

ПЕРИОСТИН КАК БИОМАРКЕР АКТИВНОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

DOI: 10.17691/stm2020.12.5.04

УДК [616.211+616.248]–002.1–056.3–078.33

Поступила 11.06.2020 г.

© С.В. Красильникова, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа¹;
Е.В. Туш, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии¹;
П.А. Фролов, ассистент кафедры педиатрии²;
Д.Ю. Овсянников, д.м.н., зав. кафедрой педиатрии²;
А.Б. Терентьева, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа¹;
Н.И. Кубышева, д.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории
«Клиническая лингвистика»³;
Т.И. Елисеева, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005;

²Российский университет дружбы народов (РУДН), ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198;

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, 18, Казань,
Республика Татарстан, 420008

Участие периостина в Th2-зависимом аллергическом воспалении является доказанным, однако его значение в качестве неинвазивного биомаркера локального аллергического воспаления слизистой оболочки (СО) носа у пациентов с atopической бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР) не определено.

Цель исследования — изучить содержание периостина и оценить его роль в качестве неинвазивного маркера аллергического воспаления в носовом секрете у детей с atopической БА и АР.

Материалы и методы. У 43 пациентов в возрасте 4–17 лет с atopической БА и АР оценивали состояние СО носа с применением риновидеоэндоскопии и, по показаниям, компьютерной томографии, определяли содержание периостина в носовом секрете иммуноферментным методом.

Результаты. Обострение АР сопровождалось статистически значимым повышением содержания периостина в назальном секрете — до 0,84 [0,06; 48,79] нг/мг по сравнению с периодом ремиссии, при котором его содержание составляло 0,13 [0,00; 0,36] нг/мг; $p=0,04$. Содержание назального периостина прогрессивно возрастало по мере усиления тяжести течения АР, составив при легком течении 0,16 [0,00; 0,36] нг/мг, при АР средней степени тяжести — 0,20 [0,00; 9,03] нг/мг, при тяжелом течении — 10,70 [0,56; 769,20] нг/мг; $p=0,048$. Гипертрофические или полипозные изменения СО носа и/или параназальных синусов выявлены у 34,9% (15/43) обследованных пациентов. Содержание периостина в назальном секрете было ниже у детей без гипертрофии СО — 0,18 [0,001; 4,30] нг/мг по сравнению с 0,78 [0,13; 162,10] нг/мг у пациентов с наличием гипертрофии СО; различия имели характер тенденции, $p=0,051$. Содержание назального периостина зависело и от клинического варианта гипертрофических изменений синоназальной СО, составив 0,17 [0,00; 0,32] нг/мг у детей с полипозной гиперплазией СО и 21,6 [10,70; 1516,80] нг/мг — при гипертрофии СО медиальной поверхности носовых раковин, $p=0,02$.

Заключение. Обострение и усиление тяжести течения АР у пациентов с atopической БА сопровождаются повышением содержания периостина в назальном секрете. Это позволяет рассматривать уровень назального периостина в качестве неинвазивного биомаркера локального аллергического воспаления СО носа у пациентов с atopической БА и АР. Гипертрофические изменения синоназальной СО в целом сопровождаются повышением уровня назального периостина, но его содержание в назальном секрете статистически значимо зависит от клинического варианта гипертрофии СО и требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: периостин; бронхиальная астма; аллергический ринит; хронический риносинусит с полипами.

Как цитировать: Krasilnikova S.V., Tush E.V., Frolov P.A., Ovsyannikov D.Yu., Terentyeva A.B., Kubysheva N.I., Eliseeva T.I. Periostin as a biomarker of allergic inflammation in atopic bronchial asthma and allergic rhinitis (a pilot study). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 37–47, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.04>

Для контактов: Елисеева Татьяна Ивановна, e-mail: eliseevati@yandex.ru

Periostin as a Biomarker of Allergic Inflammation in Atopic Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis (a Pilot Study)

S.V. Krasilnikova, MD, PhD, Assistant, Department of Ear, Nose, and Throat¹;
 E.V. Tush, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics¹;
 P.A. Frolov, Assistant, Department of Pediatrics²;
 D.Yu. Ovsyannikov, MD, DSc, Head of the Department of Pediatrics²;
 A.B. Terentyeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Ear, Nose, and Throat¹;
 N.I. Kubysheva, DSc, Senior Researcher, Research Laboratory "Clinical Linguistics"³;
 T.I. Eliseeva, MD, PhD, Professor, Department of Hospital Pediatrics¹

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia;

³Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia

The involvement of periostin in Th2-dependent allergic inflammation has been documented. However, the significance of periostin as a biomarker of local allergic inflammation in the nasal mucosa (NM) of patients with atopic bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) is yet to be determined.

The aim of the study was to determine the presence of periostin and evaluate its role as a non-invasive marker of allergic inflammation in the nasal secretions of children with atopic BA and AR.

Materials and Methods. In 43 patients aged 4–17 years with atopic BA and AR, the NM was examined using nasal video-endoscopy and (if indicated) computed tomography; the amount of periostin in the nasal secretion was determined by the enzyme immunoassay.

Results. Exacerbation of AR was accompanied by a statistically significant increase in the level of periostin in the nasal secretion: up to 0.84 [0.06; 48.79] ng/mg, whereas in remission, that was 0.13 [0.00; 0.36] ng/mg; $p=0.04$. This value increased progressively as the severity of AR increased from 0.16 [0.00; 0.36] ng/mg in the mild course to 0.20 [0.00; 9.03] ng/mg in AR of moderate severity, and to 10.70 [0.56; 769.20] ng/mg in most severe cases; $p=0.048$. Hypertrophy or polyposis of the nasal and/or paranasal mucosa was detected in 34.9% (15/43) of the examined patients. The concentration of periostin in the nasal secretion was lower in children without NM hypertrophy: 0.18 [0.001; 4.30] ng/mg vs 0.78 [0.13; 162.10] ng/mg in patients with NM hypertrophy; the differences were close to statistically significant: $p=0.051$. The level of nasal periostin depended on the clinical form of hypertrophy in the sinonasal mucosa, reaching 0.17 [0.00; 0.32] ng/mg in children with polyposis hyperplasia of NM and 21.6 [10.70; 1516.80] ng/mg — with hypertrophy of the NM in the medial surface of the concha; $p=0.02$.

