

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

**Ю.С.Алиева¹, Е.Г.Фурман¹, Е.А.Хузина¹, С.Т. Абдурахманова²,
М.С.Пономарева¹, В.С.Шелудько¹**

¹ ГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь, РФ

² Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

Среди заболеваний внутренних органов бронхиальная астма – одна из важнейших проблем современной теоретической и практической медицины [1]. Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное многофакторное заболевание легких, характеризующееся вариабельной обструкцией дыхательных путей, вызванной хроническим воспалением, связанной с взаимодействием респираторного эпителия, врожденной иммунной системы и адаптивного иммунитета [2]. Несмотря на успехи в изучении этиологии, патогенеза, ранней диагностики бронхиальной астмы, достижения в разработке эффективных лекарственных средств и лечебно-профилактических схем, эпидемиологические исследования демонстрируют рост заболеваемости во всем мире [3].

Согласно отчету Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 334 млн. человек страдают данным заболеванием, 14 % из них – дети [4]. В большинстве стран, в частности в России, число больных БА, особенно детей, ежегодно увеличивается. Так, в 2014 г. доля диагностированных больных БА в России составила 15–20% общего числа пациентов (961 на 100 тыс. населения) [5]. По данным экспертов Chronic Respiratory Disease Collaborators (GBD), в 2015 г. распространенность БА в мире увеличилась на 12,6% по сравнению с 1990 г. [6].

У педиатрических больных атопической бронхиальной астмой имеет место дисбаланс Th2/Th1-цитокинового профиля с преобладанием активности Th2-лимфоцитов с генерированием провоспалительных цитокинов. Активация Th2-лимфоцитов в дыхательных путях является определяющим звеном в патогенезе бронхиальной астмы. Th2-клетки через продуцируемые ими цитокины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) индуцируют в В-лимфоцитах и плазмоцитах переключение синтеза IgM на IgE, повышение адгезии эозинофилов, базофилов и Т-клеток к эндотелию сосудов, гиперреактивность гладкомышечных волокон бронхов, гиперплазию слизистой оболочки дыхательных путей, что способствует возникновению и поддержанию аллергического воспаления. Для заболеваний дыхательных путей, включая БА, биомаркеры можно определять в мокроте, жидкости

бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ), бронхиальном биоптате, выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха, крови и моче (рис. 1).

