев [298]. Сопоставимые данные при проведении кожного прик-тестирования среди детей с легкой/среднетяжелой БА продемонстрировали иранские ученые – сенсibilизацию к коровьему молоку и куриному яйцу обнаружили у 6 % детей. В то же время при проведении аллергологического обследования у этих же пациентов *in-vitro* путем определения специфических IgE на автоматическом анализаторе ImmunoCAP сенсibilизацию к коровьему молоку выявили у 26 % детей, к куриному яйцу – у 12 % детей. Расхождения данных, вероятно, связано с разными методиками проведения аллергологического обследования (*in-vivo* и *in-vitro*), обладающими разной чувствительностью и специфичностью. Так, J. Johnson и соавт. при определении специфических IgE на автоматическом анализаторе ImmunoCAP у детей и взрослых с БА сенсibilизацию к коровьему молоку и куриному яйцу обнаружили в 12 % случаев [203].

Впервые в России в рамках эпидемиологического популяционного исследования изучены факторы риска развития АР и БА к 3-6 годам жизни. С помощью логистического регрессионного анализа изучено влияние на риск развития АР и БА следующих факторов – отягощенный семейный аллергологический анамнез, мужской пол ребенка, недоношенность, продолжительность грудного вскармливания менее 6 месяцев, искусственное вскармливание, регулярный контакт с домашними животными на первом году жизни, курение родителей во время беременности, пассивное курение на 1-ом году жизни и на момент обследования, прием витамина Д на 1-ом году жизни. При оценке факторов риска АР учитывались данные 154 детей с АР и 2 736 детей

контрольной группы (без симптомов АР), при оценке факторов риска БА учитывались данные 128 детей с БА и 2 970 детей контрольной группы (без симптомов БА).

Факторами риска развития АР, согласно международному согласительному документу Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, пересмотр 2008) [43], являются отягощенный семейный аллергологический анамнез и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам. Влияние срока гестации при рождении, табачного дыма в пренатальном и постнатальном периодах, контакта с домашними животными на 1 первом году жизни на риск развития АР, согласно документу ARIA, остается спорным и требует дальнейшего изучения. О влиянии дефицита витамина Д на риск развития АР в детском возрасте в документе ARIA не упоминается, а опубликованные к настоящему времени исследования демонстрируют противоречивые данные.

В рамках популяционного эпидемиологического исследования установлено, что наряду с общепризнанным фактором риска – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом ( $p < 0,0001$ ), значимыми факторами риска являются мужской пол ребенка ( $p < 0,001$ ) и пассивное курение ( $p = 0,040$ ). Регулярный прием витамина Д на первом году жизни обладает протективным действием и снижает риск развития АР к 3-6 годам жизни ( $p = 0,020$ ). Мужской пол повышает риск развития АР к 3-6 годам жизни 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).

Опубликованные данные подтверждают повышение риска развития АР при отягощенном семейном аллергологическом анамнезе в дошкольном возрасте [62; 237; 245], а также к 10-15 (ОШ 2,80;  $p < 0,01$ ) и 17 годам жизни (ОШ 2,60;  $p < 0,01$ ) [51; 131]. Результаты нашего исследования, демонстрирующие повышение риска развития АР в дошкольном возрасте у лиц мужского пола по сравнению с лицами женского пола согласуются с данными мета-анализа,

свидетельствующими о повышении риска развития АР на 20 % у мальчиков младше 11 лет по сравнению с девочками такого же возраста (ОШ 1,21; 95 % ДИ 1,17–1,25) [292]. Аналогичные данные получены другими исследователями [225].

Выявленное повышение риска АР к 3-6 годам жизни на 80 % при пассивном курении (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,8) согласуется с данными мета-анализов 2014 и 2017 гг., демонстрирующих отрицательное влияние пассивного курения на риск развития АР (ОШ 1,10; 95 % ДИ 1,06–1,15 и ОШ 2,0; 95 % ДИ 1,16–2,9 соответственно) [32; 239].

Обнаруженное в рамках исследования протективное влияние регулярного приема витамина Д на первом году жизни на риск развития АР к 3-6 годам жизни подтверждается целым рядом опубликованных исследований. Так К. Saad et al. обнаружили снижение уровня 25(ОН)Д в сыворотке крови у детей с АР по сравнению с аналогичным показателем у здоровых сверстников ( $p < 0,001$ ) [338]. Подобные результаты получены Afnan F. Bukhari, et al. при обследовании детей и взрослых с АР [303]. Мета-анализ 21 когортного исследования продемонстрировал ассоциацию уровня витамина Д в сыворотке крови с риском развития сенсibilизации к ингаляционным аллергенам и АР – снижение риска при уровне витамина Д в сыворотке крови  $\geq 75$  нг/мл по сравнению с уровнем витамина Д  $< 50$  нг/мл (ОШ 0,54; 95 % ДИ 0,43–0,58;  $p < 0,001$ ) [342]. В другом мета-анализе 10 исследований зафиксирована отрицательная ассоциация уровня витамина Д в сыворотке крови с распространенностью АР среди детей [337]. В исследовании С. Grant, et al. изучали влияние приема витамина Д в третьем триместре беременности и первые 6 месяцев жизни ребенка на риск развития сенсibilизации к ингаляционным аллергенам. Матери и младенцы были рандомизированы на 3 группы – матери и дети 1-ой группы получали плацебо, во 2-ой группе матери получали витамин Д в дозе 1000 МЕ/сутки, дети – 400 МЕ/сутки, в 3-ей группе матери получали 2000 МЕ/сут, дети – 800 МЕ/сут. Обнаружено снижение риска сенсibilизации к клещам домашней пыли к 18 месяцам жизни в 3-ей группе, матери и дети в которой получали высокие дозы витамина Д (ОШ 0,34; 95 % ДИ 0,12–0,94) [341].

Согласно международному согласительному документу Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, updated 2019), факторами риска развития БА являются отягощенный семейный аллергологический анамнез, мужской пол ребенка, недоношенность, пассивное и активное курение, сенсibilизация к аллергенам [138]. Спорным до настоящего времени остается вопрос влияния витамина Д и регулярного контакта с домашними животными на первом году жизни на риск развития БА в детском возрасте [341]. Несмотря на целый ряд исследований, демонстрирующих снижение риска свистящих хрипов у детей при употреблении матерью витамина Д во время беременности, в согласительном документе GINA отмечено, что данные о роли витамина Д в развитии БА у детей неубедительны и требуют проведения рандомизированных контролируемых исследований.

В рамках популяционного эпидемиологического исследования установлено, что наряду с общепризнанными факторами риска развития БА – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом ( $p < 0,0001$ ), мужским полом ребенка ( $p < 0,0001$ ) и недоношенностью ( $p < 0,0001$ ), регулярный контакт с домашними животными на первом году повышает риск развития БА к 3-6 годам жизни на 48 % (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,13–2,12). Протективным действием обладает регулярный прием витамина Д на первом году жизни – снижает риск развития БА к 3-6 годам жизни на 60 % (ОШ 0,61; 95 % ДИ 0,39–0,96).

Опубликованные исследования демонстрируют аналогичные результаты – повышение риска развития БА при отягощенном семейном аллергологическом анамнезе в 2-3 раза у детей дошкольного [238] и школьного возраста [53; 234]. Мета-анализ 2018 г. зафиксировал 4-х кратное повышение риска формирования БА в детском возрасте при отягощенном семейном аллергологическом анамнезе (ОШ 4,62; 95 % ДИ 2,450–8,738) и 5-ти кратное повышение при наличии у родителей БА (ОШ 5,24; 95 % ДИ 3,435–8,011) [24]. В масштабном немецком популяционном исследовании (Multicenter Allergy Study – MAS) продемонстрированы более высокие показатели распространенности БА среди мальчиков дошкольного и младшего школьного возраста по сравнению с

девочками [48]. По данным мета-анализа 2017 г. мужской пол повышает риск развития сочетанного течения БА и АР в детском возрасте на 65 % (ОШ 1,65; 95 % ДИ 1,52–1,78) [163]. Зафиксированное нами 2-х кратное повышение риска формирования БА к 3-6 года жизни при недоношенности (ОШ 2,01; 95 % ДИ 1,27–3,19) согласуется с опубликованными данными [67; 260; 327]. Мета-анализ 2014 г. продемонстрировал отрицательную ассоциацию срока гестации при рождении с риском развития БА. Риск свистящего дыхания в дошкольном возрасте и БА в школьном возрасте у недоношенных детей выше по сравнению с доношенными на 30 и 40 % соответственно (ОШ 1,34; 95 % ДИ 1,25–1,43; ОШ 1,40; 95 % ДИ 1,18–1,67) [227]. Обнаружено почти 4-х кратное повышение риска свистящего дыхания в дошкольном возрасте и 3-х кратное повышение риска БА в школьном возрасте у детей, рожденных на сроке гестации менее 28 недель (ОШ 3,87; 95 % ДИ 2,70–5,53; ОШ 2,92; 95 % ДИ 1,84–4,62). Мета-анализ 2018 г. продемонстрировал ассоциацию недоношенности с гиперреактивностью бронхов – установлено почти 2-х кратное увеличение риска гиперреактивности бронхов по результатам теста с метахолином (ОШ 1,89; 95 % ДИ 1,12–3,19) и почти 3-х кратное – по результатам теста с физической нагрузкой (ОШ 2,59; 95 % ДИ 1,50–4,50) [77].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о повышении риска развития БА к 3-6 годам жизни на 48 % при регулярном контакте с домашними животными на первом году жизни (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,03–1,12), соответственно. Опубликованные данные о влиянии контакта с домашними животными на риск формирования БА в детском возрасте противоречивы. Мета-анализ 2012 г. не обнаружил ассоциации регулярного контакта в первые 2 года жизни с кошкой и риском развития БА (ОШ 1,0; 95 % ДИ 0,78–1,28), с собакой и риском развития БА (ОШ 0,77; 95 % ДИ 0,58–1,03), с пернатыми питомцами и риском развития БА (ОШ 1,03; 95 % ДИ 0,64–1,66) [110]. В то же время опубликованные в последние годы работы подтверждают неблагоприятное влияние контакта с домашними животными в первый год жизни на риск развития БА [132; 221].

Продemonстрированное протективное действие регулярного приема витамина Д на первом году жизни на риск развития БА к 3-6 годам жизни подтверждается целым рядом исследований. Мета-анализ 14 исследований зафиксировал снижение риска развития БА (ОШ 0,78; 95 % ДИ 0,69–0,89) у детей при приеме витамина Д матерью во время беременности [185]. Аналогичные результаты получены в другом мета-анализе - выявлено снижение риска развития свистящих хрипов при приеме витамина Д матерью во время беременности (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,55–0,83) [342]. А.М. AbdelKader, et al. обнаружили повышение риска свистящих хрипов у детей 3-6 лет в 1,4 раза при уровне 25(ОН)Д < 30 нг/мл (ОШ 1,45; 95 % ДИ 0,74–2,82) и почти в 3 раза при уровне 25(ОН)Д < 20 нг/мл (ОШ 2,82; 95 % ДИ 1,24–6,4) [31]. По данным мета-анализа уровень витамина Д в сыворотке крови у детей с БА ниже по сравнению с аналогичным показателем у здоровых сверстников (ОШ 3,41; 95 % ДИ 2,04–5,69) [339]. Результаты, аналогичные нашим, продемонстрированы Н. Guvenir и соавт. при проведении проспективного когортного исследования, опубликованного в 2021 г. Целью этого исследования стало определение предикторов развития БА к 7 годам жизни у детей дошкольного возраста с рекуррентным БОС (дизайн исследования, возрастная группа аналогичны нашим). Исследователями установлено, что профилактический прием витамина Д менее 12 месяцев повышает риск развития БА в 2 раза (ОШ 2,95; 95 % ДИ 1,55–5,60) [81].

К настоящему времени получено достаточно доказательств негативного влияния пассивного курения на риск развития БА в детском возрасте. Мета-анализ 2015 г. продемонстрировал повышение риска развития БА на 30 % у детей младше 6-ти лет при курении родителей (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,13–1,51) [299]. Выявлена ассоциация концентрации никотина в окружающем воздухе с сенсбилизацией детей 5-18 лет к пищевым (ОШ 4,95; 95 % ДИ 1,59–15,34), пыцевым (ОШ 2,84; 95 % ДИ 1,20–6,73) и эпидермальным аллергенам (ОШ 2,53; 95 % ДИ 0,92–6,93) [320]. Однако мы не обнаружили ассоциации между риском развития БА в дошкольном возрасте и курением матери во время беременности (ОШ 1,64; 95 % ДИ 0,58–4,60), курением родителей на первом году

жизни (ОШ 1,34; 95 % ДИ 0,78–2,29) и курением родителей на момент исследования (ОШ 1,34; 95 % ДИ 0,98–2,80). По нашему мнению полученные результаты связаны с осознанным скрыванием факта курения в семье, поскольку в большинстве случаев родители информированы о потенциальном вреде табака для здоровья ребенка. Мы убедились в наших предположениях, когда при заполнении анкет родители утвердительно отвечали на вопрос «Курят ли родители в настоящее время?», в то время как на вопросы «Курила ли мать во время беременности?» и «Курили ли родители на первом году жизни ребенка?» родители отвечали отрицательно.

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 персонализированного подхода к терапии.

В ходе когортного проспективного исследования «Роль сывороточного периостина при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста» проведена оценка диагностической информативности сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3-6 лет и биомаркера предиктора развития БА у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС. Кроме того, изучена ассоциация этого специфического белка с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей и клинической характеристикой БА – количеством обострений и контролем симптомов заболевания. Исследование выполнено на базах отделения аллергологии и иммунологии КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» (г.Барнаул), лаборатории консультативно-диагностического центра ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул), Федеральной медицинской компании «Лаборатория Гемотест» (г. Москва). В исследовании приняли участие 146 детей, из них 56 детей с БА, 61 ребенок с рекуррентным БОС и 29 здоровых сверстников.