Conclusion. Exacerbation and increased severity of AR in patients with atopic BA are accompanied by an increased level of periostin in the nasal secretion. This allows us to consider the level of nasal periostin as a biomarker of local allergic inflammation in the NM of patients with atopic BA combined with AR. Hypertrophic changes in the sinonasal mucosa are generally accompanied by an increased level of nasal periostin; specifically, this level significantly depends on the clinical form of mucous membrane hypertrophy and requires additional studies.

Key words: periostin; bronchial asthma; allergic rhinitis; chronic rhinosinusitis with polyps.

Введение

Заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), включая аллергический ринит (АР) и аллергический риносинусит, являются наиболее частыми коморбидными состояниями у пациентов с атопической бронхиальной астмой (БА) и могут оказывать негативное влияние на ее течение. В связи с этим современные согласительные документы рекомендуют выполнять оценку состояния ВДП на всех этапах терапии БА [1–4].

Ведущим патогенетическим механизмом формирования как БА, так и аллергического ринита и риносинусита является аллергическое воспаление [1, 5, 6].

Имеются данные, что оно ассоциировано с патологическим ремоделированием структур респираторного тракта, включая слизистую оболочку (СО) носа и параназальных синусов [7]. Проявления ремоделирования ВДП при АР и аллергическом риносинусите могут включать эпителиальную гиперплазию, увеличение осадения и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, накопление белков плазмы [8]. Это может приводить к формированию гипертрофических изменений синоназальной СО, образованию полипов синоназальной зоны, усугубляющих синдром назальной обструкции, серьезно ухудшающих качество жизни пациентов и оказывающих негативное влияние на достижение контроля БА [9–11].

Существует точка зрения, что гипертрофические и гиперпластические изменения синоназальной СО наблюдаются преимущественно у лиц в возрасте старше 40 лет [12]. Однако как наши собственные исследования, так и литературные данные свидетельствуют о том, что дебют формирования гипертрофических и гиперпластических изменений синоназальной СО может наблюдаться уже в детском возрасте, хотя точная информация о распространенности данной патологии у детей отсутствует [3, 13, 14]. При этом, по мнению Е.П. Карповой и соавт. [14], у детей формирование полипозных изменений СО носа и параназальных синусов обусловлено главным образом наличием АР.

До настоящего времени не установлены четкий патогенетический механизм и факторы риска патологического ремоделирования структур ВДП, лежащие в основе формирования гипертрофии и гиперплазии синоназальной СО у пациентов с хроническим аллергическим воспалением дыхательных путей [12]. Существует мнение, что вероятность развития патологического ремоделирования синоназальной СО может зависеть от эндотипа аллергического воспаления ВДП и его выраженности, которые, в свою очередь, могут быть охарактеризованы соответствующими биомаркерами [12, 15–17].

В настоящее время при БА и коморбидных заболеваниях ВДП описаны по крайней мере два подтипа воспалительных процессов: с высоким уровнем активности Т-лимфоцитов-хелперов второго типа (Th2) и с низким уровнем активности Th2-клеток [12]. Подтип с высоким уровнем Th2-ответа является наиболее распространенным у пациентов с БА, особенно в детском возрасте. Он связан с синдромом атопии и характеризуется высокой чувствительностью к терапии топическими глюкокортикоидами [12, 18, 19]. Th2-зависимое аллергическое воспаление может запускать ремоделирование СО носа и способствовать формированию гипертрофических и гиперпластических процессов, включая полипозные изменения [20–23], при этом у пациентов, имеющих Th2-зависимый воспалительный эндотип, отмечается наиболее тяжелое и рефрактерное течение заболевания [24, 25].

В реализации Th2-зависимого эндотипа воспаления задействованы многочисленные цитокины. Среди них можно выделить так называемые алармины, инициаторы Th2-воспаления: IL-33, IL-25, тимусный стромальный лимфопоэтин [26–29]. Предполагается, что алармины способствуют экспрессии IL-4, IL-5 и IL-13, увеличению титров IgE-антител, эозинофилии и повышению уровня периостина. Данные цитокины участвуют в реализации Th2-зависимого воспалительного ответа, а также в сопряженном с ним патологическом ремоделировании дыхательных путей [12, 30]. В связи с этим несомненный интерес представляет поиск биомаркеров аллергического воспаления и патологического ремоделирования СО носа и параназальных синусов у пациентов с БА, в том числе у детей. В настоящее время признанным биомаркером развернуто-

го аллергического воспаления второго типа называют периостин [31].

Периостин является матрицеллюлярным белком с мол. массой 90 кДа, он продуцируется в ответ на воспалительные стимулы, включая действие IL-4, IL-5, IL-13, многими клетками, в том числе эпителиоцитами и фибробластами [7, 32]. Имеются данные, что периостин модулирует респираторное воспаление и ремоделирование, однако его точные функции полностью не выяснены [33]. Периостин индуцирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты и усиливает фиброз за счет связывания с другими белками экстрацеллюлярного матрикса, такими как коллаген I типа, фибронектин и тенасцин С, а также за счет индукции фибриллогенеза коллагена и его перекрестного связывания [34]. Периостин может влиять на ремоделирование эпителия, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу [34], при котором клетки респираторного эпителия теряют свои эпителиальные свойства и приобретают свойства мезенхимальных клеток, вносящих вклад в формирование фиброза [35]. Базальная секреция периостина эпителиальными клетками может приводить к изменениям в нижележащем матриксе, изменяя отложение коллагена и сшивание коллагеновых фибрилл [34].

Таким образом, с учетом имеющихся данных периостин является также признанным биомаркером активности аллергического воспаления второго типа и потенциальным — ассоциированным с ним патологическим ремоделированием. Следует отметить, что большинство данных о роли периостина в воспалении второго типа и патологическом ремоделировании у пациентов с хроническими аллергическими заболеваниями дыхательных путей были получены в результате применения инвазивных методик — при изучении биоптатов тканей и/или определении содержания периостина в сыворотке крови [33–35].

До настоящего времени остаются малоизученными возможности определения содержания периостина в биосубстратах, получаемых неинвазивно (например, в назальном секрете). Работы по изучению содержания периостина в носовом секрете у пациентов с атопической БА и назальными симптомами в настоящее время единичны. Нами найдено одно исследование, выполненное S. Pham с соавт. [36], в котором продемонстрировано повышение содержания периостина в носовом секрете у детей при обострении БА и выявлены более высокие уровни назального периостина у пациентов с астмой по сравнению со здоровыми. В тех случаях, когда наблюдалось сочетание БА с АР, уровни назального периостина были значимо выше, чем у пациентов с астмой без АР (520,19 и 4,71 пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Однако в данной работе не проводился анализ влияния на содержание назального периостина выраженности назальных симптомов и не учтено наличие или отсутствие гипертрофических изменений синоназальной СО у больных.

