



© CC А. В. Камаев, 2020  
УДК 616.248 + 616.24]-092 : 57  
DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79

**А. В. Камаев\***

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ПЕРИОСТИН КАК ПРЕДИКТОР НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ АСТМЫ И СНИЖЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Поступила в редакцию 20.11.2020 г.; принята к печати 15.02.2021 г.

### Резюме

**Введение.** Неконтролируемая бронхиальная астма (БА) повышает риск госпитализаций, будущих обострений и снижает качество жизни; факторы, определяющие вероятность достижения контроля, активно изучаются.

**Методы и материалы.** В открытое проспективное исследование включили 104 пациента трех групп: дети (6–11 лет, n = 38), подростки (14–17 лет, n = 35), взрослые (25–50 лет, n = 31). Критерии включения: стаж диагноза БА ≥12 месяцев, неконтролируемая астма, ≥14 дней без острой респираторной инфекции. На визите 1 выполняли сбор анамнеза, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), взятие сыворотки крови и назального браш-биоптата для исследования периостина. Корректировали базисную терапию и возможные факторы риска неконтролируемой БА. С интервалом 6 месяцев проводили еще 2 визита. Статистическая обработка включала в себя ANOVA (критерий Краскела – Уоллиса) и коэффициент Пирсона. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Контроля БА достигли 75 % пациентов группы «Дети», 70,6 % из группы «Подростки» и 53,6 % из группы «Взрослые». Факторы риска недостижения контроля: ожирение, неатопический фенотип, объем сформированного выдоха за 1 с (ОФВ1) <65 % от нормы. Концентрация периостина сыворотки значимо выше у пациентов, не достигших контроля БА, Me [Q25; Q75] = 32,9 [28,6; 39,1] нг/мл. Назальные концентрации периостина были максимальными в группе «Подростки»: 9,8 [4,8; 11,2] нг/мл. Уровень назального периостина и низкий ОФВ1 имеют умеренную обратную корреляцию ( $r = -0,61$ ).

**Заключение.** Содержание периостина в сыворотке и в назальном эпителии может использоваться для оценки эффективности лечения и долгосрочных рисков потери контроля БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, контроль, периостин, возрастные группы, прогноз течения

**Для цитирования:** Камаев А. В. Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2020;27(4):71–79. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79.

\* **Автор для связи:** Андрей Вячеславович Камаев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, СанктПетербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: andykkam@mail.ru.

**Andrey V. Kamaev\***

Pavlov University, St Petersburg, Russia

## PERIOSTIN AS A PREDICTOR OF UNCONTROLLED ASTHMA AND LUNG FUNCTION DECREASE IN PATIENT OF DIFFERENT AGE GROUPS

Received 20.11.2020; accepted 15.02.2021

### Summary

**Introduction.** Uncontrolled bronchial asthma (BA) increases risk of hospitalizations, future exacerbations and decreases quality of life; factors improving the probability to achieve BA control are under study.

**Methods and materials.** The open prospective study included 104 patients of three groups: children (6–11 years, n=38), adolescents (14–17 years, n=35) and adults (25–50 years, n=31). Inclusion criteria: BA duration  $\geq 12$  month, uncontrolled asthma, absence of acute respiratory infection for 14 days. Clinical history, respiratory function and sampling (serum and nasal brushings) for periostin assay were performed on Visit 1. Maintenance therapy correction and triggers avoiding recommendations were made. Two further visits 6 months apart were done. Statistical processing included ANOVA (Kruskall – Wallis test) and Pearson correlation test. Differences were considered significant when  $p < 0.05$ .

**Results.** 75 % of «Children» group, 70.6 % of «Adolescents» and 53.6 % of «Adults» had achieved BA control. Obesity, non-atopic phenotype, FEV1 <65 % of predicted were risk factors of uncontrolled BA. Serum periostin levels were highest in uncontrolled BA subgroup, Me [Q25; Q75] = 32.9 [28.6; 39.1] ng/ml. Nasal periostin levels were highest in «Adolescent» group: 9.8 [4.8; 11.2] ng/ml. Nasal periostin and low FEV1 had moderate reverse correlation ( $r = -0.61$ ).

**Conclusion.** Serum and nasal periostin levels could indicate treatment efficacy and prognose future risks of BA control loss.

**Keywords:** bronchial asthma, control, periostin, age groups, future risks assessment

**For citation:** Kamaev A. V. Periostin as a predictor of uncontrolled asthma and lung function decrease in patient of different age groups. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(4):71–79. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79.