В ходе исследования обнаружено повышение уровня сывороточного периостина 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 связи с отсутствием данных об уровне сывороточного периостина при БА у детей дошкольного возраста, проведено сравнение результатов нашего исследования с результатами, полученными на когорте детей более старшего возраста. В 2015 г. Y. Inoue и соавт. [194] сообщили об отсутствии различий уровня сывороточного периостина у детей 6–12 лет с БА и здоровых сверстников. При анализе обнаружены ограничения исследования, которые могли повлиять на конечный результат – диагностика БА осуществлялась на основании положительных ответов родителей на опросник ISAAC, а не на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention, а также небольшой размер выборки ( $n = 32$ ). В большинстве случаев опубликованные работы демонстрируют повышение уровня сывороточного периостина при БА у детей по сравнению со здоровыми сверстниками. Сопоставимые с нашими результаты получили N.R. El Basha и соавт. [158], зафиксировавшие более высокий уровень сывороточного периостина у детей 3–11 лет с БА по сравнению со здоровыми сверстниками (54 и 44 нг/мл;  $p < 0,001$ ). J.S. Song и соавт. [286], T. Inoue и соавт. [205] обнаружили повышение уровня сывороточного периостина по сравнению со здоровыми лицами у детей более старшей возрастной группы – 5–16 лет (76,0 и 71,0 нг/мл;  $p = 0,017$ ) и 6–16 лет (134,0 и 112,0 нг/мл;  $p = 0,012$ ), соответственно. В России проведено единственное исследование уровня сывороточного периостина при БА у детей 6–17 лет, продемонстрировавшее повышение этого белка у детей с астмой по сравнению с контрольной группой [12].

С целью оценки диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей дошкольного возраста проведен ROC-анализ. Установлена хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве 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 %. При анализе научной литературы обнаружено лишь одно исследование, в котором изучалась диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера БА у детей. T. Inoue и соавт. [205] получили результаты аналогичные нашим – хорошая диагностическая информативность сывороточного периостина при БА у детей 6–16 лет (площадь под ROC-кривой AUC 0,70). Диагностическая информативность сывороточного периостина в исследовании T. Inoue и соавт. оказалась сопоставима с диагностической информативностью NO в выдыхаемом воздухе (AUC = 0,72) [205]. J.H. Cho и соавт. [281] продемонстрировали хорошую диагностическую информативность сывороточного периостина в качестве предиктора положительного теста с физической нагрузкой у детей с БА 6–15 лет – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,722 (95 % ДИ 0,575–0,840). Хорошую диагностическую информативность периостина в качестве биомаркера БА у взрослых пациентов зафиксировали три последовательно опубликованных мета-анализа 2019, 2020 и 2021 гг. – площадь под ROC-кривой AUC 0,87 (95 % ДИ 0,84–0,90), чувствительность – 0,68 (95 % ДИ 0,42–0,86), специфичность – 0,87 (95 % ДИ 0,76–0,93), AUC 0,82 (95 % ДИ, 0,79–0,85) и AUC 0,87 (95 % ДИ, 0,84–0,90) соответственно [104; 105; 347].

При сравнении сывороточного периостина у детей с разной степенью тяжести БА выявлены более высокие показатели при средней тяжести заболевания по сравнению с легкой, однако эти различия статистически не значимы – 6,0 (4,5; 8,1) и 5,4 (2,9; 7,3) нг/мл соответственно ( $p = 0,403$ ). В то же время N.R. El Basha и соавт. [158] продемонстрировали статистически значимое повышение уровня сывороточного периостина при средней тяжести БА по сравнению с легкой у детей 3–11 лет – 54,0 (49,5–57,0) и 47,4 (42,6–54,0) соответственно ( $p < 0,001$ ). Расхождения наших данных с данными N.R. El Basha и соавт. вероятно связаны с неполным соответствием сравниваемых групп – в нашем исследовании в группу детей с легкой степенью включены дети с интермиттирующим и персистирующим течением заболевания, а N.R. El Basha и соавт. в группу с легкой степенью тяжести заболевания включил детей с

персистирующим течением астмы. Также, N.R. El Basha и соавт. выявили статистически значимое повышение уровня сывороточного периостина при тяжелой БА по сравнению со среднетяжелой – 60,0 (510–357,0) и 54,0 (49,5–57,0) соответственно ( $p < 0,001$ ), однако мы не можем сопоставить эти данные, поскольку лишь 2 ребенка (2 %) в нашем исследовании имели тяжелое течение заболевания.

Одной из задач нашего исследования стало изучение ассоциации сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей – общим IgE и количеством эозинофилов крови. Взаимосвязь уровня сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Обнаружена умеренная положительная ассоциация сывороточного периостина с абсолютным и относительным количеством эозинофилов крови ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,007$  и  $r = 0,32$ ;  $p = 0,016$ ) и общим IgE ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ). Возможность использования периостина у взрослых пациентов в качестве маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей, характерного для Т2-эндотипа астмы, подтверждено целым рядом исследований, результаты которых обобщены в научном обзоре [262]. J.L. Simpson и соавт. [213] выявили статистически значимое повышение уровня периостина в сыворотке крови и мокроте у пациентов с эозинофильной БА по сравнению с неэозинофильной. G.Y. Nur и соавт. [290] продемонстрировали хорошую диагностическую информативность сывороточного периостина в качестве маркера эозинофильного эндотипа БА у взрослых пациентов – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,696 (95 % ДИ 0,56–0,82;  $p = 0,007$ ). Большинство исследований свидетельствуют о наличии ассоциации периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей и в детской популяции. Так, японский ученый T. Inoue и соавт. [205] получили схожие результаты при обследовании детей 6–16 лет с контролируемым течением БА – слабую положительную ассоциацию сывороточного периостина с абсолютным количеством эозинофилов крови ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,036$ ) и общим IgE ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,025$ ). Несколько меньшие

значения коэффициента Спирмена можно объяснить разной характеристикой обследованных групп. В нашем случае были обследованы дети 3-6 лет с контролируемым и неконтролируемым течением БА, Т. Inoue и соавт. обследовали детей 6–16 лет с контролируемым течением заболевания. J.H. Cho и соавт. [281] при обследовании 86 детей в возрасте 6–15 лет (56 детей с БА и 30 контрольной группы, диагноз БА верифицирован на основании диагностических критериев международного согласительного документа Global Strategy for Asthma Management and Prevention) продемонстрировали аналогичные нашим результаты – умеренную ассоциацию сывороточного периостина с количеством эозинофилов крови ( $r = 0,331$ ,  $p = 0,015$ ), общим IgE ( $r = 0,384$ ;  $p = 0,004$ ) и NO в выдыхаемом воздухе ( $r = 0,331$ ;  $p = 0,015$ ). Ассоциацию сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей продемонстрировали и другие ученые [285].

Эозинофильное воспаление дыхательных путей характерно для аллергического фенотипа БА, характеризующегося наличием IgE-опосредованной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам и наиболее часто встречающегося в детской популяции. В настоящем исследовании продемонстрировано повышение уровня сывороточного периостина у детей с аллергическим фенотипом БА, характеризующимся эозинофильным типом воспаления, 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 ( $p = 0,015$ ). Мы не обнаружили работ, в которых сравнивался уровень периостина у детей с аллергической и неаллергической БА, однако рядом авторов изучена связь периостина с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, характерной для аллергического фенотипа заболевания. Обнаружена слабая положительная ассоциация сывороточного периостина с уровнем sIgE к клещу *D. Pteronyssinus* у детей 6–16 лет с контролируемой БА ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,035$ ) [205], ассоциация уровня сывороточного периостина с полисенсibilизацией (ОШ 1,032; 95 % ДИ 1,006–1,059;  $p = 0,016$ ) и сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам (ОШ 1,020; 95 % ДИ 1,002–1,039;  $p = 0,026$ ) [285]. А. Patelis и соавт. [152] зафиксировали более

высокий уровень периостина в сыворотке крови у детей с БА, сенсibilизированных одновременно к ингаляционным и пищевым аллергенам, по сравнению с пациентами, сенсibilизированными только к ингаляционным аллергенам.

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 и 3,4 нг/мл соответственно ( $p = 0,001$ ). Для изучения ассоциации сывороточного периостина с частотой обострений БА проведен корреляционный и логистический регрессионный анализы. По результатам корреляционного анализа установлена сильная положительная связь уровня сывороточного периостина с частотой обострений ( $r_s = 0,710$ ;  $p < 0,001$ ). По данным логистического регрессионного анализа на частоту обострений влияют уровень сывороточного периостина ( $p < 0,0001$ ), а также количество эозинофилов крови и уровень общего IgE, причем наиболее выраженное влияние оказывает сывороточный периостин. 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  $\leq 6,7$  нг/мл, чувствительность 75 %, специфичность 95 %. Выявленная в ходе исследования отличная диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера нестабильного течения БА с частыми обострениями по данным ROC-анализа и продемонстрированная ассоциация сывороточного периостина с частотой обострений БА по данным корреляционного и логистического регрессионного анализов позволяют рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера БА, ассоциированного с частотой обострений заболевания. Опубликованные данные подтверждают наличие связи сывороточного периостина с частотой обострения БА как у взрослых, так и у

детей. Зафиксированы более высокие показатели периостина в сыворотке крови у взрослых пациентов, которые в течение года имели обострения, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов без обострений заболевания [144]. С.С. Масальский и соавт. [12] обнаружили более высокий уровень сывороточного периостина у детей, имеющих 3 и более обострений БА в течение года, по сравнению с детьми с меньшим числом обострений (5,55 и 3,26 нг/мл;  $p = 0,016$ ).

Нами обнаружено повышение уровня сывороточного периостина у детей с неконтролируемым течением БА по сравнению с аналогичным показателем у детей с контролируемым и/или частично-контролируемым течением заболевания – 5,4 (3,1; 6,4) нг/мл и 8,9 (5,2; 10,4) нг/мл ( $p = 0,006$ ). Мы не нашли работ, в которых сравнивался уровень сывороточного периостина при контролируемом и неконтролируемом течении БА у детей дошкольного возраста. Однако опубликованы научные статьи, в которых сообщается о более высоком уровне сывороточного периостина у детей 3–11 лет в период обострения БА по сравнению с аналогичным показателем вне обострения заболевания (60 и 48 нг/мл;  $p < 0,001$ ) [158]. Для изучения ассоциации сывороточного периостина с контролем симптомов БА проведен корреляционный и логистический регрессионный анализы. По данным корреляционного анализа зафиксирована умеренная обратная связь сывороточного периостина с уровнем контроля симптомов заболевания ( $r_s = -0,352$ ;  $p = 0,007$ ). В логистическую регрессионную модель кроме сывороточного периостина вошли сопутствующий АР, количество эозинофилов крови и сенсibilизация к клещу *D. Pteronyssinus*, причем наибольшее влияние на контроль симптомов БА оказывают сопутствующий АР ( $p = 0,022$ ) и количество эозинофилов крови ( $p = 0,043$ ). Мы нашли лишь одно исследование, в котором изучалась связь периостина с контролем симптомов астмы и эта связь не была обнаружена. Однако это исследование с очень маленькой выборкой – 15 взрослых пациентов со среднетяжелой БА [144].

Таким образом, в ходе настоящего исследования обнаружено повышение уровня периостина в сыворотке крови у детей с БА по сравнению с аналогичным показателем у здоровых сверстников ( $p < 0,001$ ). Установлена хорошая

диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера БА у детей 3–6 лет – площадь под ROC-кривой AUC 0,81 (95 % ДИ 0,72–0,89), чувствительность – 70 %; специфичность – 93 %. Зафиксировано повышение уровня сывороточного периостина у детей с аллергическим фенотипом БА по сравнению с аналогичным показателем у детей с неаллергическим фенотипом заболевания ( $p = 0,015$ ), а также положительная ассоциация сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления. 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 ( $p < 0,0001$ ), 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) 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 анализов позволяет рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера БА, ассоциированного с контролем симптомов БА у детей дошкольного возраста.

В ходе когортного исследования проведена оценка диагностической информативности сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора развития БА к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС. Рекуррентные эпизоды БОС широко распространены среди детей дошкольного возраста [154; 237]. По литературным данным распространенность рекуррентного БОС среди детей дошкольного возраста в Европейских странах – 12,35 %, в странах Латинской Америки – 19,27 % [188]. В большинстве случаев эпизоды БОС купируются к 6 годам жизни [93], однако после периода ремиссии могут

появиться вновь с последующим формированием в школьном возрасте БА [79]. В связи с этим, очень важно иметь предикторы развития БА у детей с рекуррентным БОС, что будет способствовать своевременной диагностике и профилактике заболевания.

По данным ROC-анализа установлена недостаточная диагностическая информативность сывороточного периостина в качестве биомаркера предиктора развития БА к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС – площадь под ROC-кривой AUC составила 0,60 (95 % ДИ 0,46–0,72). При анализе литературы обнаружено лишь одно когортное исследование, в котором изучался сывороточный периостин в качестве предиктора формирования БА. Н.М. Anderson и соавт. продемонстрировали повышение риска БА к 6 годам жизни при уровне сывороточного периостина более 150 нг/мл в первые 2 года жизни (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3–4,4) [258]. Однако в настоящем исследовании не выявлено ассоциации сывороточного периостина с риском развитием БА к 5-6 годам жизни у детей с рекуррентным БОС. Трудно сопоставить полученные нами данные с данными Н.М. Anderson и соавт., поскольку разная продолжительность наблюдения и разная характеристика участников исследования (дети с рекуррентным БОС и дети без рекуррентного БОС). Мы проанализировали 2 одномоментных исследования, в которых оценивался уровень сывороточного периостина у детей с рекуррентным БОС с положительным и отрицательным предиктивным индексом астмы (индекс API). J.A. Castro-Rodríguez и соавт. не обнаружили различий уровня сывороточного периостина у детей с рекуррентным БОС с положительным и отрицательным индексом предрасположенности к астме (Asthma Predictive Index – API) [284]. В. Koksal и соавт. при сравнении уровня сывороточного периостина у детей первых 4-х лет жизни с рекуррентным БОС с положительным и отрицательным индексом API и здоровых сверстников также не обнаружили статистически значимых различий [278]. Однако одномоментный дизайн этих исследований не позволяет делать выводы о предиктивной значимости сывороточного периостина. В 2021 г. опубликованы данные проспективного когортного исследования, целью которого стало изучение

диагностической ценности сывороточного периостина и других маркеров воспаления (белок UKL-40, остеоопонтин) в качестве предикторов развития БА к 7 годам жизни у дошкольников с рекуррентным БОС. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии диагностической ценности сывороточного периостина в качестве предиктора формирования БА у детей с рекуррентным БОС. Уровень сывороточного периостина в когорте детей у которых сформировалась и не сформировалась БА к концу исследования оказались сопоставимы. Предикторами развития БА у детей с рекуррентным БОС являются недоношенность (ОШ 1,97; 95 % ДИ 1,27–3,05), кесарево сечение (ОШ 1,92; 95 % ДИ 1,19–3,11), пренатальная экспозиция табачного дыма (ОШ 2,23; 95 % ДИ 1,46–3,40), мультитриггерный БОС (ОШ 3,15; 95 % ДИ 1,94–5,09), астма у родителей (ОШ 1,73; 95 % ДИ 1,14–2,61), продолжительность грудного вскармливания менее 12 месяцев (ОШ 1,76; 95 % ДИ 1,08–2,88), профилактический прием витамина Д менее 12 месяцев (ОШ 2,95; 95 % ДИ 1,55–5,60) [81].