Исследование содержания периостина в назальном

секрете у пациентов с атопической БА и назальными симптомами позволяет определить его значение в качестве неинвазивного биомаркера аллергического воспаления второго типа и ассоциированного с ним патологического ремоделирования дыхательных путей.

Цель исследования — изучить содержание периостина и оценить его роль в качестве неинвазивного маркера аллергического воспаления в носовом секрете у детей с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом с учетом клинических проявлений со стороны верхних дыхательных путей, а также наличия или отсутствия гипертрофических изменений СО носа и/или параназальных синусов.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи нами выполнено пилотное нерандомизированное одноцентровое обсервационное исследование. В работе учитывались требования Хельсинкской декларации (2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей детей в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом №323 от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

В исследование были включены 43 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст — 9,0 [7,0; 13,0] года, из них мальчиков — 67% (29/43), девочек — 33% (14/43)), находившихся на лечении по поводу атопической БА и АР в Детской городской клинической больнице №1 Н. Новгорода в 2019–2020 гг. Критерием включения служил диагноз БА, поставленный в соответствии с действующими международными и национальными согласительными документами [1]. Критериями исключения были наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки, сахарного диабета, аутоиммунных расстройств, первичных иммунодефицитов и онкологических заболеваний, а также пероральный прием глюкокортикоидов [37]. Диагноз и тяжесть БА устанавливал лечащий врач в соответствии с имеющимися на тот период рекомендациями GINA [1]. Лечение БА и АР проводилось в соответствии с существующими согласительными документами [1, 38].

Всем детям были выполнены общеклиническое обследование и оценка сенсибилизации методом определения IgE-специфических антител или методом кожных тестов к основным аллергенам, сенсибилизация к которым характерна для Волго-Вятского региона России [39]. Проводили рутинный осмотр ЛОР-органов, а также видеоэндориноларингоскопию с применением гибкой оптики — фибронозофаринголарингоскопа Atmos (Atmos, Германия) с наружным диаметром 3,2 мм, по показаниям — КТ околоносовых пазух [5]. Для оценки выраженности назальных

симптомов использовали шкалу Total Nasal Symptom Score (TNSS) [40]. Количественную оценку уровня контроля БА проводили с помощью теста Asthma control questionnaire-5 (ACQ-5) [41].

Сбор носового секрета для последующего определения содержания в нем периостина выполняли с использованием губчатых тупферов Merocel (Medtronic, США). Тупферы с заранее определенной массой на 2 мин помещали под среднюю носовую раковину с каждой половины носа. Затем тупфер с сорбированным назальным секретом повторно взвешивали, определяли массу полученного секрета и вносили в пробирку 1,5 мл физиологического раствора [42]. Пробирку помещали в шейкер на 10 мин, затем центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин. Отобранную надосадочную жидкость хранили при температуре -20°C не более двух недель. Содержание периостина в назальном секрете определяли иммуоферментным методом на автоматическом иммуоферментном анализаторе ALISEI Quality system (Radim, Италия) с использованием тест-систем Human Periostin/OSF-2 ELISA Kit (Aviscera Bioscience, Inc., США) [43]. В соответствии с инструкцией производителя исследование проводилось дважды для каждого пациента (парные лунки). Для последующего анализа данных использовали усредненное значение показателей. Содержание периостина выражали в нанogramмах в расчете на 1 мг назального секрета.

Статистическая обработка данных. Исследование было пилотным, в связи с этим расчета необходимого объема выборки не проводилось. Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Statgraphics Centurion, v. 16.1.17. Для количественных признаков с целью определения нормальности выборки были рассчитаны стандартизованная асимметрия (standardized skewness) и стандартизованный эксцесс (standardized kurtosis). Если рассчитанные значения этих показателей выходили за пределы диапазона $-2 \dots +2$, то рассматриваемые количественные выборки считали отличными от нормальных. Для выборки основного анализируемого параметра — содержания периостина в назальном секрете — получены значения стандартизованной асимметрии и стандартизованного эксцесса более +5. Таким образом, данная выборка отлична от нормальной, для определения различий между группами были использованы непараметрические критерии. Различия между двумя группами определяли с использованием W-критерия Вилкоксона (Манна–Уитни) — сравнение медиан двух выборок. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — значения первого и третьего квартилей. Для сравнения медиан нескольких групп применяли тест Краскела–Уоллиса (критерий KW). Взаимосвязь между параметрами оценивали с использованием ранговой корреляции (r) Спирмена. Различия между качественными признаками анализировали с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. Медианный возраст обследованных детей составил 9,0 [7,0; 13,0] года, мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту. У всех обследованных пациентов с atopической БА отмечены проявления АР. У 14% (6/43) детей было выявлено легкое течение АР, у 67,4% (29/43) — АР средней степени тяжести, тяжелое течение наблюдалось у 18,6% (8/43) больных. АР у большинства (81,4%, 35/43) пациентов характеризовался персистирующим течением, интермиттирующее течение отмечено у 18,6% (8/43) детей. Период ремиссии АР диагностирован у 30,2% (13/43) обследованных, период обострения — у 69,8% (30/43) детей.

Большинство пациентов имели коморбидную патологию ВДП. Так, по результатам видеоэндоскопического обследования у 34,9% (15/43) детей выявлены гипертрофические изменения СО носа различной степени выраженности: от локальной гипертрофии СО медиальной поверхности носовых раковин (n=9) до полипозных изменений, распространявшихся на околоносовые пазухи (n=6). Пациенты с гипертрофическими изменениями СО были несколько старше, чем пациенты без гипертрофических изменений (W=281,0; p=0,07), статистически значимых гендерных различий не установлено (W=211,5; p=0,6). Течение АР у детей с гипертрофическими изменениями СО в 46,7% (7/15) случаев было среднетяжелым, у 53,3% (8/15) — тяжелым. Среди пациентов с легким течением АР гипертрофических изменений синоназальной СО не выявлено. Таким образом, гипертрофические изменения СО статистически значимо чаще встречались у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР ($\chi^2=19,6$; p=0,001). Гипертрофия глоточной миндалины отмечена у 72% (31/43) детей, аномалии внутриносовых структур, преимущественно в виде искривлений носовой перегородки, — у 72% (31/43) детей.