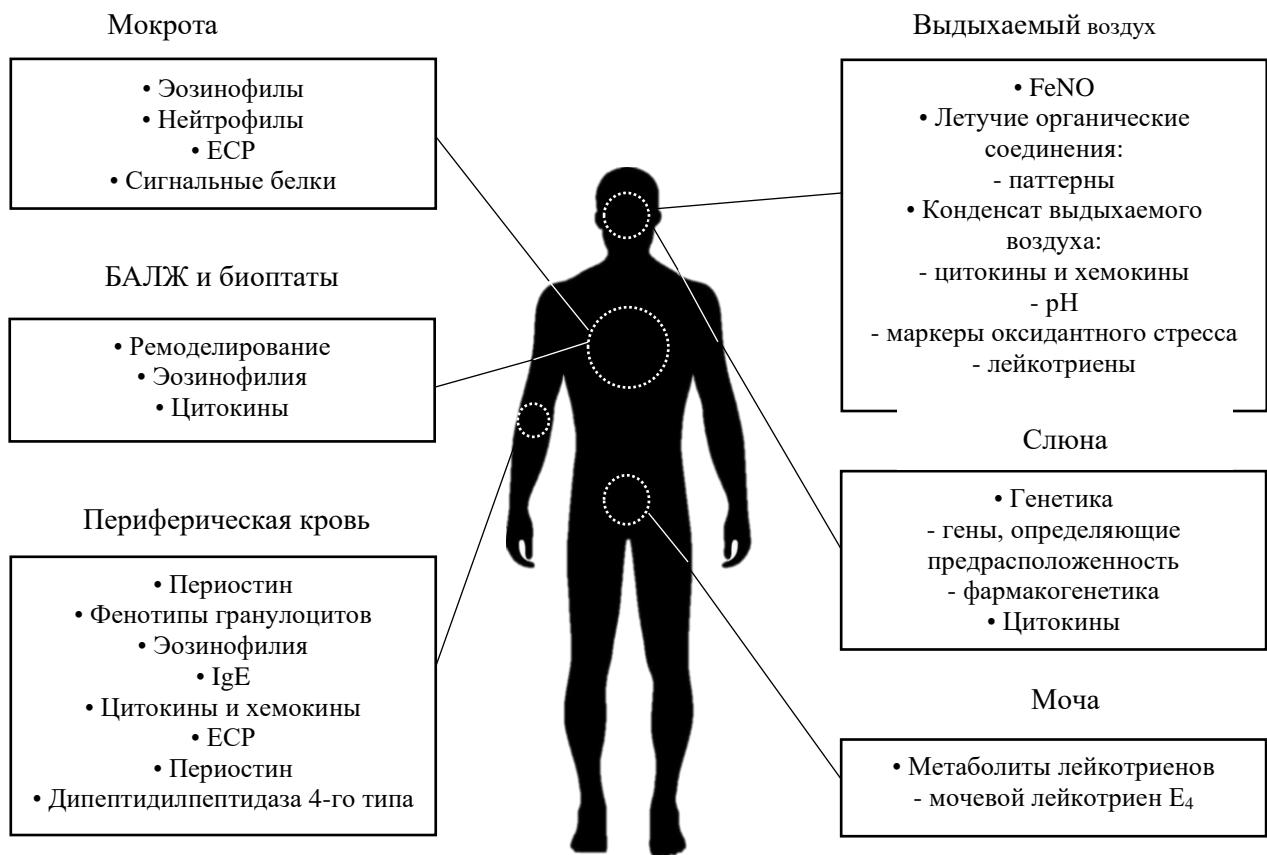


Рисунок 1. Биомаркеры при БА, характерные для эозинофильного варианта.

T2-воспаление дыхательных путей, как правило, характеризуется повышением уровня эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл./мкл у взрослых (≥ 300 кл./мкл у детей) и/или ≥ 2 % в индуцированной мокроте, а также повышением концентрации оксида азота выдыхаемого воздуха ($\text{FeNO} \geq 20$ ppb), увеличение содержания общего IgE в крови и нередко сопровождается развитием клинически значимой гиперчувствительности к аллергенам [8, 10]. Именно аллергическое воспаление с высоким уровнем T2 воспалительной реакции преобладает у детей с БА по сравнению со взрослыми, у которых отмечается неаллергическое воспаление с низким уровнем T2 или без признаков T2 – воспаления. Фенотипы астмы могут использоваться для идентификации маркеров болезни, чтобы помочь в диагностике [12].

К сожалению, пока большинство биомаркеров, применяемых при БА, используются для научных целей и требуют валидизации и квалификации [8,9]. Однако изучение маркеров воспаления дыхательных путей у пациентов с БА, в особенности с неконтролируемым вариантом, имеет большое практическое значение, так как для

клинического применения ежедневно регистрируются и назначаются по показаниям иммунобиологические препараты [10].

Несмотря на широкую доступность ингаляционных глюкокортикоидов (иГКС) и стандартизацию рекомендаций по лечению астмы, контроль болезни у большинства детей остается неоптимальным. Более 50% всех детей с БА испытывают не менее одного обострения каждый год, в том числе дети с нетяжелой астмой. В России также весьма актуальна проблема контроля астмы, ведь только 23% пациентов достигают полного контроля заболевания [7].

Цель исследования. Охарактеризовать биомаркеры Т2-воспаления дыхательных путей у детей, страдающих БА, с различной степенью контроля.