Таким образом, изучение диагностической информативности сывороточного периостина в качестве предиктора развития БА у детей с рекуррентным БОС требует дополнительных исследований, и желательно с лонгитудинальным дизайном.

Для изучения предикторов развития БА проведен логистический регрессионный анализ, по результатам которого в логистическую модель вошли такие предикторы как наличие АР ( $p = 0,014$ ), отягощенный семейный аллергологический анамнез ( $p = 0,003$ ), эозинофилия – ( $p = 0,014$ ), сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides Pteronyssinus* ( $p = 0,047$ ). Процент конкордации для полученного уравнения – 73,6 %, 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). Наши данные согласуются с

результатами когортного исследования, в котором приняли участие 336 детей Великобритании – сенсibilизация к ингаляционным аллергенам у детей 3-х лет с БОС повышает риск развития БА к 8-11 годам жизни более чем в 3 раза (ОШ 3,3;  $p < 0,001$ ) [63]. Некоторые различия значений ОШ могут быть связаны с разными критериями диагностики БА (критерии международного согласительного документа *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* или положительные ответы родителей на опросник ISAAC). Результаты аналогичные нашим получили китайские ученые при проведении когортного исследования с участием детей раннего возраста с рекуррентным БОС (средний возраст –  $2,6 \pm 2,3$  лет) – наличие симптомов ринита и сенсibilизация к ингаляционным аллергенам повышает риск персистенции БОС в течение последующих 3,5 лет в 4,3 раза (ОШ 4,36; 95 % ДИ 1,56–12,14) [259]. По данным популяционного когортного исследования (*The Pollution and Asthma Risk: an Infant Study – PARIS*) распространенность симптомов БА к 6 годам жизни выше среди детей, которые в возрасте 2-х лет имели сенсibilизацию к ингаляционным аллергенам по сравнению с несенсibilизированными детьми ( $p < 0,001$ ) [115]. Связь между сенсibilизацией, наличием симптомов АР в раннем возрасте и риском развития БА обнаружена и другими авторами [59; 264]. Установлено, что отягощенный семейный аллергологический анамнез у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС повышает риск развития БА к 5-6 годам жизни почти в 4 раза (ОШ 3,81; 95 % ДИ 1,14–12,74). Наши выводы подтверждаются ранее опубликованными исследованиями. По данным когортного популяционного исследования с участием 636 итальянских детей (*The RESPIR longitudinal study*), факторами риска развития БА к 6 годам жизни является отягощенный семейный аллергологический анамнез – наличие БА у матери повышает риск развития БА у ребенка к 6 годам жизни более чем в 2 раза (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,2–4,1) [67]. В этом же исследовании установлено, что наряду с отягощенным аллергологическим анамнезом фактором риска развития БА к 6 годам является сенсibilизация к ингаляционным аллергенам (ОШ 3,3; 95 % ДИ 1,6–6,8). Влияние отягощенного семейного аллергологического анамнеза на риск развития БА в детском возрасте

подтверждается и другими исследователями [27]. Результаты исследования демонстрируют повышение риска развития БА к 5-6 годам жизни на 20 % у детей с рекуррентным БОС при наличии эозинофилии (ОШ 1,20; 95 % ДИ 1,07–3,80). По данным систематического обзора литературы 2017 г. эозинофилия крови  $\geq 470$  кл/мкл у детей с рекуррентным БОС является предиктором сохранения хрипов к 6 годам жизни (ОШ 3,48; 95 % ДИ 1,38–8,79;  $p = 0,008$ ) и предиктором развития БА к 13 годам жизни (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,07–4,7;  $p = 0,033$ ) [270]. Согласно исследованию Н.М. Anderson и соавт. [258], повышение числа эозинофилов крови более 300 кл/мкл и сенсбилизация к ингаляционным аллергенам в 3 раза увеличивают риск развития БА к 6 годам жизни (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,7–6,0 и ОШ 3,3; 95 % ДИ 1,7–6,3 соответственно).

Проведен сравнительный анализ полученной в ходе когортного исследования модели прогнозирования риска развития БА к 5-6 годам жизни у детей с рекуррентным БОС с ранее опубликованными моделями [29]. В 2000 г. J.A. Castro-Rodríguez и et al. [29] предложили для прогнозирования риска развития БА у детей с рекуррентным БОС индекс предрасположенности к астме (Asthma Predictive Index – API), включающий большие диагностические критерии (подтвержденный диагноз атопического дерматита, пищевая аллергия, чувствительность к аэроаллергенам) и малые диагностические критерии (аллергический ринит, чувствительность к пищевым аллергенам, эозинофилия, бронхообструктивный синдром на фоне вирусной инфекцией, отличной от риносинтициального вируса). Данная модель обладает средней диагностической информативностью по данным ROC-анализа – площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,70$  (чувствительность – 57 %, специфичность – 81 %, положительная прогностическая ценность – 26 %, негативная прогностическая ценность – 94 %). Klaassen, et al. [29] в 2015 г. опубликовали прогностическую модель с хорошей диагностической информативностью (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,86$ ), включающую положительный индекс предрасположенности к астме (Asthma Predictive Index – API) и экспрессию провоспалительных генов. Логит-модель Singer и et al. включает 5 предикторов – астма у родителей, атопический дерматит

у ребенка, повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе, свистящие хрипы, аллергический ринит (чувствительностью 75 %, специфичностью 62 %). Хорошей диагностической информативностью обладает модель Eysink и et al, включающая 3 предиктора – наличие в семье аллергии к пыльце, свистящие хрипы, наличие специфических IgE к аллергенам собаки, кошки или клещам домашней пыли (площадь под ROC-кривой  $AUC = 0,87$ ). Все перечисленные выше прогностические модели содержат аналогичные предикторы, однако их набор различен в каждой модели, что и влияет на ее диагностическую информативность. Предложенная нами модель, включающая отличный от других моделей набор из 4 предикторов (отягощенный семейный аллергологический анамнез, эозинофилия, аллергический ринит, сенсibilизация к клещам домашней пыли) обладает хорошей прогностической информативностью по данным ROC-анализа –  $AUC = 0,73$ , чувствительность – 76 %; специфичность – 90 %, а определение предикторов не требует дорогостоящих исследований.

## Резюме.

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. 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 ходе популяционного исследования установлено, что наряду с общепризнанными факторами риска АР и БА – отягощенным семейным аллергологическим анамнезом, мужским полом ребенка и недоношенностью, значимыми факторами риска являются пассивное курение (ОШ 1,83; 95 % ДИ 1,19–2,81;  $p = 0,040$ ) при АР, 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).

Гиподиагностика БА у детей дошкольного возраста связана с объективными причинами – вариабельной клинической картиной и ограничением исследования функции легких у детей этой возрастной группы. В этих условиях крайне необходимо иметь надежный диагностический биомаркер БА, который поможет установить наличие воспаления дыхательных путей, а его определение не требует активного участия ребенка. Выбор периостина в качестве нового биомаркера БА у детей дошкольного возраста обусловлен индукцией синтеза этого специфического белка цитокинами Т-2 типа иммунного воспаления (ИЛ-4 и ИЛ-13), характерного для аллергического фенотипа астмы, который, согласно результатов настоящего исследования, регистрируется у 78 % детей с БА в дошкольном возрасте.

В ходе настоящего исследования впервые проведено сравнение уровня периостина в сыворотке крови у детей 3-6 лет с БА и здоровых сверстников и установлено статистически значимое повышение этого белка у детей 3-6 лет с БА

по сравнению со здоровыми сверстниками. Установлена 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 %). Зафиксирована умеренная положительная ассоциация сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления – уровнем общего IgE ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ) и количеством эозинофилов крови ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,007$ ), что позволяет рассматривать сывороточный периостин в качестве биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА у детей дошкольного возраста. Выявлена ассоциация уровня 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 специфического белка как биомаркера нестабильного течения БА с частыми обострениями ( $AUC = 0,92$ ; 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.

Поиск клинических прогностических моделей и биомаркеров-предикторов формирования БА у детей с рекуррентным БОС является приоритетным направлением в диагностике астмы у детей раннего возраста. В ходе проспективного когортного исследования изучена диагностическая информативность сывороточного периостина как биомаркера предиктора развития БА к 5-6 годам жизни у детей 3-4 лет с рекуррентным БОС и обнаружена недостаточная информативность для использования в клинической практике ( $AUC = 0,602$ ; 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 ( $AUC = 0,73$ ; 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 31.

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

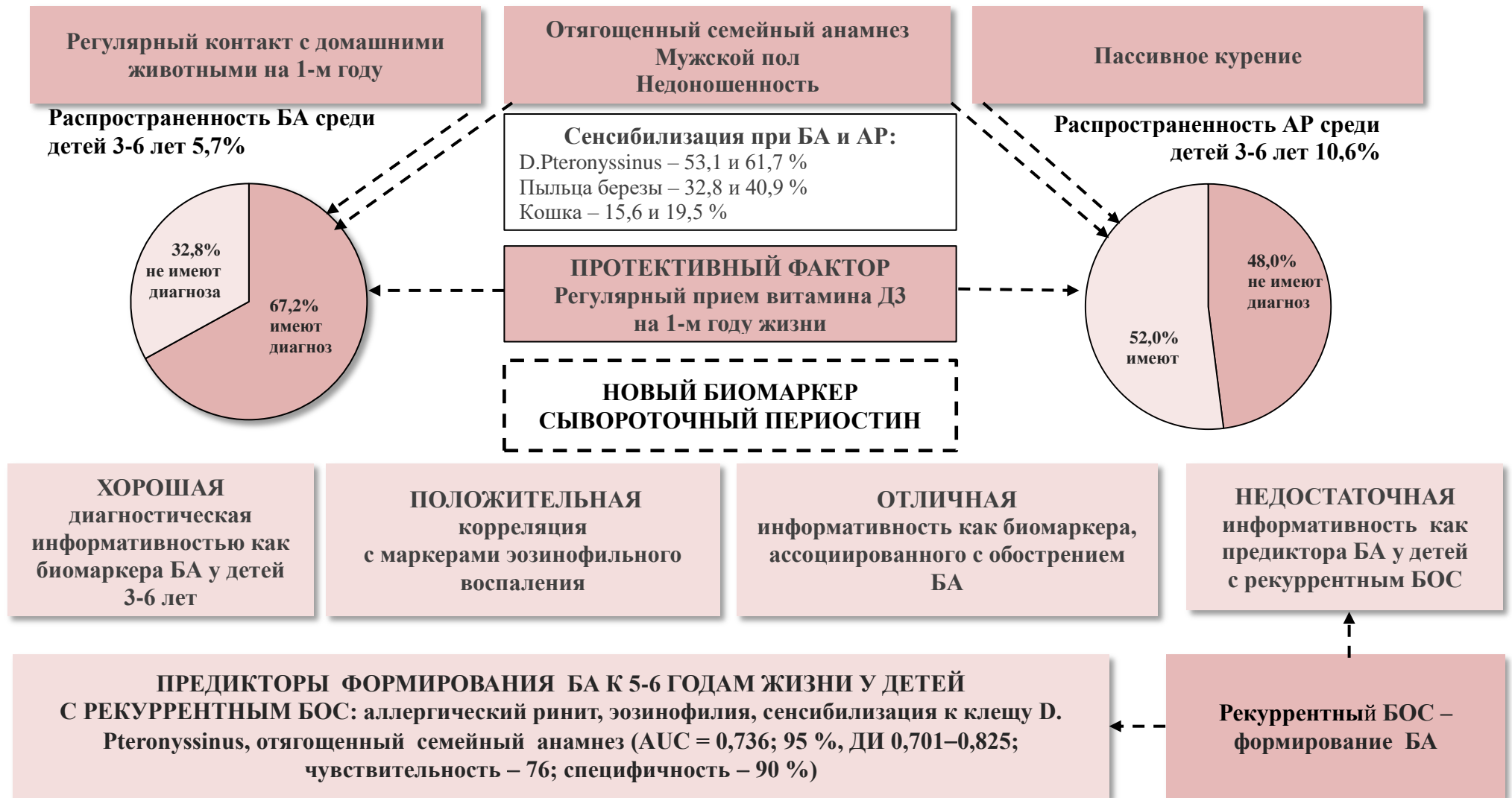


Рисунок 31 – Результаты исследования

## 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 ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – атопический дерматит.

АР – аллергический ринит.

АРК – аллергический риноконъюнктивит.

АПС – астмоподобные симптомы.

БА – бронхиальная астма.

БОС – бронхообструктивный синдром.

вАР – врачом-верифицированный аллергический ринит.

вБА – врачом-верифицированная бронхиальная астма.

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

ИЛ – интерлейкин.

ИЛ-4R – рецептор к интерлейкину-4.

ИРК – индивидуальная регистрационная карта.

ИФА – иммуноферментный анализ.

КГБУЗ – краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения.

КПТ – кожные прик-тесты.

ОАК – общий анализ крови.

ОРЗ – острое респираторное заболевание.

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду.

ОШ – отношение шансов.

ПСВ – пиковая скорость выдоха.

РФ – Российская Федерация.

ФВД – Функция внешнего дыхания.

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования.

ЧДД – частота сердечных сокращений.

ЧСС – частота сердечных сокращений.

API – Asthma Predictive Index (предиктивный индекс астмы).

Can f1 – мажорный аллерген собаки.

CTR – карбоксильный концевой домен.

FASI – домен фасцилина I.

EMI – аминотерминальный домен.