Выраженность назальных симптомов у детей с БА и АР по шкале TNSS составила 5,0 [3,0; 8,0] балла, эти значения имели статистически значимые различия в зависимости от периода АР, составив 3,0 [2,0; 5,0] балла в период ремиссии и 6,0 [4,0; 8,0] балла — в период обострения АР (W=316,0; p=0,001) (табл. 1). Риноскопическая картина АР у детей с БА характеризовалась изменением цвета СО носа, наличием или отсутствием отека и выделений в носовых ходах.

Отмечена тенденция к более низким значениям TNSS у пациентов с физиологическим цветом СО — 2,5 [0,0; 5,0] балла; у пациентов, имевших бледный цвет СО носовых раковин, они составили 5,0 [3,0; 7,0] балла; у пациентов с наличием гиперемии СО — 7,0 [6,0; 9,5] балла (KW=5,1; p=0,08).

Влияние клинических особенностей аллергического ринита на содержание периостина в назальном секрете пациентов. Медианные значения содержания периостина в назальном секрете у детей с atopической БА и АР составили 0,28 [0,01; 10,69] нг/мг (см. табл. 1). Взаимозависимости данного показателя с возрастом (R=0,04; p=0,78) и полом пациентов (W=174,0; p=0,46) не установлено.

Концентрация периостина в назальном секрете зависела от периода АР и была статистически значимо выше у пациентов, имевших обострение АР, — 0,84 [0,06; 48,79] нг/мг, по сравнению с пациентами в периоде ремиссии АР, у которых данный показатель составил 0,13 [0,00; 0,36] нг/мг (W=274,0; p=0,04). Кроме того, выявлены статистически значимые различия содержания в назальном секрете периостина в зависимости от тяжести АР. При этом минимальные значения данного цитокина в назальном секрете — 0,16 [0,00; 0,36] нг/мг установлены у детей с легким течением АР (n=6), максимальные значения — 10,70 [0,56; 769,20] нг/мг — у детей с тяжелым течением заболевания (n=8). При средней тяжести (n=29) содержание периостина составило 0,20 [0,00; 9,03] нг/мг; KW=6,1; p=0,048.

Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием периостина в носовом секрете и суммарной выраженностью назальных симптомов, оцененной по шкале TNSS, — R=0,31 при p=0,04 (табл. 2). Таким образом, увеличение симптомов АР сопровождалось прогрессивным увеличением содержания периостина в назальном секрете.

Выполнен также анализ взаимосвязи содержания периостина в носовом секрете с выраженностью отдельных симптомов АР (см. табл. 2). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием периостина в носовом секрете и выраженностью ринореи — R=0,36; p=0,02. Выраженность зуда, чихания и назальной обструкции не имела статистически значимой корреляционной взаимосвязи с содержанием назального периостина в рассматриваемой выборке.

Таблица 1

Содержание периостина в назальном секрете у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Все пациенты (n=43)	Период аллергического ринита		Статистические различия между группами
		ремиссия (n=13)	обострение (n=30)	
TNSS, баллы	5,0 [3,0; 7,0]	3,0 [2,0; 5,0]	6,0 [4,5; 8,5]	W=360,5; p=0,0001
Периостин, нг/мг	0,28 [0,01; 10,69]	0,13 [0,00; 0,36]	0,84 [0,06; 48,79]	W=274,0; p=0,04

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между выраженностью симптомов аллергического ринита (в баллах), оцененных по шкале TNSS, и содержанием периостина в носовом секрете

Клинический параметр	R	p
Ринорея	0,36	0,02
Зуд	0,16	0,32
Чихание	0,13	0,39
Обструкция	0,21	0,19
TNSS	0,31	0,04



Рис. 1. Фрагмент риновидеоэндоскопии пациентки С., 8 лет, с диагнозом: «бронхиальная астма, atopическая, персистирующая, контролируемая. Аллергический ринит, персистирующий, тяжелое течение, период обострения, гипертрофия слизистой оболочки задних концов нижних носовых раковин»

Видны гипертрофические изменения слизистой оболочки медиальной поверхности задних концов нижних носовых раковин. Уровень периостина в носовом секрете — 10,7 нг/мг

Влияние гипертрофических изменений синоназальной слизистой оболочки на содержание периостина в назальном секрете пациентов.

Наше исследование показало, что у пациентов с наличием гипертрофических изменений синоназальной СО (n=15) наблюдались более высокие уровни периостина в носовом секрете — 0,78 [0,13; 162,10] нг/мг — по сравнению с детьми без гипертрофии СО (n=28) — 0,18 [0,001; 4,30] нг/мг, различия имели характер тенденции, W=286,5; p=0,051.

Проведен анализ содержания периостина в назальном секрете у пациентов, имевших различные клинические варианты гипертрофических изменений синоназальной СО. У 9 пациентов с БА и АР выявлена гипертрофия СО медиальной поверхности носовых раковин, а у 6 — полипозные изменения СО носа, распространяющиеся на околоносовые пазухи. Уровень периостина в носовом секрете у детей с гипертрофическими изменениями (n=9) составил 21,6 [10,7;

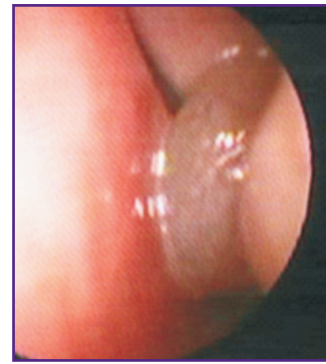


Рис. 2. Фрагмент риновидеоэндоскопии пациентки М., 9 лет, с диагнозом: «бронхиальная астма, atopическая, легкое течение, интермиттирующая, период ремиссии. Аллергический риносинусит, персистирующий. Полипозный риносинусит»

Видна полипозная гипертрофия слизистой оболочки, обтурирующая средний носовой ход слева. Уровень периостина в носовом секрете — 0,056 нг/мг

1516,8] нг/мг, что статистически значимо выше, чем в группе с полипозными изменениями СО (n=6) — 0,17 [0,001; 0,32] нг/мг; W=48,0; p=0,02 (рис. 1, 2).