Материалы и методы. В соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации в период с ноября по 2019 по март 2021 года было проведено проспективное когортное одноцентровое исследование 100 пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 5 до 17 лет с установленным диагнозом БА с различной степенью тяжести и контроля. Диагноз БА устанавливали на основании действующих клинических рекомендаций. Перед включением ребенка в исследование было получено информированное согласие в письменном виде от его законного представителя в соответствии с локальными законами и регуляциями. Исследование проводилось на базе Краевой детской клинической больницы г. Перми и поликлиник Пермского края в рамках научного гранта конкурса РФФИ.

Для включения в исследование, все участники подвергались комплексному обследованию клинического состояния и оценки функции внешнего дыхания. На основании клинических данных, показателей ПСВ, данных спирографии определяли степень тяжести обострения БА по общепринятым критериям. Уровень контроля над БА исследовались при помощи русскоязычных версий теста по контролю над БА (Asthma Control Test – ACT и С-ACT) и комплексного индекса тяжести бронхиальной астмы (The Composite Asthma Severity Index – CASI).

В дальнейшем для них был реализован комплекс диагностических процедур, включающих определение биомаркеров аллергического воспаления для установления связи с клиническими, лабораторными, инструментальными факторами, определяющими течение бронхиальной астмы и степень контроля заболевания. У всех пациентов собирали анамнез заболевания, аллергологический анамнез, определяли относительный и абсолютный уровень эозинофилов периферической крови, риноцитограмму, уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNo), иммунограмму, кожно-скарификационные пробы и БАЛЖ по показаниям.

Концентрация общего и специфического IgE сыворотки изучалась методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Количество эозинофилов периферической крови определялось на автоматическом гемоанализаторе. Уровень FeNO измерялся согласно рекомендациям Американского торакального респираторного общества на портативном газоанализаторе (NObreath, Bedfont Scientific Ltd. Великобритания). Повышенными маркерами считался уровень эозинофилов в педиатрической когорте ≥ 300 кл/мкл, FeNO ≥ 20 ppb, а также повышенный уровень общего IgE [10, 11].

Кроме того, всем пациентам проводили спирографическое исследование с оценкой обструкции и определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (ручной спирометр MicroGP, Великобритания), пульсоксиметрию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Критерии включения: дети с установленным диагнозом БА в возрасте от 5 до 17 лет (дневные иочные симптомы БА; снижение функциональных показателей (ОФВ1 или ПСВ; наличие обострений, приводящих к ограничению физической активности и нарушению сна), отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании: n - 100;

Критерии исключения: любые острые респираторные инфекции на период исследования, возраст менее 5 лет (ввиду невозможности проведения спирографии в данной возрастной группе), любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании, отказ больного от участия в исследовании.

Отбор случаев осуществляли методом сплошной выборки. Методика определения объема выборки основывалась на использовании специализированной формулы при неизвестном объеме генеральной совокупности:

$$n = \frac{Z^2 pq}{\Delta^2},$$

где n – объем выборки,

Z – коэффициент, зависящий от выбранного исследователем доверительного уровня,

p – доля респондентов с наличием исследуемого признака,

q = 1 – p – доля респондентов, у которых исследуемый признак отсутствует,

Δ – предельная ошибка выборки.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка.