Fel d1 – мажорный аллерген кошки.

GA2LEN – Global Allergy and Asthma European Network (Глобальная сеть по Аллергии и Астме в Европе).

GINA – Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы).

Ig – иммуноглобулин.

IgE – иммуноглобулин класса E.

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Международное исследование астмы и аллергии у детей).

NO – оксид азота.

POSTN – ген периостина.

PhI p4 – мажорный аллерген тимофеевки.

sIgE – специфический IgETh2 Т-хелперы 2-го типа.

TGF- $\beta$  – Transforming growth factor beta (Трансформирующий фактор роста бета).

ДИ – доверительный интервал.

ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмник.

AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC-кривой.

GAN – Global Asthma Network, глобальная сеть по астме.

ПЦПР – Прогностическая ценность положительного результата

Прогностическая ценность отрицательного результата.

ПЦОР – Прогностическая ценность отрицательного результата.

(25-ОН)Д – 25-гидроксикальциферол.

ECRHS – the european community respiratory health survey (исследование Респираторного здоровья Европейского сообщества).

cut-off value – точка отсечения.

сАР – симптомы аллергического ринита.

сБА – симптомы бронхиальной астмы.

Me – медиана.

Q – квартиль.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергический ринит у детей : клинические рекомендации (пересмотр 2016 г.) / Союз педиатров России. – Москва, 2016. – 39 с.
2. Батожаргалова, Б.Ц. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) / Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий, М.А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – N 4. – С. 59–69.
3. Бронхиальная астма у детей : клинические рекомендации (пересмотр 2019 г.) / Союз педиатров России. – Москва, 2019. – 97 с.
4. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика : согласованные рекомендации экспертов / Н.А. Геппе, Н.А. Иванова, А.В. Камаев [и др.]. – Москва : МедКом-Про, 2019. – 77 с. – ISBN 978-5-9500978-4-3.
5. Глушко, Е.В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Глушко. – Ставрополь, 2009. – 22 с.
6. Григорьева, В.В. Распространенность аллергических заболеваний в Краснодарском крае / В.В. Григорьева, Р.А. Ханферян, Т.В. Сундатова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – N 3–4. – С. 23–27.
7. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (консенсус по результатам совета экспертов педиатрического респираторного общества) / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, О.В. Зайцева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, N 3. – С. 124–132. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-3-124-132.
8. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в г. Новосибирске / Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, А.В. Лиханов, Т.В. Карцева // Пульмонология. – 2003. – N 6. – С. 51–56.

9. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – N 4. – С. 37–48.

10. Камалтынова, Е.М. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.М. Камалтынова. – Томск, 2013. – 38 с.

11. Масальский, С.С. Диагностическая значимость уровней сывороточного периостина и витамина D при бронхиальной астме у детей школьного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Масальский. – Ставрополь, 2018. – 23 с.

12. Масальский, С.С. Комплексная оценка сывороточного периостина – нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой бронхиальной астме у детей / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, N 1–2. – С. 55–57.

13. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / рук. А.Г. Чучалин. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва, 2017. – 160 с. – ISBN 978-5-9909505-3-5.

14. Потапова, Н.Л. Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Н. Смоляков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, N 1. – С. 59–64. – DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-1-59-64.

15. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей / Н.В. Соболюк, В.П. Гапоненко, С.В. Бочанцев [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, N 5. – С. 452–456.

16. Проспективное когортное исследование частоты признаков аллергического ринита у детей г. Москвы в 3- и 4-летнем возрасте / А.И. Асманов, М.С. Тренева, А.Н. Пампура, Д.Б. Мунблит // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2016. – N 3. – С. 75–78.

17. Распространенность аллергического ринита у дошкольников Волгограда / Т.Л. Садчикова, Э.Б. Белан, А.А. Желтова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – N 3–2. – С. 30–31.

18. Распространенность астмоподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков / Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова, А.Ю. Томилова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, N 3. – С. 59–55.

19. Распространенность симптомов аллергических заболеваний у детей агинского бурятского автономного округа (по данным I фазы ISAAC) / Б.Ц. Батожаргалова, Т.В. Сабурова, Ц.Б. Цыренов, Г.И. Бишарова // Бюллетень Восточносибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – N 6. – С. 12–15.

20. Результаты многоцентрового исследования Родничок по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. – 2013. – Т. 91, N 1. – С. 62–67.

21. Рыбакова, О.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста / О.Г. Рыбакова, И.А. Федоров // Доктор.Ру. – 2019. – N 9. – С. 43–45.

22. Федорова, О.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза : дис. ... д-ра мед. наук / О.С. Федорова. – Томск, 2010. – 264 с.

23. A 10-year retrospective study of alternative aeroallergens sensitization spectrum in urban children with allergic rhinitis / L.F. Yang, L.M. Cai, M. Li [et al.] // Ther. Clin. Risk. Manag. – 2018. – Vol. 3, N 14. – P. 409–416.

24. A Meta-analysis of risk factors for asthma in Chinese children / S.J. Liu, T.T. Wang, S.Y. Cao [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 20, N 3. – P. 218–223.

25. A multicenter study of sensitization profiles in an allergic pediatric population in an area with high allergen exposure / A. Feliu, D. González-de-Olano, E. González [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 23, N 5. – P. 337–344.

26. A novel pathophysiologic link between upper and lower airways in patients with chronic rhinosinusitis: Association of sputum periostin levels with upper airway inflammation and olfactory function / Y. Kanemitsu, M. Suzuki, K. Fukumitsu [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2020. – Vol. 13, N 1. – P. 100094. – DOI 10.1016/j.waojou.2019.100094.
27. A Pediatric Asthma Risk Score (PARS) to Better Predict Asthma Development in Young Children / J.M.B. Myers, E. Schaubberger, H. He [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, N 5. – P. 1803–1810.
28. A prospective birth cohort study of different risk factors for development of allergic diseases in offspring of non-atopic parents / M.T. Lee, C.C. Wu, C.Y. Ou [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – P. 10858–10870.
29. A systematic review of predictive models for asthma development in children / G. Luo, F.L. Nkoy, B.L. Stone [et al.] // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* – 2015. – Vol. 15. – P. 99–116.
30. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma / S. Accordini, L. Calciano, A. Johannessen [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 47, N 4. – P. 1106–1117.
31. AbdelKader, A.M. Serum 25-hydroxyvitamin D status and wheezing in pre-school children, Kuwait / A.M. AbdelKader, M.F. Nassar // *East. Mediterr. Health J.* – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 197–204. – DOI 10.26719/emhj.18.031.
32. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Saulyte, C. Regueira, A. Montes-Martinez [et al.] // *PLoS Med.* – 2014. – Vol. 11, N 3. – P. 403–406.
33. Adherence to asthma treatment and their association with asthma control in children / S. Basharat, U. Jabeen, F. Zeeshan [et al.] // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 68, N 5. – P. 725–728.
34. Adult outcomes of being born late preterm or early term – What do we know? / E. Kajantie, S. Strang-Karlsson, K.A.I. Evensen, P. Haaramo // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 24, N 1. – P. 66–83. – DOI 10.1016/j.siny.2018.11.001.

35. Advances in asthma in 2017: mechanisms, biologics, and genetics / M.H. Grayson, S. Feldman, B.T. Prince [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 142. – P. 1423–1436.
36. Agache, I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment / I.O. Agache // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, N 3. – P. 249–256.
37. Age difference in pet sensitization by pet ownership / J.Y. Won, J.W. Kwon, S.N. Hong, W.H. Lee // *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* – 2020. – DOI 10.21053/ceo.2020.00675.
38. Age-dependent distribution of the atopic phenotype and allergen sensitization among asthmatic children in southern Taiwan / Y.T. Su, Y.N. Yang, Y.C. Li [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 206–211.
39. Age-related changes in serum periostin level in allergic and non-allergic children / H. Fujitani, S. Kasuga, T. Ishihara [et al.] // *Allergol. Int.* – 2019. – Vol. 68, N 2. – P. 285–286.
40. Akinbami, L.J. Changing Trends in Asthma Prevalence Among Children / L.J. Akinbami, A.E. Simon, L.M. Rossen // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 137, N 1. – P. 1–7. – DOI 10.1542/peds.2015-2354.
41. Allergen sensitization profiles in a population-based cohort of children hospitalized for asthma / A.F. Beck, B. Huang, C.M. Kerckmar [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, N 3. – P. 376–384.
42. Allergen variability and house dust mite sensitivity in pre-school children with allergic complaints / S. Yazıcı, S. Güneş, Ö. Kemer [et al.] // *Turk. J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 60, N 1. – P. 41–49.
43. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2 LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63. – P. 8–160.
44. Allergic rhinitis in preschool children and the clinical utility of FeNO / J. Yoon, Y.J. Choi, E. Lee [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 9, N 4. – P. 314–321.

45. Allergic rhinitis, rhino conjunctivitis, and eczema: prevalence and associated factors in children / S. Singh, B.B. Sharma, S. Salvi [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2018. – Vol. 12, N 2. – P. 547–556.

46. Allergic sensitization and clinical outcomes in urban children with asthma, 2013–2016 / S. Nagarajan, S. Ahmad, M. Quinn [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2018. – Vol. 39. – P. 281–288.

47. Allergic Sensitization Patterns Identified through Latent Class Analysis among NYC Asthmatic and non-Asthmatic Children Qixuan / P.D. Chen, Z. Xiaobo, L. Acosta [et al.] // *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* – 2016. – Vol. 116, N 3. – P. 212–218.

48. Allergy and Atopy from Infancy to Adulthood: Messages from the German Birth Cohort MAS / S. Lau, P.M. Matricardi, U. Wahn [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 122, N 1. – P. 25–32.

49. Allergy rhinitis: similarities and differences between children and adults / A. Izquierdo-Dominguez, I. Jauregui, A. Del Cuvillo [et al.] // *Rhinology.* – 2017. – Vol. 55, N 4. – P. 326–331.

50. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods / A. Önell, A. Whiteman, B. Nordlund [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 4. – P. 590–597.

51. Allergy-related disorders (ARDs) among Ethiopian primary school-aged children: Prevalence and associated risk factors / N. Mohamed, M. Wordofa, D. Abera [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, N 9. – P. e0204521. – DOI 10.1371/journal.pone.0204521.

52. Amphiregulin-producing pathogenic memory T helper 2 cells instruct eosinophils to secrete osteopontin and facilitate airway fibrosis / Y. Morimoto, K. Hirahara, M. Kiuchi [et al.] // *Immunity.* – 2018. – Vol. 49, N 1. – P. 134–150e6. – DOI 10.1016/j.immuni.2018.04.023.

53. Analysis of novel disease related genes in bronchial asthma / N. Yuyama, D.E. Davies, M. Akaiwa [et al.] // *Cytokine.* – 2002. – Vol. 19, N 6. – P. 287–296.

54. Are environmental risk factors for current wheeze in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three due to reverse causation? / R.J. Silverwood, C.E. Rutter, E.A. Mitchell [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2019. – Vol. 49. – P. 430–441.

55. Arif, A.A. Does longer duration of breastfeeding prevent childhood asthma in low-income families? / A.A. Arif, E.F. Racine // *J. Asthma*. – 2017. – Vol. 54, N 6. – P. 600–605. – DOI 10.1080/02770903.2016.1247167.

56. Association Between Quality of Life, Severity of Asthma, Sleep Disorders and Exercise Capacity in Children With Asthma: A Cross-Sectional Study / P.R. Furtado, A. Campos, C. Maciel [et al.] // *Braz. J. Phys Ther.* – 2019. – Vol. 23, N 1. – P. 12–18.

57. Association between vitamin D and urinary tract infection in children / A. Mahyar, P. Ayazi, S. Safari [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 61, N 3. – P. 90–94. – DOI 10.3345/kjp.2018.61.3.90.

58. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma / S.T. Yavuz, S. Bagci, A. Bolat, [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2020. – URL: <https://doi.org/10.1111/pai.13444> (дата обращения: 23.03.2021).

59. Associations between sensitization to perennial/seasonal allergens and childhood asthma / M. Kuzdak, J. Jerzynska, I. Stelmach [et al.] // *Allergol. Select.* – 2018. – Vol. 2, N 1. – P. 151–155. – DOI 10.5414/ALX01882E.

60. Associations of dog and cat ownership with wheezing and asthma in children: Pilot study of the Japan Environment and children's study / Y. Taniguchi, S. Yamazaki, T. Michikawa [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, N 5. – P. e0232604. – DOI 10.1371/journal.pone.0232604.

61. Associations of wheeze phenotypes in the first six years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid childhood / J. Henderson, R. Granell, J. Heron [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, N 11. – P. 974–980.

62. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma / Y.M. Cho,

S.H. Ryu, M.S. Choi [et al.] // *J. Asthma*. – 2014. – Vol. 51, N 4. – P. 373–379. – DOI 10.3109/02770903.2013.876648.

63. Asthma and Rhinitis Individual risk assessment tool for school-age asthma prediction in UK birth cohort / R. Wang, A. Simpson, A. Custovic [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2019. – Vol. 49. – P. 292–298.

64. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe / D. Jarvis, R. Newson, J. Lotvall [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 91–98.

65. Asthma predictive index and nitric oxide prognostic value in young children with recurrent wheezing / T. Mikeladze, L. Zhorzholiani, L. Saginadze [et al.] // *Georgian Med. News*. – 2018. – N 280–281. – P. 104–107.

66. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal / P.T. Branco, R.A.O. Nunes, M.C.M. Alvim-Ferraz [et al.] // *Rev. Port. Pneumol*. – 2016. – Vol. 22, N 3. – P. 146–150.

67. Asthma prevalence and risk factors in schoolchildren: The RESPIR longitudinal study / J. Alfonso, S. Pérez, R. Bou [et al.] // *Allergol. Immunopathol*. – 2020. – Vol. 48, N 3. – P. 223–231.

68. Asthma Prevalence in Portuguese Preschool Children: More Scientific Evidence... / M. Morais-Almeida, H. Pite, A.M. Pereira [et al.] // *Rev. Port. Pneumol*. – 2006. – Vol. 22, N 6. – P. 362–364.

69. Atopic allergy in Japanese subjects: studies primarily with radioallergosorbent test / T. Miyamoto, S.G. Johansson, K. Ito, Y. Horiuchi // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 1974. – Vol. 53. – P. 9–19.

70. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice / S. Sanchez-Garcia, A. Habernau, S. Mena-Quirce, S. Quirce // *Eur. Clin. Respir. J*. – 2017. – Vol. 4, N 1. – P. 66–83.

71. Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis / C.J. Lodge, D.J. Tan, M.X. Lau [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2015. – Vol. 104. – P. 38–53.

72. Breastfeeding and asthma outcomes at the age of 6 years. The generation r study / H.T. Den Dekker, A.M. Sonnenschein, V.W. van der Voort [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 486–492.

73. Breastfeeding and Timing of First Dietary Introduction in Relation to Childhood Asthma, Allergies, and Airway Diseases: A Cross-Sectional Study / C. Huang, W. Liu, J. Cai [et al.] // *J. Asthma.* – 2017. – Vol. 54, N 5. – P. 488–497.

74. Breastfeeding associated with higher lung function in African American youths with asthma / S. Oh, R. Du, A.M. Zeiger [et al.] // *J. Asthma.* – 2017. – Vol. 54, N 8. – P. 856–865.

75. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect / C.G. Victora, R. Bahl, A.J.D. Barros [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 475–490.

76. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: a longitudinal birth cohort study / M.B. Azad, L. Vehling, Z. Lu [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – P. 66–83.

77. Bronchial hyper-responsiveness in preterm-born subjects: A systematic review and meta-analysis / S. Kotecha, H. Clemm, T. Halvorsen, S.J. Kotecha // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 29, N 7. – P. 715–725.

78. Bronchoscopic exploratory research study of Biomarkers in Corticosteroid-Refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients / G. Jia, R.W. Erickson, D.F. Choy [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 647–654.

79. Burbank, A.J. Current and future management of the young child with early onset wheezing / A.J. Burbank, S.J. Szefler // *Curr. Opin. Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 17. – P. 146–152.

80. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review / A. Linneberg, K. Dam Petersen, J. Hahn-Pedersen [et al.] // *Clin. Mol. Allergy.* – 2016. – Vol. 14. – P. 12. – DOI 10.1186/s12948-016-0049-9.

81. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? / H. Guvenir, B.

Buyuktiriyaki, I. Kulhas Celik [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 32, N 1. – P. 77–85. – DOI 10.1111/pai.13329.

82. Changes in the prevalence and severity of recurrent wheezing in infants: the results of two surveys administered 7 years apart / J. Mallol, D. Sole, V. Aguirre [et al.] // *J. Asthma.* – 2018. – Vol. 55, N 11. – P. 1214–1222.

83. Changes in the Prevalence of Asthma and Related Risk Factors in Adolescents: Three Surveys Between 1994 and 2015 / J. Mallol, V. Aguirre, M. Mallol-Simmonds [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2019. – Vol. 47, N 4. – P. 313–321.

84. Changes in the Prevalence of Asthma and Respiratory Symptoms in Western Sweden Between 2008 and 2016 / E. Borna, B.I. Nwaru, A. Bjerg [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74, N 9. – P. 1703–1715.

85. Changing Prevalence of Current Asthma and Inhaled Corticosteroid Treatment in the UK: Population-Based Cohort 2006–2016 / C.I. Bloom, S. Saglani, J. Fearyet [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, N 4. – P. 1802130. – DOI 10.1183/13993003.02130-2018.

86. Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin E / M. Yasuda, N. Harada, S. Harada [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 72. – DOI 10.1186/s13223-018-0300-7.

87. Childhood asthma control in Japan: A nationwide, cross-sectional, web-based survey / K. Yoshida, M. Sasaki, Y. Adachi [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 36, N 1. – P. 16–21.

88. Clarke, C.W. The nature of asthma in Brisbane / C.W. Clarke, P.M. Aldons // *Clin. Allergy.* – 1979. – Vol. 9. – P. 147–152.

89. Clinical characteristics of patients with not well-controlled severe asthma in Japan: Analysis of the Keio Severe Asthma Research Program in Japanese population (KEIO-SARP) registry / T. Tanosaki, H. Kabata, M. Matsusaka [et al.] // *Allergol. Int.* – 2021. – Vol. 70, N 1. – P. 61–67. – DOI 10.1016/j.alit.2020.06.002.

90. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma / J.C. de Groot, H. Storm, M. Amelink [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2016. – Vol. 2, N 2. – P. 00100–2015. – DOI 10.1183/23120541.00100-2015.

91. Clinical relevance of IgE-mediated sensitization against the mould *Alternaria alternata* in children with asthma / S. Lehmann, A. Sprünken, N. Wagner [et al.] // *Ther. Adv. Respir.* – 2017. – Vol. 11, N 1. – P. 30–39.

92. Clinical significance of fractional exhaled nitric oxide combined with in vitro allergen test in identifying children at a high risk of asthma among those with recurrent wheezing / W.P. Hou, Y.J. Wang, L.H. Qiao, H.L. Shen // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 19, N 9. – P. 979–982.

93. Cohort profile: the Isle Of Wight Whole Population Birth Cohort (IOWBC) / S.H. Arshad, J.W. Holloway, W. Karmaus [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 47, N 4. – P. 1043–1044.

94. Collaborators GBDCRD, Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet. Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, N 9. – P. 691–706.

95. Comparison of clinically diagnosed asthma with parental assessment of children's asthma in a questionnaire / C.A. Hederos, M. Hasselgren, G. Hedlin, C.G. Bornehag // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2007. – Vol. 18, N 2. – P. 135–141.

96. Comparison of the Vitamin D Status of Children Younger and Older Than 2 Years in Tehran: Are Supplements Really Necessary? / M. Torkaman, H. Abolghasemi, S. Amirsalari [et al.] // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 14, N 2. – P. e34676. – DOI 10.5812/ijem.34676.

97. Confounding Patient Factors Affecting the Proper Interpretation of the Periostin Level as a Biomarker in Asthma Development / M.Y. Hachim, N.M. Elemam, R.K. Ramakrishnan [et al.] // *J. Asthma Allergy.* – 2020. – Vol. 13. – P. 23–37. – DOI 10.2147/JAA.S230892.

98. Correlation between serum vitamin D status and immunological changes in children affected by gastrointestinal food allergy / H. Guo, Y. Zheng, X. Cai [et al.] //

Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2018. – Vol. 46, N 1. – P. 39–44. – DOI 10.1016/j.aller.2017.03.005.

99. Croisant, S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease / S. Croisant // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 795. – P. 17–29.

100. Day-time variation of serum periostin in asthmatic adults treated with ICS/LABA and adults without asthma / R. Caswell-Smith, T. Cripps, T. Charles [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 13. – P. 8. – DOI 10.1186/s13223-017-0182-0.

101. D'Elia, C. Prevalence of recurrent wheezing during the first year of life in Setúbal District, Portugal / C. D'Elia, J. Mallol, D. Solé // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2019. – Vol. 47, N 2. – P. 122–127. – DOI 10.1016/j.aller.2018.04.006.

102. Determinants of Allergic Sensitization, Asthma and Lung Function: Results from a Cross-Sectional Study in Italian Schoolchildren / G. Drago, S. Ruggieri, G. Cuttitta [et al.] // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17, N 14. – P. 5087. – DOI 10.3390/ijerph17145087.

103. Diagnosis of allergic sensitization in patients with allergic rhinitis and asthma in a tropical environment / M. Sánchez-Borges, A. Capriles-Hulett, J. Torres [et al.] // *Rev. Alerg. Mex.* – 2019. – Vol. 66, N 1. – P. 44–54. – DOI 10.29262/ram.v66i1.570.

104. Diagnostic accuracy of periostin in predicting asthma: a systematic review and Meta-analysis / X. Jia, S. Li, T. Xu [et al.] // *J. Asthma.* – 2019. – Vol. 1–9. – P. 1–9. – DOI 10.1080/02770903.2019.

105. Diagnostic accuracy of periostin in predicting asthma: a systematic review and Meta-analysis / X. Jia, S. Li, T. Xu [et al.] // *J. Asthma.* – 2021. – Vol. 58, N 3. – P. 307–315. – DOI 10.1080/02770903.2019.1684518.

106. Diagnostic value of thymus and activation-regulated chemokine and of periostin in eosinophilic asthma: A prospective study / B. Yormaz, E. Menevse, N. Cetin [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2021. – Vol. 42, N 1. – P. e30-e39. – DOI 10.2500/aap.2021.42.200102.

107. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patient. – GINA, 2019. – URL: <https://ginasthma.org/severeasthma> (дата обращения: 15.01.2020).

108. Distinct Profile of Inflammatory and Remodelling Biomarkers in Sputum of Severe Asthmatic Patients With or Without Persistent Airway Obstruction / S. Cianchetti, C. Cardini, I. Puxeddu [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2019. – Vol. 12, N 11. – P. 100078. – DOI 10.1016/j.waojou.2019.100078.

109. Distribution characteristics of serum specific IgE for inhaled allergens in children with different airway allergic diseases / K. Zhu, X.L. Hou, H.J. Huang [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 19, N 11. – P. 1185–1190.

110. Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts / K.C. Lodrup Carlsen, S. Roll, K.H. Carlsen [et al.] // *Plos. One.* – 2012. – Vol. 7, N 8. – P. e43214. – DOI 10.1371/journal.pone.0043214.

111. Duration and exclusiveness of breastfeeding and school-age lung function and asthma / E.R. Van Meel, M. de Jong, N.J. Elbert [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – P. 21–26.

112. EAACI White Paper: on Research, Innovation and Quality Care / I. Agache, C.A. Akdis, T. Chivato [et al.]. – Zurich, 2018. – 166 p. – ISBN-13 978-3952481523.

113. Early Exposure to Cats, Dogs and Farm Animals and the Risk of Childhood Asthma and Allergy / V. Ojwang, B.I. Nwaru, H.M. Takkinen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31, N 3. – P. 265–272. – DOI 10.1111/pai.13186.

114. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children / Q. Deng, C. Lu, Y. Yu [et al.] // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 121. – P. 67–73.

115. Early polysensitization is associated with allergic multimorbidity in PARIS birth cohort infants / S. Gabet, J. Just, R. Couderc [et al.] // *Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, N 8. – P. 831–837.

116. Early Smoke Exposure Is Associated With Asthma and Lung Function Deficits in Adolescents / X. Dai, S.C. Dharmage, A.J. Lowe [et al.] // *J. Asthma*. – 2017. – Vol. 54, N 6. – P. 662–669.

117. Effect of allergen challenge on two novel biomarkers of airway inflammation, periostin and YKL-40, in atopic asthmatic patients / A. James, A. Gomes, K. Daham [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 189. – P. A4244.

118. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild/moderate asthma / B. Solanki, A. Prakash, H.S. Rehan, L.K. Gupta // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – Vol. 40, N 1. – P. 32–34.

119. EMI, a novel cysteine-rich domain of EMILINs and other extracellular proteins, interacts with the gC1q domains and participates in multimerization / R. Doliana, S. Bot, P. Bonaldo, A. Colombatti // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 484, N 2. – P. 164–168. – DOI 10.1016/S0014-5793(00)02140-2.

120. Emotional Distress and Quality of Life in Allergic Diseases / M. Jarosz, S. Syed, M. Blachut, K. Badura Brzoza // *Wiad. Lek.* – 2020. – Vol. 73, N 2. – P. 370–373.

121. Environmental Factors Associated With Allergy in Urban and Rural Children from the South African Food Allergy (SAFFA) Cohort / M.E. Levin, M. Botha, W. Basera [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, N 1. – P. 415–426.

122. Epidemiological investigation and analysis of allergic rhinitis among 6-12 years old children in Zaoyang City of Hubei Province / L. Gao, G. Li, Y. Xu [et al.] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2018. – Vol. 32, N 21. – P. 1641–1645. – DOI 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.21.009.

123. Epidemiology and risk factors for asthma / M.E. Kuruvilla, K. Vanijcharoenkarn, J.A. Shih, F.E. Lee // *Respir. Med.* – 2019. – Vol. 149. – P. 16–22. – DOI 10.1016/j.rmed.2019.01.014.

124. Epidemiology of Childhood Asthma in Mainland China (1988-2014): A Meta-Analysis / X. Guo, Z. Li, W. Ling [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2018. – Vol. 39, N 3. – P. 15–29.

125. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands / Y. Okada, H. Kumagai, Y. Morikawa [et al.] // *Allergol. Int.* – 2016. – Vol. 65, N 1. – P. 37–43.

126. Evaluation of the associations between childhood asthma and prenatal and perinatal factors / M. Kashanian, S.S. Mohtashami, M.H. Bemanian, S.A.J. Moosavi // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 137. – P. 290–294.

127. Evaluation serum levels of YKL-40, Periostin, and some inflammatory cytokines together with IL-37, a new anti-inflammatory cytokine, in patients with stable and exacerbated asthma / H. Yildiz, H.H. Alp, A. Sünnetçioğlu [et al.] // *Heart Lung.* – 2021. – Vol. 50, N 1. – P. 177–183. – DOI 10.1016/j.hrtlng.2020.04.017.

128. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age / C.I. Bloom, F. Nissen, I.J. Douglas [et al.] // *Thorax.* – 2018. – Vol. 73, N 4. – P. 313–320.

129. Exploring the Associations Between Parent-Reported Biological Indoor Environment and Airway-Related Symptoms and Allergic Diseases in Children / A. Weber, N. Fuchs, S. Kutzora [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2017. – Vol. 220, N 8. – P. 1333–1339.

130. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma / A.H. Wagener, S.B. de Nijs, R. Lutter [et al.] // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70, N 2. – P. 115–120.

131. Factors associated with Allergic Rhinitis in Colombian subpopulations aged 1 to 17 and 18 to 59 / A. Peñaranda, E. Garcia, A.M. Barragán [et al.] // *Rhinology.* – 2016. – Vol. 54, N 1. – P. 56–67.

132. Factors associated with asthma expression in adolescents / S.S.C. Fernandes, D. Sole, P. Camargos [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2018. – Vol. 44, N 1. – P. 12–17.

133. Fetal growth, obesity, and atopic disorders in adolescence: a retrospective birth cohort study / M.H. Lin, C.J. Hsieh, J.L. Caffrey [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 472–479.

134. Filaggrin and periostin expression is altered in eosinophilic esophagitis and normalized with treatment / E. Politi, A. Angelakopoulou, D. Grapsa [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2017. – Vol. 65, N 1. – P. 47–52.