На рисунках представлены фрагменты риновидеоэндоскопического обследования пациентов с БА и АР, имевших различные клинические варианты гиперпластических и гипертрофических изменений синоназальной СО. При этом у пациентки с atopической БА и АР, имевшей гипертрофические изменения СО медиальной поверхности задних концов нижних носовых раковин, уровень периостина в носовом секрете был высоким и составил 10,7 нг/мг (см. рис. 1). В то же время у пациентки с atopической БА и АР, имевшей полипозную гипертрофию СО (с обтурацией среднего носового хода слева), уровень назального периостина был существенно ниже и составил 0,056 нг/мг (см. рис. 2).

В выполненном исследовании не выявлено статистически значимого влияния на содержание периостина в назальном секрете у детей с atopической БА и АР изменений архитектоники носа и состояния глоточной миндалины. Так, медианные значения периостина у пациентов с нормальной архитектурой носа (n=12) составили 0,15 [0,001; 0,63] нг/мг, а у детей с аномалиями внутриносовых структур (n=21) — 0,45 [0,001; 21,59] нг/мг (W=242,5; p=0,13). У детей с нормальным развитием глоточной миндалины (n=13) средние значения периостина составили 0,27 [0,16; 0,81] нг/мг, у пациентов с гипертрофией глоточной миндалины (n=20) — 0,28 [0,001; 13,28] нг/мг (W=173,0; p=0,74).

Обсуждение

В исследовании впервые проведены изучение содержания периостина в назальном секрете у детей с atopической БА и АР с учетом клинических особенно-

стей патологии ВДП, а также оценка потенциального значения назального периостина в качестве неинвазивного биомаркера активности аллергического воспаления ВДП и гипертрофических изменений синоназальной СО.

Установлено, что период АР оказывает статистически значимое влияние на уровень периостина в назальном секрете пациентов, при обострении АР его содержание статистически значимо выше, чем в период ремиссии. Это согласуется с имеющимися экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что активация аллергического воспаления дыхательных путей сопровождается усилением синтеза периостина. В работе J.M. Lopez-Guisa и соавт. [44] продемонстрировано, что экспрессия генов периостина эпителиальными клетками носа после стимуляции IL-4/IL-13 значительно (в 3,9 раза) повышается у пациентов с БА по сравнению с неастматиками. В исследовании S. Pham с соавт. [36] выявлены более высокие уровни назального периостина у пациентов с астмой по сравнению со здоровыми и отмечено повышение его уровня при обострении БА.

Продemonстрировано, что усиление тяжести АР у больных БА и АР также сопровождается статистически значимым повышением уровня периостина в назальном секрете, $p=0,048$. Анализ взаимосвязи содержания периостина в назальном секрете и количественных оценок симптомов АР с привлечением шкалы TNSS демонстрирует наличие статистически значимой положительной корреляционной взаимосвязи ($R=0,31$; $p=0,04$). При этом наибольшая взаимосвязь установлена с симптомом ринореи ($R=0,36$; $p=0,02$). Это согласуется с имеющимися литературными данными о том, что повышение экспрессии периостина сопровождается усилением работы желез дыхательных путей и увеличением количества секрета [33, 45].

Таким образом, если рассматривать клинические проявления АР в качестве отражения аллергического воспаления, можно утверждать, что усиление воспалительного процесса, клинически проявляющееся в виде усиления тяжести и симптомов обострения АР, сопровождается синхронным повышением содержания в назальном секрете периостина. Это свидетельствует о том, что уровень назального периостина у пациентов с атопической БА и АР можно рассматривать в качестве неинвазивного биомаркера активности локального аллергического воспаления назальной СО. Это подтверждается имеющимися данными, как теоретическими и экспериментальными, так и клиническими, полученными с использованием инвазивных методов отбора биосубстратов (системных и органоспецифических), о вовлеченности периостина в генез аллергического Th2-зависимого воспаления в респираторном тракте [31, 33, 46, 47].

При рассмотрении содержания периостина в назальном секрете у пациентов с учетом наличия или отсутствия гипертрофических изменений синоназальной СО получены неоднозначные данные. С од-

ной стороны, уровень назального периостина в нашем исследовании имел четкую тенденцию к более высоким значениям у пациентов с наличием гипертрофических изменений СО. С другой стороны, этот уровень демонстрировал статистически значимую зависимость от клинического варианта синоназальной гипертрофии. У пациентов с полипозными изменениями синоназальной СО он составил $0,17 [0,00; 0,32]$ нг/мг, что сопоставимо с уровнем назального периостина у пациентов, не имевших гипертрофических изменений синоназальной СО, — $0,18 [0,00; 4,30]$ нг/мг, $p=0,83$. В то же время у детей с гипертрофией СО медиальной поверхности носовых раковин он был статистически значимо выше, составив $21,6 [10,7; 1516,8]$ нг/мг, $p=0,02$. Это не согласуется с данными литературы, в которых представлены результаты исследований с привлечением инвазивных и малоинвазивных техник, показавших как повышение экспрессии гена периостина, так и увеличение его содержания в тканях синоназальных полипов и в системных биосубстратах [30, 45, 46]. Так, например, в исследовании T. Asano и соавт. [48] показано, что уровни периостина в сыворотке крови у пациентов с астмой с хроническим риносинуситом и полипами носа были значительно выше ($130,0 \pm 46,6$ нг/мл), чем у пациентов без полипов носа ($87,9 \pm 37,7$ нг/мл), $p=0,001$. Однако в данном случае уровень периостина исследовали в сыворотке крови, которая представляет собой системный биосубстрат. В обзоре A.E. Lehmann и соавт. [49] также приводятся многочисленные данные о повышении содержания периостина и повышении экспрессии гена периостина в тканях полипов у пациентов с Th2-зависимым воспалительным процессом и/или атопической БА.

По нашему мнению, данное противоречие может иметь следующее объяснение. Эффекты ремоделирования, свойственные периостину, проявляются наиболее полно в тех случаях, когда его секреция эпителиоцитами осуществляется по направлению к базальной мембране. Возможно также, что при некоторых вариантах патологического ремоделирования повышение его содержания более свойственно для тканей и системных биосубстратов, в то время как попадание периостина в секреты является менее выраженным [34].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные указывают на то, что увеличение содержания периостина в назальном секрете у пациентов с БА и АР является характерным для обострения АР и усиления тяжести его течения. Это позволяет рассматривать содержание периостина в назальном секрете в качестве биомаркера активности локального аллергического воспаления ВДП у этих пациентов.