При сравнении зависимых и независимых групп признаков, характеризующих уровень контроля и/или степень тяжести заболевания (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог – U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности признаков применялся критерий χ^2 Пирсона. Взаимосвязь переменных изучали с использованием корреляционного анализа. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли критерий Краскела-Уоллиса. Уровень значимости для проверяемых гипотез был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждения. Характеристика включенных в исследование больных ($n = 100$) представлена в табл. 1. Все дети обследуемой группы состоят на диспансерном учете у пульмонолога с диагнозом бронхиальная астма. Ме возраст пациентов – 13 лет [Q1–Q3: 9; 15 лет]. Большинство пациентов (72 %) были мужского пола. У 62 пациентов БА имела легкое течение, 27 детей наблюдаются с БА средней степени тяжести и 11 детей с тяжелой астмой. У большинства детей установлены сопутствующий аллергический ринит (80%), у 40% детей диагностирован поллиноз и у трети пациентов (32%) атопический дерматит. В 21% случаев у пациентов диагностирован избыток массы тела/ожирение 1-2 степени. У 14% выявлен низкий уровень ОФВ1 $<70\%$ долж. Треть пациентов (35%) получали ингаляционные глюкокортикоиды (иГКС) в качестве базисной терапии (из них 11% в высоких дозах), у 30% детей использовалась комбинация иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов. Биологическая терапия препаратами моноклональных антител (омализумаб, меполизумаб) за ≥ 12 мес. до включения в исследование проводилась у 6 пациентов. 34% больных, несмотря на проводимую базисную терапию, в течение предшествующего года перенесли в среднем 2 обострения БА. При сборе анамнестических данных у 87% детей были выявлены факторы нарушения гипоаллергенного режима (наличие дома животных, ковров, цветущих комнатных растений, плесени, пассивного курения, загазованность улицы проживания выхлопными газами автомобилей или расположенные поблизости промышленные предприятия).

Наибольшее число пациентов исследуемой когорты (67 пациентов) имели частичный контроль бронхиальной астмы, у 7 детей диагностировано отсутствие контроля и у 26 пациентов имел место полный контроль.

У больных БА с неконтролируемым течением чаще, чем у детей с полным/частичным контролем заболевания встречалась среднетяжелая и тяжелая форма БА. В этой группе

чаще использовались высокие дозы иГКС и чаще применялась комбинированная терапия (иГКС / ДДБА). Не выявлено различий по полу, возрасту, сочетания с другими аллергическими заболеваниями, индекса массы тела, уровня ОФВ1, доли пациентов со сниженными показателями функции внешнего дыхания между больными с различной степенью контроля. Во всех трех группах значительная доля пациентов была вынуждена обращаться за неотложной медицинской помощью, в особенности больные с неконтролируемым течением БА (57%).

Показатель	Все пациенты с БА n=100	Полный контроль n=26	Частичный контроль n=67	Неконтролируемая БА n=7	<i>p1-2-3</i>
		1	2	3	
Мужской пол, n (%)	72 (72)	19 (73)	48 (72)	5 (43)	0,994
Возраст, годы	13 (9-15)	14 (12-16)	13 (8-15)	11 (9-14)	0,143
Сопутствующие заболевания, n (%):					
аллергический ринит	80 (80)	19 (73)	57 (85)	4 (57)	0,374
атопический дерматит	32 (32)	9 (35)	21 (31)	2 (29)	0,958
поллиноэз	40 (40)	10 (38)	28 (42)	2 (29)	0,819
пищевая аллергия	20 (20)	7 (27)	10 (15)	3 (43)	0,374
пороки развития ТБД	16 (16)	4 (15)	10 (15)	2 (29)	0,842
крапивница	14 (14)	6 (23)	7 (27)	1 (14)	0,642
Степень тяжести, n (%):					<i>0,004</i>
легкая	62 (62)	23 (88)	38 (57)	1 (14)	
среднетяжелая	27 (27)	2 (8)	21 (31)	4 (57)	
тяжелая	11 (11)	1 (4)	8 (12)	2 (29)	
ИМТ, кг / м ²	19,5 (17,1-22,5)	20,0 (17,3-22,0)	19,3(16,8-22,6)	19,0 (17,6-22,0)	0,976
ОФВ1, %долж.	92,5 (80,0-100,5)	94,0 (81,3-99,5)	90,0 (80,0-103,8)	92,0 (69,0-109,0)	0,922
Базисная терапия, n (%)					
иГКС	35 (35)	3 (12)	28 (42)	4 (57)	0,039
иГКС / ДДБА	30 (30)	2 (8)	25 (37)	3 (43)	0,057
АТЛП	4 (4)	0 (0)	4 (6)	0 (0)	0,884
Биологическая терапия (омализумаб, меполизумаб)	6 (6)	1 (4)	5 (8)	0 (0)	0,978
Число больных, обратившихся за неотложной МП из-за обострений БА в течение предшествующего года, n (%)	34 (34)	6 (23)	24 (36)	4 (57)	0,268
Число обострений, n	2,0 (1,0-3,0)	0 (0-0,8)	0 (0-1,0)	1,0 (0-3,0)	0,071