135. GA<sup>2</sup>LEN EU : Program / Global Allergy and Asthma European Network of Excellence. – URL: <https://www.ga2len.net/euprogram.html> (дата обращения: 15.01.2020).

136. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis / eds. C.A. Akdis, P.W. Hellings, I. Agache. – Zurich, 2015. – 422 p. – ISBN 9789612852061.

137. Global strategy for Asthma management and prevention : update 2017. – Global initiative for Asthma, 2017. – URL: <https://ginasthma.org/2017-gina> (дата обращения: 15.01.2020).

138. Global strategy for asthma management and prevention : update 2019. – Global Initiative for Asthma, 2019. – URL: <https://ginasthma.org/reports/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> (дата обращения: 15.01.2020).

139. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, N 9. – P. 691–706.

140. Grandmaternal Smoking Increases Asthma Risk in Grandchildren: A Nationwide Swedish Cohort / C.J. Lodge, L. Brabäck, A.J. Lowe [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2018. – Vol. 48, N 2. – P. 167–174.

141. Ha, J. Ten-Year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008–2017 / J. Ha, S.W. Lee, D.K. Yon // *Clin. Exp. Pediatr.* – 2020. – Vol. 63, N 7. – P. 278–283. – DOI 10.3345/cep.2019.01291.

142. Haktanir Abul, M. Severe asthma in children: Evaluation and management / M. Haktanir Abul, W. Phipatanakul // *Allergol. Int.* – 2019. – Vol. 68, N 2. – P. 150–157.

143. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany / S. Heck, S. Al-Shobash, D. Rapp [et al.] // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 28. – DOI 10.1038/s41533-017-0026-x.

144. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics / N. Scichilone, C. Crimi, A. Benfante [et al.] // *Asthma Res. Pract.* – 2016. – Vol. 4, N 2. – P. 1–7.

145. Home environment and diseases in early life are associated with allergic rhinitis / X. Kang, H. Tu, T. Tian [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 118. – P. 47–52. – DOI 10.1016/j.ijporl.2018.12.015.

146. Home Environmental and Lifestyle Factors Associated With Asthma, Rhinitis and Wheeze in Children in Beijing, China / S. Huang, E. Garshick, L.B. Weschler [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2020. – Vol. 256. – P. 66–83.

147. Hoshino, M. Association of airway wall thickness with serum periostin in steroid-naive asthma / M. Hoshino, J. Ohtawa, K. Akitsu // *Allergy Asthma Proc.* – 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 225–230.

148. How Accurate Are the ISAAC Questions for Diagnosis of Allergic Rhinitis in Korean Children? / D.H. Kim, D.H. Lim, M. Samra [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2018. – Vol. 15, N 7. – P. 1527. – DOI 10.3390/ijerph15071527.

149. Huber, O. Algal-CAMs: isoforms of a cell adhesion molecule in embryos of the alga *Volvox* with homology to *Drosophila* fasciclin / O. Huber, M. Sumper // *I. EMBO J.* – 1994. – Vol. 13, N 18. – P. 4212–4222.

150. Husam, A. Severe asthma in children-a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019 / A. Husam, T. Steve // *Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – Vol. 54, N 6. – P. 778–787.

151. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta / K. Horiuchi, N. Amizuka, S. Takeshita [et al.] // *J.*

Bone Miner. Res. – 1999. – Vol. 14, N 7. – P. 1239–1249. – DOI 10.1359/jbmr.1999.14.7.1239.

152. IgE sensitization to food allergen and airborne allergens in relation to biomarkers of type 2 inflammation in asthma / A. Patelis, K. Alving, R. Middelveld [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2018. – Vol. 48, N 9. – P. 1147–1154.

153. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells / K. Chibana, J.B. Trudeau, A.T. Mustovich [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38, N 6. – P. 936–946. – DOI 10.1111/j.1365-2222.2008.02969.x.

154. Incidence and characteristics of early childhood wheezing, Dhaka, Bangladesh / F.S. Dawood, A.M. Fry, D. Goswami [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2016. – Vol. 51, N 6. – P. 588–595.

155. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children / L. Henriksen, S. Simonsen, A. Haerskjold [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 136. – P. 360–366.

156. Increase in Asthma Prevalence Among Young Children in France / M.C. Delmas, N. Guignon, B. Leynaert [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2017. – Vol. 34, N 5. – P. 525–534.

157. Increase in blood eosinophils during follow-up is associated with lung function decline in adult asthma / S. Graff, S. Demarche, M. Henket [et al.] // Respir. Med. – 2019. – Vol. 152. – P. 60–66. – DOI 10.1016/j.rmed.2019.04.020.

158. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation / N.R. El Basha, H.M. Osman, A.A. Abdelaal [et al.] // J. Investig. Med. – 2018. – Vol. 66, N 8. – P. 1102–1108.

159. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany / E. von Mutius, S.K. Weiland, C. Fritzsche [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 862–866.

160. Indicators of Poorly Controlled Asthma and Health-Related Quality of Life Among School-Age Children in the United States / P.W. Sullivan, V. Ghushchyan,

P. Navaratnam [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2017. – Vol. 38, N 6. – P. 431–439. – DOI 10.2500/aap.2017.38.4084.

161. Integrating longitudinal information on pulmonary function and inflammation using asthma phenotypes / T. Nagasaki, H. Matsumoto, Y. Kanemitsu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 1474–1477. – DOI 10.1016/j.jaci.2013.12.1084.

162. Is preterm birth associated with asthma among children from birth to 17 years old? -A study based on 2011–2012 US National Survey of Children's Health / J. Zhang, C. Ma, A. Yang [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 44, N 1. – P. 151. – DOI 10.1186/s13052-018-0583-9.

163. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis / M. Fröhlich, M. Pinart, T. Keller [et al.] // *Clin. Transl. Allergy.* – 2017. – Vol. 7. – P. 44.

164. Izuohara, K. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies / K. Izuohara, K. Arima, S. Yasunaga // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* – 2002. – Vol. 1, N 3. – P. 263–269.

165. Jacob, L. Comorbid disorders associated with asthma in children in Germany – National analysis of pediatric primary care data / L. Jacob, T. Keil, K. Kostev // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, N 8. – P. 861–866.

166. James, A. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children / A. James, G. Hedlin // *Curr. Treat. Options Allergy.* – 2016. – Vol. 3, N 4. – P. 439–452.

167. Jat, K.R. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies / K.R. Jat, A. Khairwa // *Lung India.* – 2017. – Vol. 34, N 4. – P. 355–363. – DOI 10.4103/0970-2113.209227.

168. Jelding-Dannemand, E. Breastfeeding Does Not Protect Against Allergic Sensitization in Early Childhood and Allergy-Associated Disease at Age 7 Years / E. Jelding-Dannemand, A.M. Malby Schoos, H. Bisgaard // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, N 5. – P. 1302–1308.

169. Johansson, M.W.  $\alpha(M)\beta(2)$  integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin / M.W. Johansson, D.S. Annis, D.F. Mosher // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 48, N 4. – P. 503–510. – DOI 10.1165/rcmb.2012-0150OC.

170. Kii, I. Periostin promotes secretion of fibronectin from the endoplasmic reticulum / I. Kii, T. Nishiyama, A. Kudo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 470, N 4. – P. 888–893.

171. Kim, S.K. Health-related Quality of Life by Allergy Symptoms in Elementary School Students / S.K. Kim, M.W. Jo, S.H. Kim // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2018. – Vol. 16, N 1. – P. 93. – DOI 10.1186/s12955-018-0922-y.

172. Kudo, A. Periostin in fibrillogenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell / A. Kudo // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2011. – Vol. 68, N 19. – P. 3201–3207.

173. Kudo, A. Introductory review: periostin – gene and protein structure / A. Kudo // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2017. – Vol. 74, N 23. – P. 4259–4268.

174. Kupaev, V.I. Association between vitamin D deficiency and risk of uncontrolled asthma development / V.I. Kupaev, M.S. Nurdina. // *Eur. Res. J.* – 2018. – Vol. 52. – P. A4003. – DOI 10.1183/13993003.congress-2018.PA4003.

175. Laffont, S. Sex Differences in Asthma: A Key Role of Androgen-Signaling in Group 2 Innate Lymphoid Cells / S. Laffont, E. Blanquart, J.C. Guéry // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 31, N 8. – P. 1069.

176. Lebrikizumab treatment in adults with asthma / J. Corren, R.F. Lemanske, N.A. Hanania [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, N 12. – P. 1088–1098. – DOI 10.1056/NEJMoa1106469.

177. Lifetime secondhand smoke exposure and childhood and adolescent asthma: findings from the PIAMA cohort / E.B. Milanzi, B. Brunekreef, G.H. Koppelman [et al.] // *Environmental. Health.* – 2017. – Vol. 16. – P. 14.

178. Lin, H. Sensitization Rates for Various Allergens in Children with Allergic Rhinitis in Qingdao, China / H. Lin, R. Lin, N. Li // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2015. – Vol. 12, N 9. – P. 10984–10994. – DOI 10.3390/ijerph120910984.

179. Longitudinal variation of serum periostin levels in adults with stable asthma / R. Semprini, R. Caswell-Smith, J. Fingleton [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139, N 5. – P. 1687–1688e9. – DOI 10.1016/j.jaci.2016.11.041.

180. Long-term Breastfeeding in the Prevention of Allergic Rhinitis: Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids Study) / D.H. Han, J.M. Shin, S. An [et al.] // *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 12, N 3. – P. 301–307. – DOI 10.21053/ceo.2018.01781.

181. Looking for airways periostin in severe asthma: could be useful for clustering type 2 endotype? / G.E. Carpagnano, G. Scioscia, D. Lacedonia [et al.] // *Chest.* – 2018. – Vol. 154, N 5. – P. 1083–1090.

182. Mansur, A.H. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function / A.H. Mansur, S. Srivastava, A. Sahal // *Respir. Med.* – 2018. – Vol. 143. – P. 31–38. – DOI 10.1016/j.rmed.2018.08.005.

183. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis – a MeDALL Project // J.D. Thacher, U. Gehring, O. Gruzieva [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2018. – Vol. 126, N 4. – P. 047005. – DOI 10.1289/EHP2738.

184. Maternal vitamin D and E intakes in pregnancy and asthma to age 15 years: A cohort study / G. Devereux, L. Craig, A. Seaton, S. Turner // *Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – Vol. 54, N 1. – P. 11–19. – DOI 10.1002/ppul.24184.

185. Maternal vitamin D intake during pregnancy and risk of asthma and wheeze in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies / D. Shi, D. Wang, Y. Meng [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34, N 4. – P. 653–659. – DOI 10.1080/14767058.2019.1611771.

186. Measures of gene expression in sputum cells can identify T2-high and T2-low subtypes of asthma / M.C. Peters, Z.K. Mekonnen, S. Yuan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, N 4. – P. 388–394.

187. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells / K. Makita, Y. Mikami, H. Matsuzaki [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 175, N 1–2. – P. 26–35.
188. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants / I. Alvarez-Alvarez, H. Niu, F. Guillen-Grima, I. Aguinaga-Ontoso // *Allergol. Immunopathol.* – 2018. – Vol. 46, N 3. – P. 210–217.
189. Miliku, K. Azad Breastfeeding and the Developmental Origins of Asthma: Current Evidence, Possible Mechanisms, and Future Research Priorities / B. Meghan // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, N 8. – P. 995.
190. Mirabelli, M.C. Comorbidities of asthma in U.S. children / M.C. Mirabelli, J. Hsu, W.A. Gower // *Respir. Med.* – 2016. – Vol. 116. – P. 34–40.
191. Mitchell, E. International trends in hospital admission rates for asthma / E. Mitchell // *Arch. Dis. Child.* – 1985. – Vol. 60. – P. 376–378.
192. Mogensen, I. Systemic and breath biomarkers for asthma: an update / I. Mogensen, A. James, A. Malinovschi // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 71–79.
193. Nitric Oxide and Biological Mediators in Pediatric Chronic Rhinosinusitis and Asthma / V.A. Ferraro, S. Zanconato, E. Baraldi [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N 11. – P. 1783.
194. No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases / Y. Inoue, K. Izuhara, S. Ohta [et al.] // *Allergol. Int.* – 2015. – Vol. 64, N 3. – P. 289–290.
195. O'Dwyer, D.N. Role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling / D.N. O'Dwyer, B.B. Moore // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2017. – Vol. 74, N 23. – P. 4305–4314.
196. Oddy, W.H. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease / W.H. Oddy // *Ann. Nutr. Metab.* – 2017. – Vol. 70. – P. 26–36.
197. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I / S. Takeshita, R. Kikuno, K. Tezuka, E. Amann // *Biochem. J.* – 1993. – Vol. 294, N 1. – P. 271–278.

198. Osteopontin and periostin associate with a 20-year decline of pulmonary function in asthmatics / Y. Kanemitsu, I. Ito, A. Niimi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 190, N 4. – P. 472–474.

199. Paediatric asthma prevalence: The first national population-based survey in Iran / M.R. Fazlollahi, M. Najmi, M. Fallahnezhad [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2019. – Vol. 13, N 1. – P. 14–22. – DOI 10.1111/crj.12975.

200. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / G. Roberts, M. Xatzipsalti, L.M. Borrego [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1102–1116.

201. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma / M. Harju<sup>1</sup>, L. Keski-Nisula, L. Georgiadis, S. Heinonen // *BMC Public Health.* – 2016. – Vol. 16. – P. 428.

202. Pattern of uncontrolled allergic rhinitis in a hospital setting of Kinshasa, Democratic Republic of Congo / P.K. Kakobo, H.K. Kalala, M.M. Tshibola [et al.] // *Immun. Inflamm. Dis.* – 2019. – Vol. 7, N 4. – P. 286–291.

203. Perceived Food Hypersensitivity Relatesto Poor Asthma Controland Qualityof Lifein Young Non-Atopic Asthmatics / J. Johnson, M.P. Borres, L. Nordval [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 4. – P. e0124675. – DOI 10.1371/journal.pone.0124675.

204. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases / P. Nejman-Gryz, K. Górska, M. Paplińska-Goryca [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, N 11. – P. 3667. – DOI 10.3390/jcm9113667.

205. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma / T. Inoue, K. Akashi, M. Watanabe [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, N 5. – P. 521–526.