В то же время информативность назального содержания периостина по отношению к гипертрофическим изменениям синоназальной СО неоднозначна. Уровни периостина в назальном секрете у детей с отсутствием синоназальной гипертрофии и у детей

с полипозными изменениями синоназальной СО были сопоставимы, но статистически значимо ниже, чем у детей с гиперплазией СО медиальных поверхностей носовых раковин. Это не позволяет рассматривать назальное содержание данного цитокина в качестве универсального биомаркера синоназальной гипертрофии и требует дополнительных исследований. Вполне возможно, что применение малоинвазивных методик, включая выполнение браш-биопсии, даст возможность более детально оценить информативность определения периостина в качестве биомаркера гипертрофических изменений синоназальной СО.

Ограничением нашего исследования явилось отсутствие расчета на необходимом объеме выборки, так как данная работа являлась первой по количественному определению уровня периостина в назальном секрете у детей с atopической БА и АР с учетом клинической характеристики патологии ВДП. Однако полученные результаты позволяют в дальнейшем проверить их на необходимом объеме выборки и установить точные закономерности изменения уровня периостина в назальном секрете у данного контингента пациентов. На следующем этапе исследований планируется рассмотреть взаимосвязь содержания периостина в назальном секрете с другими биомаркерами воспаления и ремоделирования тканей у пациентов с БА и АР на выборке достаточного объема.

Заключение

Обострение и усиление тяжести течения АР у пациентов с atopической БА сопровождаются повышением содержания периостина в назальном секрете. Это позволяет рассматривать уровень назального периостина в качестве неинвазивного биомаркера локального аллергического воспаления слизистой оболочки носа у пациентов с atopической БА и АР. Содержание назального периостина у пациентов с гипертрофическими изменениями синоназальной СО зависит от клинического варианта гипертрофии и требует дополнительного изучения.

Финансирования исследования. Исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской работы Медицинского института РУДН по теме №031216-0-000 «Изучение клинико-патогенетических аспектов приобретенных и врожденных заболеваний дыхательной системы у детей».

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература/References

1. GINA. *Global strategy for asthma management and prevention*. 2019. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.

2. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Bacharier L.B., Becker A., Brusselle G., Buhl R., Cruz A.A., Fleming L., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Lin J., Pedersen S.E., Sheikh A., Yorgancioglu A., Boulet L.P. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019; 53(6): 1901046, <https://doi.org/10.1183/13993003.01046-2019>.

3. Красильникова С.В., Елисеева Т.И., Попов К.С., Туш Е.В., Халецкая О.В., Овсянников Д.Ю., Балаболкин И.И., Шахов А.В., Прахов А.В. Мультиморбидность патологии верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97(2): 19–26.

Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Popov K.S., Tush E.V., Khaletskaya O.V., Ovsyannikov D.Y., Balabolkin I.I., Shakhov A.V., Prahov A.V. Multimorbidity of upper respiratory tract pathology in children with bronchial asthma. *Pediatria. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2018; 97(2): 19–26.

4. Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Shakhov A.V., Geppe N.A. Capabilities of nasal videoendoscopy in diagnostics of pharyngeal tonsil condition in children with bronchial asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(3): 126–136, <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.3.15>.

5. Krasilnikova S.V., Tush E.V., Babaev S.Yu., Khaletskaya A.I., Popov K.S., Novozhilov A.A., Abubakirov T.E., Eliseeva T.I., Ignatov S.K., Shakhov A.V., Kubysheva N.I., Solovyev V.D. Endonasal infrared thermometry for the diagnosis of allergic inflammation of the nasal mucosa in patients with bronchial asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(4): 201–208, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.25>.

6. Красильникова С.В., Елисеева Т.И., Ремизова Н.В., Соодаева С.К., Шахов А.В., Прахов А.В. Патология носа и параназальных синусов у детей с бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2012; 4: 45–49, <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-4-45-49>.

Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Remizova N.V., Soodaeva S.K., Shakhov A.V., Prahov A.V. Nose and paranasal sinuses pathology in children with bronchial asthma. *Pulmonologia* 2012; 4: 45–49, <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-4-45-49>.

7. Eliseeva T.I., Tush E.V., Krasilnikova S.V., Kuznetsova S.V., Larin R.A., Kubysheva N.I., Khaletskaya O.V., Potemina T.E., Ryazantsev S.V., Ignatov S.K. Metabolism of the extracellular matrix in bronchial asthma (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(4): 220–234, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.25>.

8. Takabayashi T., Schleimer R.P. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(3): 740–750, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.027>.

9. Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Babaev S.Y., Novozhilov A.A., Ovsyannikov D.Y., Ignatov S.K., Kubysheva N.I., Shakhov A.V. Dependence of anterior active rhinomanometry indices on nasal obstructive disorders in children with atopic bronchial asthma complicated by nasal symptoms. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1869613, <https://doi.org/10.1155/2018/1869613>.

10. Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Geppe N.A., Babaev S.Y., Tush E.V., Khaletskaya O.V., Ovsyannikov D.Y., Balabolkin I.I., Ignatov S.K., Kubysheva N.I. Effect of nasal

obstructive disorders on sinonasal symptoms in children with different levels of bronchial asthma control. *Can Respir J* 2018; 2018: 4835823, <https://doi.org/10.1155/2018/4835823>.

11. Крюков А.И., Бондарева Г.П., Нгуен Т.Ф. Аллергический ринит, осложненный гипертрофией слизистой оболочки полости носа: результаты пилотного обсервационного исследования. *Русский медицинский журнал* 2020; 5: 17–20.

Kryukov A.I., Bondareva G.P., Nguen T.F. Allergic rhinitis complicated by hypertrophy of the nasal mucosa: results of a pilot observational study. *Russkij medicinskij zurnal* 2020; 5: 17–20.

12. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Baroody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., De Gabor L., Desrosiers M., Diamant Z., Douglas R.G., Gevaert P.H., Hafner A., Harvey R.J., Joos G.F., Kalogjera L., Knill A., Kocks J.H., Landis B.N., Limpens J., Lebeer S., Lourenco O., Meco C., Matricardi P.M., O'Mahony L., Philpott C.M., Ryan D., Schlosser R., Senior B., Smith T.L., Teeling T., Tomazic P.V., Wang D.Y., Wang D., Zhang L., Agius A.M., Ahlstrom-Emanuelsson C., Alabri R., Albu S., Alhabash S., Aleksic A., Aloulah M., Al-Qudah M., Alsaleh S., Baban M.A., Baudoin T., Balvers T., Battaglia P., Bedoya J.D., Beule A., Bofares K.M., Braverman I., Brozek-Madry E., Richard B., Callejas C., Carrie S., Caulley L., Chussi D., de Corso E., Coste A., El Hadi U., Elfarouk A., Eloy P.H., Farrokhi S., Felisati G., Ferrari M.D., Fishchuk R., Grayson W., Goncalves P.M., Grdinic B., Grgic V., Hamizan A.W., Heinichen J.V., Husain S., Ping T.I., Ivaska J., Jakimovska F., Jovancevic L., Kakade E., Kamel R., Karpischenko S., Kariyawasam H.H., Kawauchi H., Kjeldsen A., Klimek L., Krzeski A., Kopacheva Barsova G., Kim S.W., Lal D., Letort J.J., Lopatin A., Mahdjoubi A., Mesbahi A., Netkovski J., Nyenbue Tshipukane D., Obando-Valverde A., Okano M., Onerci M., Ong Y.K., Orlandi R., Otori N., Ouenoughy K., Ozkan M., Peric A., Plzak J., Prokopakis E., Prepageran N., Psaltis A., Pugin B., Raftopoulos M., Rombaux P., Riechelmann H., Sahtout S., Sarafoleanu C.C., Searyoh K., Rhee C.S., Shi J., Shkoukani M., Shukuryan A.K., Sicak M., Smyth D., Sindvongs K., Soklic Kosak T., Stjerne P., Sutikno B., Steinsvag S., Tantilipikorn P., Thanaviratnanich S., Tran T., Urbancic J., Valiulius A., Vasquez de Aparicio C., Vicheva D., Virkkula P.M., Vicente G., Voegels R., Wagenmann M.M., Wardani R.S., Welge-Lussen A., Witterick I., Wright E., Zabolotniy D., Zsolt B., Zwetsloot C.P. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58(Suppl S29): 1–464, <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.

13. Caimmi D., Matti E., Pelizzo G., Marseglia A., Caimmi S., Labo E., Licari A., Pagella F., Castellazzi A.M., Pusateri A., Parigi G.B., Marseglia G.L. Nasal polyposis in children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(1 Suppl): S77–S83.

14. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Полипозный риносинусит у детей. *Вестник оториноларингологии* 2016; 81(2): 70–73, <https://doi.org/10.17116/otorino201681270-73>.

Karpova E.P., Emel'yanova M.P., Tulupov D.A. Polypous rhinosinusitis in the children. *Vestnik otorinolaringologii* 2016; 81(2): 70–73, <https://doi.org/10.17116/otorino201681270-73>.

15. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer L.,

Bousquet J., Canonica G.W., Deneyer L., Desrosiers M., Diamant Z., Han J., Heffler E., Hopkins C., Jankowski R., Joos G., Knill A., Lee J., Lee S.E., Marien G., Pugin B., Senior B., Seys S.F., Hellings P.W. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019; 74(12): 2312–2319, <https://doi.org/10.1111/all.13875>.

16. Banoub R.G., Phillips K.M., Hoehle L.P., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. *Laryngoscope* 2018; 128(5): 1033–1038, <https://doi.org/10.1002/lary.26901>.

17. Schlosser R.J., Smith T.L., Mace J., Soler Z.M. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2017; 72(3): 483–491, <https://doi.org/10.1111/all.13048>.

18. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M., Batra P.S., Bernal-Sprekelsen M., Bhattacharyya N., Chandra R.K., Chiu A., Citardi M.J., Cohen N.A., DeGaudio J., Desrosiers M., Dhong H.J., Douglas R., Ferguson B., Fokkens W.J., Georgalas C., Goldberg A., Gosepath J., Hamilos D.L., Han J.K., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jankowski R., Javer A.R., Kern R., Kountakis S., Kowalski M.L., Lane A., Lanza D.C., Lebowitz R., Lee H.M., Lin S.Y., Lund V., Luong A., Mann W., Marple B.F., McMains K.C., Metson R., Naclerio R., Nayak J.V., Otori N., Palmer J.N., Parikh S.R., Passali D., Peters A., Piccirillo J., Poetker D.M., Psaltis A.J., Ramadan H.H., Ramakrishnan V.R., Riechelmann H., Roh H.J., Rudmik L., Sacks R., Schlosser R.J., Senior B.A., Sindwani R., Stankiewicz J.A., Stewart M., Tan B.K., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Weitzel E.K., Wise S., Woodworth B.A., Wormald P.J., Wright E.D., Zhou B., Kennedy D.W. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6(Suppl 1): S22–S209, <https://doi.org/10.1002/alar.21695>.

19. Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in airway diseases. *Chest* 2019; 156(1): 141–149, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.101>.

20. Xiang R., Zhang Q.P., Zhang W., Kong Y.G., Tan L., Chen S.M., Deng Y.Q., Tao Z.Z., Xu Y. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276(1): 115–130, <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5195-x>.

21. Wang X., Zhang N., Bo M., Holtappels G., Zheng M., Lou H., Wang H., Zhang L., Bachert C. Diversity of T_H cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(5): 1344–1353, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.041>.

22. Емельянова М.П., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Полипозный риносинусит у детей. Эпидемиология и вероятные причины. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2017; 1(48): 28–31.

Emel'yanova M.P., Karpova E.P., Tulupov D.A. Polypoid rhinosinusitis in children. Epidemiology and possible causes. *Allergologia i immunologia v pediatrii* 2017; 1(48): 28–31.

23. Tush E.V., Eliseeva T.I., Khaletskaya O.V., Krasilnikova S.V., Ovsiyannikov D.Yu., Potemina T.E., Ignatov S.K. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(2): 133–149, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.20>.