Таблица 1. Общая характеристика больных БА в зависимости от степени контроля.

Примечание: БА – бронхиальная астма; ТБД – трахеобронхиальное дерево; ИМТ – индекс массы тела; иГКС – ингаляционные глюкокортикоиды; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; АТЛП – антилейкотриеновые лекарственные препараты; количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль; качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%); нормальность распределения признаков определялась по методу Шапиро-Уилка. При сравнительном анализе групп применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных).

Уровень изучаемых маркеров и число больных, у которых отмечено его повышение, представлены в табл. 2. У 57 % из наблюдаемых больных имелись ≥ 1 критерия Т2-воспаления, при этом наиболее часто отмечались повышение концентрации IgE общ. в

сыворотке крови ≥ 30 МЕ/мл и количество эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл. Не выявлено достоверных различий между частотой маркеров у пациентов в зависимости от уровня контроля БА.

Не выявлено достоверных различий между частотой маркеров у пациентов в зависимости от уровня контроля БА (рис 2.).

Показатель	Все пациенты с БА n=100	Полный контроль n=26	Частичный контроль n=67	Неконтролируемая БА n=7	p1-2-3
		1	2	3	
Общий IgE, МЕ / мл	182,8 (64,1-481,0)	132,1 (76,25-613,0)	167,0 (36,5-464,8)	254,5 (21,0-663,8)	0,991
Число пациентов, уровень общего IgE у которых составил, n (%):					
≥ 100 МЕ / мл	43 (43)	10 (39)	29 (43)	4 (57)	
≥ 30 МЕ / мл	57 (57)	16 (62)	37 (55)	4 (57)	
Уровень эозинофилов, кл. / мкл	145,0 (60,25-373,4)	156,0 (68,05-403,3)	145,0 (58,8-370,0)	127,5 (0-445,0)	0,818
Число пациентов, уровень эозинофилов у которых составил, n (%):					
≥ 300 кл. / мкл	24 (24)	7 (27)	15 (22)	2 (29)	
≥ 400 кл. / мкл	14 (14)	5 (19)	8 (31)	1 (14)	
≥ 500 кл. / мкл	11 (11)	3 (12)	7 (10)	1 (14)	
≥ 700 кл. / мкл	6 (6)	2 (7)	4 (6)	0 (0)	
FeNO, ppb	11,0 (6,0-18,0)	11,5 (8,5-31,0)	10,0 (3,0-13,5)	15,0 (13,0-17,0)	0,275
Число больных, уровень FeNO у которых составил, n (%):					
≥20 ppb	8 (8)	3 (12)	5 (8)	0 (0)	
≥50 ppb	6 (6)	1 (4)	5 (8)	0 (0)	
≥100 ppb	2 (2)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	

Таблица 2. Маркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с БА в зависимости от степени контроля.

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль; качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%); нормальность распределения признаков определялась по методу Шапиро–Уилка. При сравнительном анализе групп применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (для количественных данных).