\* **Corresponding author:** Andrey V. Kamaev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: andydkkam@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) относится к широко распространенным (5–7 % популяции) хроническим пульмонологическим заболеваниям и, по современным представлениям, неизлечима [1, 2]. Возраст дебюта заболевания и возрастная эволюция симптомов БА являются предметом активной научной дискуссии [3, 4]; в том числе, эти параметры рассматриваются как один из факторов гетерогенности БА [5]. Наиболее изученным и наиболее распространенным фенотипом и, вероятно, эндотипом БА является атопическая астма как частный случай более широкой группы Т2-астмы [2, 6]. При этом клиничко-патогенетическом варианте течения БА характерным является дебют в молодом возрасте, чаще в детстве, а основными триггерами обострений выступают контакты с аэроаллергенами (хотя приступы, связанные с респираторными инфекциями, — также не редкость) [7–9].

Характеристики тяжести и контроля БА тесно взаимосвязаны. При первой постановке диагноза астмы, до начала противовоспалительной терапии, возможна оценка тяжести БА на основании клинических признаков. В дальнейшем, на фоне использования препаратов базисной терапии, сначала фиксируют достижение контролируемого течения БА, а затем определяют минимальный объем фармакологической поддержки, который позволяет его удерживать [1, 2, 8]. В реальной клинической практике, как свидетельствуют и международные, и российские исследования, полного контроля БА достигают не более 25 % пациентов, а в некоторых выборках (подростки и молодые взрослые) доля пациентов с неконтролируемым течением БА может превышать 45 % [10, 11]. Интересно, что независимо от степени тяжести, в том числе и при тяжелом течении, длительное контролируемое течение БА достижимо не менее чем у 85 % пациентов любого возраста, но только в условиях контролируемых клинических исследований [9]. Факторами, определяющими возможность достижения контроля БА, являются соответствие объема противовоспалительной терапии клиническим проявлениям астмы, приверженность пациентов

и их семей выполнению назначений и предупреждение нежелательных явлений, связанных с терапией [2, 8].

Прогнозирование ожидаемой эффективности базисной терапии БА, оценка вероятности будущих обострений в настоящее время являются приоритетом в ведении пациентов с астмой любой степени тяжести [1, 2, 8]. При этом доля пациентов, не отвечающих или не полностью отвечающих на проводимую терапию, остается довольно значимой (от 5 до 30 % в подгруппах разного возраста и разной степени тяжести БА) [12]. На практике прогнозирование риска будущих обострений БА осуществляется на основе показателей функции внешнего дыхания и анамнестических критериев [1, 2, 8]. Такой подход в большей степени оценивает морфологические последствия воспалительных изменений (ремоделирование бронхиальной стенки), чем иммунологическую активность. Добавление биологического маркера (маркеров) в комплексную оценку текущего состояния пациентов с БА и, в особенности, прогнозирование будущих рисков обострений может быть высокоэффективным [13]. Среди различных молекул, описанных в литературе как потенциальные биомаркеры Т2-воспаления, особое внимание привлекает периостин.

Периостин — это белок внеклеточного матрикса, который эпителиальные клетки человека используют для адгезии и миграции; кроме эпителия, он активно секретируется клетками мезенхимального ряда (в частности, фибробластами). Показано, что у пациентов, страдающих БА, уровень периостина существенно выше, чем показатели концентрации этого белка у лиц, не страдающих астмой, в различных биоматериалах (кровь, мокрота, бронхиальные биоптаты и жидкость бронхоальвеолярного лаважа) [14]. В патогенезе астмы периостин участвует в острой фазе, выступая как провоспалительный белок, стимулятор продукции и секреции эозинофилами таких медиаторов, как ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующих факторов роста бета-1 и -2, цистениловых лейкотриенов и простагландина E2, а также выброса эозинофилами супероксидного

Таблица 1

## Демографические характеристики и детали анамнеза включенных в исследование пациентов

Table 1

## Demographic features and clinical history marks of included patients

Показатель	Группа		
	«Дети»	«Подростки»	«Взрослые»
Возрастной интервал, лет	6 – 11	14 – 17	25 – 49
Число пациентов, n	38	35	31
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	8,3 [6,8; 9,9]	16,5 [15,1; 17,3]	33,7 [27,7; 34,7]
Доля мужчин, n (%)	27 (71)	21 (60)	14 (45,2)
Давность постановки диагноза БА, лет, Me [Q25; Q75]	1,9 [1,2; 2,3]	4,7 [3,5; 5,1]	8,6 [5,9; 17,4]
Сопутствующий аллергический ринит, n (%)	35 (92,1)	29 (82,8)	20 (64,5)
Сопутствующий атопический дерматит, n (%)	11 (28,9)	6 (17,1)	4 (12,9)

аниона [15]. Кроме активного вовлечения в воспаление второго типа, периостин непосредственно накапливается в базальной мембране бронхов, провоцируя ее утолщение и ремоделирование [16]. Важной отличительной особенностью этого белка как потенциального биомаркера при БА является стабильность концентрации, независимо от времени года, периода заболевания или времени суток [16].