24. Nakayama T., Sugimoto N., Okada N., Tsurumoto T., Mitsuyoshi R., Takaishi S., Asaka D., Kojima H., Yoshikawa M., Tanaka Y., Haruna S.I. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46(3): 374–383, <https://doi.org/10.1016/j.anl.2018.09.004>.
25. Kim D.K., Kang S.I., Kong I.G., Cho Y.H., Song S.K., Hyun S.J., Cho S.D., Han S.Y., Cho S.H., Kim D.W. Two-track medical treatment strategy according to the clinical scoring system for chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10(5): 490–502, <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.5.490>.
26. Nomura K., Kojima T., Fuchimoto J., Obata K., Keira T., Himi T., Sawada N. Regulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines. *Laryngoscope* 2012; 122(6): 1185–1192, <https://doi.org/10.1002/lary.23261>.
27. Ebbo M., Crinier A., Vély F., Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(11): 665–678, <https://doi.org/10.1038/nri.2017.86>.
28. Kouzaki H., O'Grady S.M., Lawrence C.B., Kita H. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009; 183(2): 1427–1434, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900904>.
29. Красильникова С.В., Овсянников Д.Ю., Елисева Т.И., Туш Е.В., Большова Е.В., Ларин Р.А., Фролов П.А., Балаболкин И.И. Тимусный стромальный лимфопоэтин как предиктор формирования гипертрофических изменений слизистой оболочки носа у детей с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(4): 71–78.
- Krasil'nikova S.V., Ovsyannikov D.Yu., Eliseeva T.I., Tush E.V., Bol'shova E.V., Larin R.A., Frolov P.A., Balabolkin I.I. Thymic stromal lymphopoietin as a predictor of hypertrophic changes in the nasal mucosa in children with atopic bronchial asthma and allergic rhinitis. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(4): 71–78.
30. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Хаитов М.Р. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии* 2019; 84(6): 42–47, <https://doi.org/10.17116/otorino20198406142>.
- Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Egorov V.I., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R. Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP. *Vestnik otorinolaringologii* 2019; 84(6): 42–47, <https://doi.org/10.17116/otorino20198406142>.
31. Oishi K., Matsunaga K., Shirai T., Hirai K., Gon Y. Role of type2 inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med* 2020; 9(8): E2670, <https://doi.org/10.3390/jcm9082670>.
32. Li W., Gao P., Zhi Y., Xu W., Wu Y., Yin J., Zhang J. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respir Res* 2015; 16(1): 57, <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0218-2>.
33. Izuhara K., Conway S.J., Moore B.B., Matsumoto H., Holweg C.T., Matthews J.G., Arron J.R. Roles of periostin in respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 949–956, <https://doi.org/10.1164/rccm.201510-2032PP>.
34. Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L., Kerr S., Woodruff P.G., Hou L., Muller S.J., Fahy J.V. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(32): 14170–14175, <https://doi.org/10.1073/pnas.1009426107>.
35. Hackett T.L. Epithelial-mesenchymal transition in the pathophysiology of airway remodelling in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(1): 53–59, <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834ec6eb>.
36. Pham S., Hardin O., Dinwiddie D.L., Bhattacharyya S., Stoner A., Kincaid J.C., Kirkpatrick C., Putt C., Kennedy J.L. Nasal periostin levels and acute symptoms in asthmatics during viral-induced exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): AB206, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.629>.
37. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., Халед М., Фролов П.А., Нгуен Б.В., Илларионова Т.Ю., Семятов С.М., Елисева Т.И. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98(1): 186–192, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-186-192>.
- Ovsyannikov D.Y., Kuzmenko L.G., Nazarova T.I., Haled M., Frolov P.A., Nguen B.V., Illarionova T.Y., Semyatov S.M., Eliseeva T.I. Clinical and laboratory markers of bacterial infection in children of different ages. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2019; 98(1): 186–192, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-186-192>.
38. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I. Modern technologies of bronchial asthma control in children (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2015; 7(2): 168–184, <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.21>.
39. Нилова М.Ю., Туш Е.В., Елисева Т.И., Красильникова С.В., Халецкая О.В., Попов К.С., Новикова Н.А. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2019; 2: 17–23.
- Nilova M.Y., Tush E.V., Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Khaletskaya O.V., Popov K.S., Novikova N.A. Structure of sensitization to aeroallergens in children with atopic bronchial asthma. *Allergologia i immunologia v pediatrii* 2019; 2: 17–23.
40. Krouse J., Lund V., Fokkens W., Meltzer E.O. Diagnostic strategies in nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010; 3: 59–67, <https://doi.org/10.2147/ijgm.s8084>.
41. Juniper E.F., Gruffydd-Jones K., Ward S., Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36(6): 1410–1416, <https://doi.org/10.1183/09031936.00117509>.
42. Watelet J.B., Gevaert P., Holtappels G., Van Cauwenberge P., Bachert C. Collection of nasal secretions for immunological analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(5): 242–246, <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0691-y>.
43. Rimmer J., Hellings P., Lund V.J., Alobid I., Beale T., Dassi C., Douglas R., Hopkins C., Klimek L., Landis B., Mosges R., Ottaviano G., Psaltis A., Surda P., Tomazic P.V., Vent J., Fokkens W. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2019; 57(Suppl S28): 1–41, <https://doi.org/10.4193/Rhin19.410>.
44. Lopez-Guisa J.M., Powers C., File D., Cochrane E., Jimenez N., Debley J.S. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4): 990–997.e6, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.035>.

45. Wei Y., Ma R., Zhang J., Wu X., Yu G., Hu X., Li J., Liu Z., Ji W., Li H., Wen W. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma. *J Thorac Dis* 2018; 10(12): 6585–6597, <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.12>.
46. Qin Z., Li X., Cai X., Li J., Zhu H., Ma Y., Wu S., Liu D. Periostin: a novel biomarker for chronic rhinosinusitis. *B-Ent* 2016; 12(4): 305–313.
47. Bobolea I., Barranco P., Del Pozo V., Romero D., Sanz V., Lopez-Carrasco V., Canabal J., Villasante C., Quirce S. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy* 2015; 70(5): 540–546, <https://doi.org/10.1111/all.12580>.
48. Asano T., Kanemitsu Y., Takemura M., Yokota M., Fukumitsu K., Takeda N., Ichikawa H., Uemura T., Takakuwa O., Ohkubo H., Maeno K., Ito Y., Oguri T., Maki Y., Ono J., Ohta S., Nakamura Y., Izuhara K., Suzuki M., Niimi A. Serum periostin as a biomarker for comorbid chronic rhinosinusitis in patients with asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(5): 667–675, <https://doi.org/10.1513/annalsats.201609-720oc>.
49. Lehmann A.E., Scangas G.A., Bergmark R.W., El Rassi E., Stankovic K.M., Metson R. Periostin and inflammatory disease: implications for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 160(6): 965–973, <https://doi.org/10.1177/0194599819838782>.