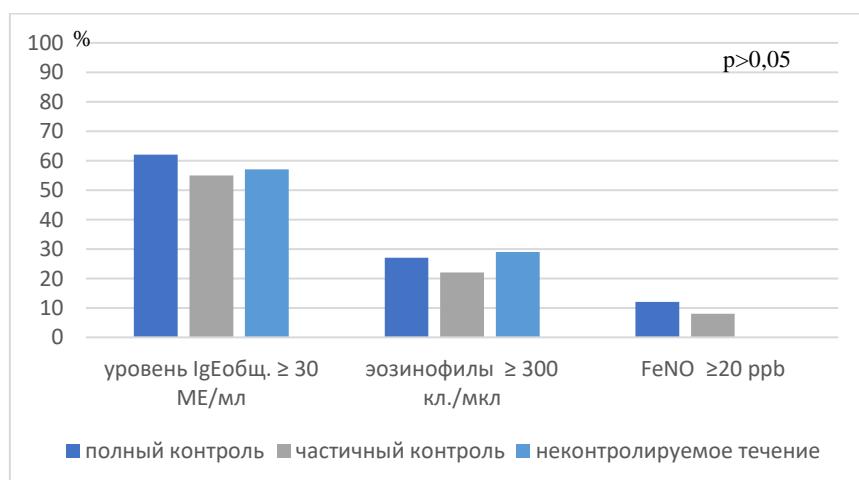


Рис. 2. Частота маркеров T2-воспаления дыхательных путей у пациентов с БА в зависимости от степени контроля; %

Ограничения исследования. Зависимость степени контроля БА от уровня биомаркеров эозинофильного воспаления у детей невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Возможно, при увеличении размера выборки результаты будут отличаться от приведенных в данной статье. Нами не проведен многофакторный анализ с поправкой на средовые факторы, что может повлиять на результаты оценки эффекта изучаемых биомаркеров.

Заключение. Таким образом, подавляющее большинство (74%) детей с БА не достигают оптимального уровня контроля над заболеванием несмотря на проводимую базисную терапию. У детей аллергический фенотип бронхиальной астмы протекает с преобладанием активности Th2-лимфоцитов и развитием эозинофильного воспаления дыхательных путей, наиболее частыми маркерами наличия которого являются повышение уровня эозинофилов периферической крови ≥ 300 кл./мкл и повышение концентрации IgE общ. в сыворотке. Концентрации и профиль повышенных биомаркеров у больных значимо не различались в зависимости от степени контроля БА. Однако дальнейшее изучение темы может стать основанием для разработки своевременного и индивидуального подхода к выбору биомаркеров для измерения у персонализированного пациента и может способствовать профилактике необратимых изменений бронхиальной стенки (ремоделирования), снижению лекарственной нагрузки и улучшению прогноза течения БА у детей.

Это исследование было поддержано совместным грантом Министерства науки и технологий Израиля (MOST, 3-16500) Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (совместный исследовательский проект 19-515-06001).

Список литературы

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015
2. Borta, S.M.; Dumitra, S.; Miklos, I.; Popetiu, R.; Pilat, L.; Pușchiță, M.; Marian, C. Clinical Relevance of Plasma Concentrations of MBL in Accordance with ige Levels in Children Diagnosed with Bronchial Asthma. *Medicina* 2020, 56, 594. <Https://doi.org/10.3390/medicina56110594>
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3е изд., испр. И доп. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008
4. Network GA. The Global Asthma Report, Auckland, New Zealand. (2018).
5. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т. 28. № 3. С. 341–358

6. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. 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. № 9. P. 691–706.
7. Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. Respir. Med. 2012; 106 (2): 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.10.001>
8. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы// Практическая пульмонология. 2017. №4.
9. Vijverberg SJ, Hilvering B, Raaijmakers JA, Lammers JW, Maitland-van der Zee AH, Koenderman L. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. Biologics. 2013;7:199-210.
10. Пампуря А.Н., Камаев А.В., Лебеденко А.А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(2):91-101.
11. Konradsen J.R., Skantz E., Nordlund B., Lidegran M., James A. et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. Pediatr Allergy Immunol. 2015; 26:772-779.
12. Udoko M., De Keyser H., Szeffler S. J. Should children with asthma simply be treated as little adults? //Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. – 2021. – Т. 127. – №. 5. – С. 520-521.