Классическим биологическим материалом для оценки иммунологических изменений при астме выступает сыворотка крови. В то же время актуальные публикации обращают внимание на важность оценки локальных факторов, в частности, медиаторов, вырабатываемых эпителиальными клетками бронхов. Оптимальным биоматериалом для таких исследований могут служить биоптаты бронхиальной стенки или жидкость БАЛ, однако их получение затруднительно в амбулаторной практике, а степень инвазивности исследования накладывает и существенные возрастные и этические ограничения. В современной аллергологии активно обсуждается и находит множество клинических подтверждений концепция «единых дыхательных путей», предложенная Жаном Бюске, предполагающая, что молекулярные воспалительные изменения, характерные для бронхиальной стенки при астме, находят свое отражение и в воспалительных изменениях назального эпителия [17]. Это позволяет рассматривать браш-биоптаты стенки носа как возможную альтернативу оценки молекулярного пейзажа бронхиальной стенки, менее инвазивную, более доступную в рамках амбулаторной практики и более щадящую в отношении педиатрических пациентов [18].

**Целью** исследования стала оценка показателей концентрации периостина в сыворотке крови и назальном секрете у пациентов разных возрастных групп (дети 6 – 11 лет, подростки 14 – 18 лет и взрослые 25 – 50 лет) с неконтролируемой БА на момент включения с последующим проспективным наблюдением в течение 12 месяцев.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В период с сентября 2018 г. по февраль 2019 г. в исследование включены 104 пациента. Критериями включения были диагноз бронхиальной астмы, установленный не менее 1 года к моменту включения, и отсутствие контроля над заболеванием согласно критериям GINA и данным АСТ- (или сАСТ) теста, отсутствие признаков острой респираторной инфекции (ОРИ) в течение 14 дней от даты включения. Оценивали данные анамнеза и амбулаторной карты, антропометрические показатели (индекс массы тела, ИМТ) выполняли спирометрию с тестом с сальбутамолом (200 мкг пациентам до 12 лет и 400 мкг), результаты оценивали относительно возрастных и ростовых нормативов по Quanier (GLI-ERS, 2012), выражали в процентах [19].

Возрастные и демографические характеристики, а также отдельные данные аллергологического анамнеза в группах пациентов приведены в табл. 1.

На первом визите заполняли формализованную историю болезни, содержащую сведения анамнеза о дате постановки диагноза астмы, сопутствующих аллергическом рините (АР) и атопическом дерматите (АтД), триггерах обострений БА (аллергены, респираторные инфекции, физическая нагрузка, стресс или контакт с табачным дымом), объеме базисной терапии. «Неспецифической гиперреактивностью бронхов» обозначали группу пациентов, развивавших обострения в ответ на контакт с резкими запахами (в том числе табачный дым), холодным воздухом или после выполнения физической нагрузки. «Отсутствием элиминации» обозначали группу пациентов, сохранявших домашнее животное, либо контактировавших с плесенью, несмотря на выявленную к этим аллергенам сенсибилизацию.

Кроме формализованной истории болезни, пациенты (и их родители при возрасте менее 12 лет) без участия врача заполняли вопросник по контролю астмы за предшествовавшие 4 недели (АСТ/сАСТ, <https://www.asthmacontroltest.com/ru-ru/welcome/>).

Таблица 2

## Фенотипические маркеры и основные триггеры обострений астмы по группам

Table 2

## Phenotype markers and main asthma exacerbation triggers by groups

Показатель	Группа			Значимые различия
	«Дети»	«Подростки»	«Взрослые»	
Атопия, n (%)	36 (94,7)	32 (91,4)	25 (80,6)	p(1-3) = 0,02
Избыточная масса тела, n (%)	6 (15,8)	5 (14,3)	5 (16,1)	Нет
Ожирение любой степени, n (%)	1 (2,6)	5 (14,3)	7 (22,6)	p(1-2) = 0,01; p(1-3) = 0,001
Исходный ОФВ <sub>1</sub> менее 65 % от нормы, n (%)	0	3 (8,6)	6 (19,4)	p(1-2) = 0,001; p(1-3) = 0,001; p(2-3) = 0,015
Отсутствие элиминации, n (%)	12 (31,6)	7 (20)	10 (32,3)	p(1-2) = 0,001; p(2-3) = 0,001
Среднее число обострений БА за предшествовавший год (M±σ)	(3,8±1,3)	(2,9±0,8)	(3,2±1,4)	Нет
Неспецифическая гиперреактивность бронхов, n (%)	15 (39,5)	13 (37,1)	12 (38,7)	Нет

Всем включенным в исследование пациентам выполняли взятие образца венозной крови, который затем центрифугировали (10 мин, 1500 об./мин), полученную сыворотку замораживали. Также стерильным цитологическим зондом выполняли взятие образца эпителия слизистой нижнего носового хода по методу И. Н. Григорьевой [20], который затем помещали в 1 мл стерильного физиологического раствора, центрифугировали (10 мин, 1500 об./мин), надосадочную жидкость замораживали.