206. Periostin concentration in exhaled breath condensate in children with mild asthma / P. Nejman-Gryz, K. Gorska, K. Krenke [et al.] // *J. Asthma.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1–9.

207. Periostin concentration in exhaled breath condensate in children with mild asthma / P. Nejman-Gryz, K. Górska, K. Krenke [et al.] // *J. Asthma*. – 2021. – Vol. 58, N 1. – P. 60–68. – DOI 10.1080/02770903.2019.1659312.

208. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses / C. Blanchard, M.K. Mingler, M. McBride [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2008. – Vol. 1, N 4. – P. 289–296.

209. Periostin in allergic inflammation / K. Izuhara, K. Arima, S. Ohta [et al.] // *Allergol. Int.* – 2014. – Vol. 63, N 2. – P. 143–151.

210. Periostin in exhaled breath condensate and in serum of asthmatic patients: relationship to upper and lower airway disease / A. Wardzynska, J.S. Makowska, M. Pawelczyk [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 9, N 2. – P. 126–132.

211. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients / G. Jia, R.W. Erickson, D.F. Choy [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, N 3. – P. 647–654e10. – DOI 10.1016/j.jaci.2012.06.025.

212. Periostin is required for maximal airways inflammation and hyperresponsiveness in mice / J.K. Bentley, Q. Chen, J.Y. Hong [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, N 6. – P. 1433–1442.

213. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma / J.L. Simpson, I.A. Yang, J.W. Upham [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 67–79.

214. Periostin levels in children without respiratory disease / P. O'Connell, B. Gaston, T. Bonfield [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – Vol. 54, N 2. – P. 200–204.

215. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines / M. Masuoka, H. Shiraishi, S. Ohta [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, N 7. – P. 2590–2600.

216. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha (V) beta (3) and alpha (V) beta (5) integrins and promotes cell motility / L. Gillan, D. Matei, D.A. Fishman [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62, N 18. – P. 5358–5364.

217. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children / A. Licari, I. Brambilla, L. Sacchi [et al.] // *Respir. Med.* – 2019. – Vol. 151. – P. 118–120.

218. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals / G. Takayama, K. Arima, T. Kanaji [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, N 1. – P. 98–104.

219. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases / K. Izuhara, S. Nunomura, Y. Nanri [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74, N 11. – P. 2116–2128. – DOI 10.1111/all.13814.

220. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? / J.K. Burgess, M.R. Jonker, M. Berg [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57, N 2. – P. 2001286. – DOI 10.1183/13993003.01286-2020.

221. Pet keeping in childhood and asthma and allergy among children in Tianjin area, China / S. Luo, Y. Sun, J. Hou [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, N 5. – P. e0197274. – DOI 10.1371/journal.pone.0197274.

222. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels / M. Matsusaka, H. Kabata, K. Fukunaga [et al.] // *Allergol. Int.* – 2015. – Vol. 64, N 2. – P. 175–180.

223. Predictors of Asthma Following Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis in Early Childhood / L. Susan, D. Pharm, T. Hartert [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, N 12. – P. 1382–1392.

224. Prenatal and neonatal factors involved in the development of childhood allergic diseases in Guangzhou primary and middle school students / B. Yu1, L. Dai1, J. Chen [et al.] // *BMC Pediatrics.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 479. – DOI 10.1186/s12887-019-1865-0.

225. Prenatal fine particulate exposure and early childhood asthma: effect of maternal stress and fetal gender / A. Lee, H.H. Leon Hsu, Y.H. Mathilda Chiu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, N 5. – P. 1880–1886. – DOI 10.1016/j.jaci.2017.07.017.

226. Preterm Birth Is Associated With Higher Prevalence of Wheeze and Asthma in a Selected Population of Japanese Children Aged Three Years / N. Takata, K. Tanaka, C. Nagata [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2019. – Vol. 47, N 5. – P. 425–430.

227. Preterm Birth, Infant Weight Gain, and Childhood Asthma Risk: A Meta-Analysis of 147,000 European Children / A.M.M. Sonnenschein-van der Voort, L.R. Arends, J.C. de Jongste [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 1317–1329.

228. Prevalence and allergen of allergic rhinitis in Korean children / D.H. Kim, Y.S. Park, H.J. Jang [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2016. – Vol. 30, N 3. – P. 72–78.

229. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing / Y.M. Zhang, J. Zhang, S.L. Liu [et al.] // *Laryngoscope.* – 2013. – Vol. 123, N 1. – P. 28–35.

230. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators Collaborators Expand // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, N 6. – P. 585–596. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.

231. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study / M. Morais-Almeda, N. Santos, A.M. Pereira [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68, N 10. – P. 1278–1288.

232. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children / H.Y. Kim, E.B. Kwon, J.H. Baek [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 56, N 8. – P. 338–342.

233. Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children / K. Broms, D. Norback, M. Eriksson [et al.] // *BMC Public Health.* – 2013. – Vol. 13. – P. 764.

234. Prevalence and risk factors for asthma among children aged 0–14 years in Hangzhou: a cross-sectional survey / D. Xu, Y. Wang, Z. Chen [et al.] // *Respir. Res.* – 2016. – Vol. 17, N 1. – P. 122.

235. Prevalence and risk factors for atopic disease in a population of preschool children in Rome: Challenges to early intervention / L. Indinnimeo, D. Porta, F. Forastiere [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 29, N 2. – P. 308–319. – DOI 10.1177/0394632016635656.

236. Prevalence and risk factors for wheezing and allergic diseases in preschool children: a perspective from the Mediterranean coast of Turkey / E. Bolat, T. Arikoğlu, M.A. Sunqur [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 45, N 4. – P. 362–368.

237. Prevalence and risk factors for wheezing in infants in the region of Pamplona, Spain / I. Alvarez-Alvarez, H. Niu, I. Aguinaga-Ontoso, F. Guillen-Grima // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* – 2016. – Vol. 44, N 5. – P. 415–421. – DOI 10.1016/j.aller.2015.08.002.

238. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis in children in Bangkok area / S. Chinratanapisit, N. Suratannon, P. Pacharn [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 37, N 4. – P. 232–239.

239. Prevalence and risk factors of allergic rhinitis: a Meta-analysis / S.J. Hu, P. Wei, W. Kou [et al.] // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 31, N 19. – P. 1485–1491.

240. Prevalence and Severity of Asthma among Indian School Children Aged: Between 6 and 14 Years: Associations with Parental Smoking and Traffic Pollution / S. Singh, B.B. Sharma S.K. Sharma [et al.] // *J. Asthma.* – 2016. – Vol. 53, N 3. – P. 238–244.

241. Prevalence and severity of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children from the Bangkok area: The Global Asthma Network (GAN). Phase I Sasawan / S. Chinratanapisit, N. Suratannon, P. Pacharn [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 37, N 4. – P. 226–231. – DOI 10.12932/AP-120618-0336.

242. Prevalence of allergic rhinitis among elementary and middle school students in Changsha city and its impact on quality of life / Y. Song, M. Wang, J. Xie [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2015. – Vol. 129, N 11. – P. 1108–1114. – DOI 10.1017/S0022215115002492.

243. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Wuhan of China / W.J. Kong, J.J. Chen, Z.Y. Zheng [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39, N 6. – P. 869–874.

244. Prevalence of Asthma and Its Symptoms in Schoolchildren From Cuernavaca, Morelos, Mexico / E. Mancilla-Hernández, V. Evaristo, M. González-Solórzano [et al.] // *Rev. Alerg. Mex.* – 2016. – Vol. 63, N 4. – P. 351–357.

245. Prevalence of asthma in Finnish young men / T. Haahtela, H. Lindholm, F. Bjorksten [et al.] // *BMJ*. – 1990. – Vol. 301, N 6746. – P. 266–268. – DOI 10.1136/bmj.301.6746.266.

246. Prevalence of childhood asthma among 3-6 years old children, Udupi Taluk, Karnataka, India / A.S. Dhakar, R. Kamath, S. Pattanshetty [et al.] // *Global Journal of Medicine and Public Health Home*. – 2015. – Vol. 4, N 6. – P. 73–75.

247. Prevalence of IgE sensitization in Danish children with suspected asthma / B. Hoffmann-Petersen, A. Host, K.T. Larsen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 24, N 8. – P. 727–733.

248. Prevalence of Pediatric Asthma in the Rural Areas of China: A Meta Analysis / L.X. Li, S.Z. Lin, R.P. Zhang, S.W. Chen // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2020. – Vol. 22, N 4. – P. 380–386.

249. Prospective Cohort Study of Breastfeeding and the Risk of Childhood Asthma / A.K. Lossius, M.C. Magnus, J. Lunde, K. Stordal // *J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 195. – P. 182–189.

250. Prospective, Single-Arm, Longitudinal Study of Biomarkers in Real-World Patients with Severe Asthma / R. Buhl, S. Korn, A. Menzies-Gow [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, N 8. – P. 2630–2639.e6. – DOI 10.1016/j.jaip.2020.03.038.

251. Ramratnam, S.K. Severe Asthma in Children / S.K. Ramratnam, L.B. Bacharier, T.W. Guilbert // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5, N 4. – P. 889–898.

252. Recurrent wheeze and its relationship with lung function and airway inflammation in preschool children: a cross-sectional study in South Korea / J.E. Soh,

K. Kim, J. Kwon [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, N 10. – P. e018010. – DOI 10.1136/bmjopen-2017-018010.

253. Regional Difference of Causative Pollen in Children with Allergic Rhinitis / M. Sung, S.W. Kim, J.H. Kim, D.H. Lim // *J. Korean Med. Sci.* – 2017. – Vol. 32. – P. 926–932.

254. Relationship between birth weight or fetal growth rate and postnatal allergy: A systematic review / A.L. Wooldridge, M. McMillan, M. Kaur [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 144, N 6. – P. 1703–1713.

255. Relationship Between Sleep Quality and Rhinitis in Children: Role of Medical Treatment With Isotonic and Hypertonic Salines / M. Marcuccio, M. Di Bari, F. Precenzano [et al.] // *Minerva Pediatr.* – 2019. – DOI 10.23736/S0026-4946.19.05563-4.

256. Relationship between sputum periostin level and inflammatory asthma phenotypes in Egyptian patients / M.M. Refaat, E. El Sayed, W. Abd El-Fattah [et al.] // *Sayed. J. Asthma*. – 2020. – URL: <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1786111> (дата обращения: 23.03.2021).

257. Relationship of secretion pattern and MPB70 homology with osteoblast-specific factor 2 to osteitis following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination / J.C. Ulstrup, S. Jeansson, H.G. Wiker, M. Harboe // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 6, N 2. – P. 672–675.

258. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development / H.M. Anderson, R.F.J. Lemanske, J.R. Arron [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139, N 3. – P. 790–796.

259. Research Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study / J. Guo, W. Zhu, H. Wang<sup>1</sup> [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 15. – P. 38.

260. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32-35 weeks / J. Morata-Alba, M.T. Romero-Rubio, S. Castillo-Corullón, A. Escribano-Montaner // *Eur. J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 178, N 1. – P. 973–982.

261. Results of an inner-city school-based asthma and allergy screening pilot study: a combined approach using written questionnaires and step testing / R. Gruchalla, V. Gan, L. Roy [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2003. – Vol. 90, N 5. – P. 491–499.

262. Review Nitric Oxide and Biological Mediators in Pediatric Chronic Rhinosinusitis and Asthma / V.A. Ferraro, S. Zanconato, E. Baraldi [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N 11. – P. 1783. – DOI 10.3390/jcm8111783.

263. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study / J. Guo, Z. Wenjing, W. Huimin [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 15. – P. 38. – DOI 10.1186/s13223-019-0351-4.

264. Risk Factors for Asthma in Schoolchildren in Southern Brazil / A.C.P. Neto, D. Solé, V. Hirakata [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2020. – Vol. 48, N 3. – P. 237–243.

265. Risk factors for chronic lung disease and asthma differ among children born extremely preterm / W.M. Jackson, T.M. O'Shea, E.N. Allred [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, N 11. – P. 1533–1540.

266. Risk Factors of Recurrent Wheezing in Children Under 5 Years of Age / K. Srisingh, J. Weerakul, S. Srijuntongsiri, T. Ngoenmak // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2017. – Vol. 100, N 2. – P. 183–189.

267. Rodríguez-Martínez, C.E. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature / C.E. Rodríguez-Martínez, M.P. Sossa-Briceño, J.A. Castro-Rodríguez // *J. Asthma Allergy.* – 2017. – Vol. 10. – P. 83–98.

268. Role of Periostin in Uncontrolled Asthma in children (DADO study) / A. Habernau Mena, V. Del Pozo Abejón, F.F. Rodríguez Vidigal, P. Bobadilla González // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 27, N 5. – P. 291–298.

269. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities / Matsumoto H. // *Respir. Investig.* – 2020. – Vol. 58, N 3. – P. 144–154. – DOI 10.1016/j.resinv.2020.02.003.

270. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma / S.S. Sidhu, S. Yuan, A.L. Innes [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, N 32. – P. 14170–14175.

271. Roles of periostin in respiratory disorders / K. Izuhara, S.J. Conway, B.B. Moore [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, N 9. – P. 949–956.

272. Routray, S. Periostin (POSTN) / S. Routray, J. Rahman // *Encyclopedia of Signaling Molecules* / ed. S. Choi. – Springer Science, 2017. – URL: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6438-9\\_101932-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6438-9_101932-1) (дата обращения: 15.01.2021).

273. Salarnia, S. Prevalence and Risk Factors of Allergic Rhinitis in Primary School Students of Isfahan, Iran / S. Salarnia, T. Momen, M. Jari // *Adv. Biomed. Res.* – 2018. – Vol. 7, N 157. – P. 1–14.

274. Sanchez-Garcia, S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice / S. Sanchez-Garcia, A. Habernau Mena, S. Quirce // *Eur. Clin. Respir. J.* – 2017. – Vol. 4, N 1. – P. 1356160. – DOI 10.1080/20018525.2017.1356160.

275. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol / N. Pearce, S. Weiland, U. Keil [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 1455–1461.

276. Seneviratne, R. Prevalence and associated factors of wheezing illnesses of children aged three to five years living in under-served settlements of the Colombo Municipal Council in Sri Lanka: a cross-sectional study / R. Seneviratne, N.S. Gunawardena // *BMC Public. Health.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 127.

277. Sensitivity to House Dust Mites Allergens with Atopic Asthma and Its Relationship with CD14 C(-159T) Polymorphism in Patients of West Bengal, India / A. Ghosh, S. Dutta, S. Podder [et al.] // *J. Med. Entomol.* – 2018. – Vol. 55, N 1. – P. 14–19.

278. Serum Angiopoietin-1, Angiopoietin-2 and periostin levels in children with recurrent bronchiolitis / B. Koksal, B. Aydın, A. Tekindal, Ö. Yılmaz Özbek // *EAACI Congress 2018.* – Munich, 2018. – URL: <https://next.morressier.com/article/serum->

angiopoietin1-angiopoietin2-periostin-levels-children-reccurent-bronchiolitis/5acdc661d462b8029238e0ef (дата обращения: 15.01.2020).

279. Serum chitinase-like protein YKL-40 is linked to small airway function in children with asthmatic symptoms / H. Knihtilä, A. Kotaniemi-Syrjänen, A.S. Pelkonen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 30, N 8. – P. 803–809.

280. Serum levels of eosinophil-derived neurotoxin: a biomarker for asthma severity in adult asthmatics / Y. Lee, J.H. Lee, E.M. Yang [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 11, N 3. – P. 394–405.

281. Serum levels of periostin and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children / J.H. Cho, K. Kim, J.W. Yoon [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2019. – Vol. 12. – P. 22–28.

282. Serum periostin in obstructive airways disease / J. Fingleton, I. Braithwaite, J. Travers [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, N 5. – P. 1383–1391.

283. Serum periostin is associated with type 2 immunity in severe asthma / M.W. Johansson, M.D. Evans, G.M. Crisafi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, N 6. – P. 1904–1907.

284. Serum periostin is not related to asthma predictive index / J.A. Castro-Rodríguez, I. Atton, G. Villarroel, C.A. Serrano // *Allergol. Immunopathol.* – 2018. – Vol. 46, N 3. – P. 235–240.

285. Serum Periostin Level Has Limited Usefulness as a Biomarker for Allergic Disease in 7-Year-Old Children / M. Sung, H.S. Baek, D.K. Yon [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 180, N 3. – P. 195–201.

286. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma / J.S. Song, J.S. You, S.I. Jeong [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol.70, N 6. – P. 674–681.

287. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics / K. Takahashi, K. Meguro, H. Kawashima [et al.] // *J. Asthma.* – 2019. – Vol. 56, N 3. – P. 236–243.

288. Serum periostin reflects dynamic hyperinflation in patients with asthma / T. Asano, H. Ohbayashi, M. Ariga [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6, N 2. – URL: <https://doi.org/10.1183/23120541.00347-2019> (дата обращения: 23.03.2021).

289. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN / A. James, C. Janson, A. Malinowski [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, N 11. – P. 1753–1760.

290. Serum potential biomarkers according to sputum inflammatory cell profiles in adult asthmatics / G.Y. Hur, Y.M. Ye, E. Yang, H.S. Park // *Korean J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 35, N 4. – P. 988–997. – DOI 10.3904/kjim.2019.083.

291. Severe asthma in pediatrics: Outcomes of the implementation of a special health care protocol / V. Giubergia, M.J. Ramirez Farías, V. Pérez [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2018. – Vol. 116, N 2. – P. 105–111.

292. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Pinart, T. Keller, A. Reich [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 172, N 4. – P. 224–235.

293. Shah, R. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis / R. Shah, D.C. Newcomb // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 18, N 9. – P. 2997.

294. Shalaby, S.A. Vitamin D deficiency is associated with urinary tract infection in children / S.A. Shalaby, N.M. Handoka, R.E. Amin // *Arch. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 14, N 1. – P. 115–121. – DOI 10.5114/aoms.2016.63262.

295. Shared and Unique Individual Risk Factors and Clinical Biomarkers in Children With Allergic Rhinitis and Obstructive Sleep Apnea Syndrome / E.K. Ha, J.H. Park, S.J. Lee [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2019. – Vol. 7. – P. 66–83.

296. Shimojo, N. Prevalence of allergic rhinitis in 3-6-year-old children in Chiba City, Japan: Proceedings of the XXIV World Allergy Congress, Seoul, 2015 / N. Shimojo // *World Allergy Organ. J.* – 2015. – Vol. 9, N 1. – P. 376.

297. Sikorska-Szaflik, H. Quality of Life in Allergic Rhinitis – Children's and Their Parents' Perspective in Polish Urban and Rural Population / H. Sikorska-Szaflik, B. Sozańska // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2020. – Vol. 18, N 1. – P. 64.

298. Skin Prick Testing to Identify Food Allergens in 8393 Children and Adolescents with Asthma in Chongqing, Southwest China / R. Guo, L. Wang, X.P. Yuan [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 8221–8229.

299. Smoke exposure, wheezing, and asthma development: a systematic review and meta-analysis in unselected birth cohorts / M. Silvestri, S. Franchi, A. Pistorio [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2015. – Vol. 50. – P. 353–362.

300. Smoking in the Family Is Most Predictive of the Development of Childhood Asthma in Preterm Babies <30 Weeks Gestation: Results of the Respiratory Outcomes Study 2 (RESPOS2) / C.F. Johnston, M. Broom, B. Shadbolt [et al.] // *J. Asthma.* – 2018. – Vol. 55, N 7. – P. 705–711.

301. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes / I. Bobolea, P. Barranco, V. Del Pozo [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, N 5. – P. 540–546.

302. T2-high in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin / S. Pavlidis, K. Takahashi, F. Ng Kee Kwong [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, N 1. – P. 663–675.

303. The Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Patients With Allergic Rhinitis / A.F. Bukhari, M.J. Felemban, H. Alem // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, N 8. – P. e9762. – DOI 10.7759/cureus.9762

304. The Burden of Allergic Rhinitis and Allergic Rhinoconjunctivitis on Adolescents: A Literature Review / M. S. Blaiss, E. Hammerby, S. Robinson [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121, N 1. – P. 43–52.

305. The Disease Burden of Childhood Asthma in China: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Li, P. Song, Y. Zhu [et al.] // *J. Glob. Health.* – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 010801. – DOI 10.7189/jogh.10.01081.

306. The effect of breastfeeding on the risk of asthma in high-risk children: a case-control study in Shanghai, China / X. Huo, S. Chu, L. Hua [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18, N 1. – P. 341. – DOI 10.1186/s12884-018-1936-5.

307. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study / D.A. Hill, R.W. Grundmeier, G. Ram, J. M. Spergel // *BMC Pediatrics*. – 2016. – Vol. 16. – P. 133–141.

308. The Global Asthma Report 2018. – Auckland : The Global Asthma Network, 2018. – ISBN 978-0-473-46523-0. – URL: <http://www.globalasthmareport.org> (дата обращения: 15.01.2020).

309. The Impact of Tobacco Smoke Exposure on Childhood Asthma in a Medicaid Managed Care Plan / J.H. Farber, R.R. Batsell, E.A. Silveira [et al.] // *Chest*. – 2016. – Vol. 149, N 3. – P. 721–728.

310. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions / D. Passali, C. Cingi, P. Staffa [et al.] // *Asia Pac. Allergy*. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 7.

311. The kingston allergy birth cohort: Exploring parentally reported respiratory outcomes through the lens of the exposome / M.L. North, J.R. Brook, E.Y. Lee [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 118. – P. 465–473.

312. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population- based study: Health Nuts age 4-year follow-up / R.L. Peters, J.J. Koplin, L.C. Gurrin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, N 1. – P. 145–153.

313. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease / S.J. Conway, K. Izuhara, Y. Kudo [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2014. – Vol. 71, N 7. – P. 1279–1288.

314. The Self-Reported Quality of Life of Lithuanian Children With Asthma Was Comparable to Western Populations / V. Taminskiene, E. Vaitkaitiene, A. Valiulis [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2018. – Vol. 107, N 2. – P. 333–338.

315. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty – a study by MeDALL / T. Keller, C. Hohmann, M. Standl [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 73, N 3. – P. 602–614.

316. The skin prick test – European standards / L. Heinzerling, A. Mari, K.C. Bergmann [et al.] // *Clin. Transl. Allergy*. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 3.

317. The Southern Sweden Adolescent Allergy-Cohort: Prevalence of allergic diseases and cross-sectional associations with individual and social factors / T. Sterner, A. Uldahl, A. Svensson [et al.] // *J. Asthma*. – 2019. – Vol. 56, N 3. – P. 227–235.

318. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases / H. Fujishima, N. Okada, K. Matsumoto [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138, N 2. – P. 459–467.

319. Tiotiu, A. Biomarkers in asthma: state of the art / A. Tiotiu // *Asthma Res. Pract.* – 2018. – Vol. 4. – P. 10. – DOI 10.1186/s40733-018-0047-4.

320. Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study / T.C. Yao, S.W. Chang, M.C. Hua [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, N 1. – P. 90–98.

321. Trends in prevalence and risk factors of childhood asthma in Fuzhou, a city in Southeastern China / S.P. Tang, Y.L. Liu, S. B. Wang [et al.] // *J. Asthma*. – 2015. – Vol. 52, N 1. – P. 10–15.

322. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966–2003 / J. Latvala, L. von Hertzen, H. Lindholm, T. Haahtela // *BMJ*. – 2005. – Vol. 330, N 7501. – P. 1186–1187.

323. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system / D. Voehringer, T.A. Reese, X. Huang [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 1435–1446.

324. Type 2 Inflammatory Biomarker Response After Exercise Challenge Testing / E. Tufvesson, H. Stenberg, J. Ankerst, L. Bjermer // *J. Asthma Allergy*. – 2020. – Vol. 13. – P. 269–274. – DOI 10.2147/JAA.S258561.

325. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma / S.D. Aaron, L.P. Boulet, H.K. Reddel, A.S. Gershon // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, N 8. – P. 1012–1020.

326. Understanding the challenges faced by adolescents and young adults with allergic conditions: a systematic review / M. Vazquez-Ortiz, E. Angier, K. Blumchen [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, N 8. – P. 1850–1880. – DOI 10.1111/all.14258.

327. Upper Airway Pathology Contributes to Respiratory Symptoms in Children Born Very Preterm / S.J. Simpson, Z. Champion, G.L. Hall [et al.] // *J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 213. – P. 46–51.

328. Using exhaled nitric oxide and serum periostin as a composite marker to identify severe/steroid-insensitive asthma / T. Nagasaki, H. Matsumoto, Y. Kanemitsu [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 190, N 12. – P. 1449–1452. – DOI 10.1164/rccm.201407-1290LE.

329. Uysal, P. The relationship between serum TARC, TSLP and POSTN levels and childhood atopic dermatitis / P. Uysal, F. Birtekocak, A.B. Karul // *Clin. Lab.* – 2017. – Vol. 63, N 7. – P. 1071–1077.

330. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe / E.P. Uphoff, P.K. Bird, J.M. Anto [et al.] // *ERJ Open. Res.* – 2017. – Vol. 3, N 3. – P. 66–83.

331. Vital Signs: Asthma in Children – United States, 2001–2016 / H.S. Zahran, C.M. Bailey, S.A. Damon [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2018. – Vol. 67, N 5. – P. 149–155.

332. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review / B. Kheiri, A. Abdalla, M. Osman [et al.] // *Clinical. Hypertension*. – 2018. – Vol. 24. – P. 9. – DOI 10.1186/s40885-018-0094-4.

333. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Škrabáková [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 103, N 4. – P. 1033–1044. – DOI 10.3945/ajcn.115.120873.

334. Vitamin D deficiency increases risk of nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetes mellitus patients / H.A. Aljack, M.K. Abdalla, O.F. Idris, A.M. Ismail // *J. Res. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 24. – P. 47. – DOI 10.4103/jrms.JRMS\_303\_18.

335. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents / I. Zakharova, L. Klimov, V. Kuryaninova [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 103. – DOI 10.3389/fendo.2019.00103.

336. Vitamin D intake during the first 4 years and onset of asthma by age 5: A nested case-control study / B.I. Nwaru, K. Hadkhale, N. Hämäläinen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 28, N 7. – P. 641–648. – DOI 10.1111/pai.12773.

337. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis / Y.H. Kim, K.W. Kim, MJ Kim [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, N 6. – P. 580–590. – DOI 10.1111/pai.12599.

338. Vitamin D Status in Egyptian Children With Allergic Rhinitis / K. Saad, A. Abdelmoghny, M.D. Aboul-Khair [et al.] // *Ear. Nose Throat. J.* – 2020. – Vol. 99, N 8. – P. 508–512. – DOI 10.1177/0145561319850814.

339. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis / Z. Aryan, N. Rezaei, C.A. Camargo // *Int. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 36, N 1. – P. 41–53. – DOI 10.1080/08830185.2016.1272600.

340. Vitamin D Status, Lung Function and Atopy in Children with Asthma / S. Ozdogan, G. Sari, I. Hakki Aktan [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2017. – Vol. 27, N 5. – P. 292–295.

341. Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial / C.C. Grant, J. Crane, E.A. Mitchell [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71, N 9. – P. 1325–1334. – DOI 10.1111/all.12909.

342. Vitamin D supplementation during pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and dose-response meta-analysis / W. Li, Z. Qin, J. Gao [et al.] // *J. Asthma.* – 2019. – Vol. 56, N 12. – P. 1266–1273. – DOI 10.1080/02770903.2018.1536142.

343. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies / J.J. Yepes-Nuñez, J.L. Brožek, A. Fiocchi [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, N 1. – P. 37–49. – DOI 10.1111/all.13241.

344. Wei, Z. Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis / Z. Wei, J. Zhang, X. Yu // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, N 6. – P. 612–619. – DOI 10.1111/pai.12593.

345. White Paper on Research, Innovation and Quality Care Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / I. Agache, C.A. Akdis, T. Chivato [et al.]. – EAACI, 2018. – P. 152. – URL: [www.eaaci.org](http://www.eaaci.org) (дата обращения: 13.07.2020).

346. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 733–743.

347. Yang, L. The role of serum periostin in the diagnosis of asthma: A meta-analysis / L. Yang, Q. Zhao, S. Wang // *Allergy Asthma Proc.* – 2020. – Vol. 41, N 4. – P. 240–247. – DOI 10.2500/aap.2020.41.200038.