После завершения включения в исследование пациентов образцы сыворотки и назального эпителия размораживали и исследовали концентрацию периостина (нг/мл) с помощью лабораторного набора Invitrogen periostin human ELISA kit (кат. № Q15063, ThermoScientific, США) с калибровкой и внутритестовым контролем в соответствии с рекомендациями производителя набора, диапазон измерения — 0,08–60 нг/мл, погрешность измерения — не более 0,5 нг/мл.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями, по результатам осмотра и функционального обследования пациенты получали рекомендации по коррекции базисной терапии, лечению сопутствующих заболеваний и образу жизни. Дальнейшее наблюдение в течение года состояло из 2 визитов с интервалом 6 месяцев ( $\pm 2$  недели), на которых оценивали объем базисной терапии БА, степень контроля заболевания, заполняли вопросник АСТ/сАСТ и проводили спирометрию с тестом с сальбутамолом.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета «Statistica for Windows 10.0» (Statsoft Inc., USA). Проверяли нормальность распределения полученных результатов по критерию Шапиро; данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадра-

тичного отклонения ( $\pm SD$ ); данные с другим типом распределения — в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля Me [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. При сравнении количественных показателей между группами использовали ANOVA критерий Краскела — Уоллиса, затем критерий Уилкоксона (w-test). Доли (частоту признака в группах) сравнивали с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Силу корреляционных связей оценивали с помощью коэффициента Пирсона (r).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все включенные в исследование пациенты завершили запланированные процедуры исследования на визите 1 (включения), по завершении 1,5 года наблюдения в группе «Дети» выбыли 2 ребенка, в группе «Подростки» — 1 ребенок и в группе «Взрослые» — 3 пациента. Пациенты, не завершившие протокол, выбывали только по немедицинским причинам (переезд, невозможность проведения визита в установленные сроки), выбываний в связи с нежелательными явлениями не было.

На визите 1 частоты встречаемости отдельных фенотипических характеристик БА и основных триггеров обострений различались между группами (табл. 2). Отметим, что у большинства пациентов наблюдалась комбинация фенотипических характеристик (атопия + ожирение, ожирение + снижение объема сформированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и т. п.).

Как видно из данных табл. 2, снижение частоты клинически значимой сенсibilизации в группе «Взрослых» пациентов с БА достигло статистической значимости различий с группой «Дети». Доля пациентов с ожирением любой степени тяжести увеличивается с возрастом, различия

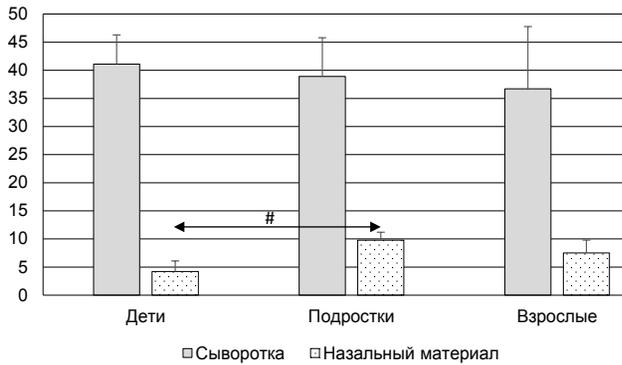


Рис. 1. Медианная концентрация периостина в сыворотке крови и назальных браш-биоптатах по группам, нг/мл: # –  $p=0,08$

Fig. 1. Serum and nasal brushings periostin median levels, by groups, ng/ml: # – for  $p=0.08$

статистически значимы между всеми тремя возрастными группами. Пациенты с критическим снижением показателя ОФВ1 не встречались в группе детей и были единичными в группе подростков, различия с группой пациентов старше 25 лет статистически значимы. В проведенном исследовании установлено, что среди группы подростков контакт с причинно-значимым аллергеном в быту встречается значимо реже других возрастных групп. Поскольку все включенные в настоящее исследование пациенты исходно имели неконтролируемое течение астмы, статистически значимых различий между группами по частоте обострений за прошедший год и доле пациентов с признаками неспецифической гиперреактивности бронхов не получено.

При исследовании концентраций периостина в сыворотке крови не получено зависимости результатов от возрастной группы, различия показателей не достигли статистической значимости. Медианы концентрации периостина и значения крайних квартилей в сыворотке крови составили для группы детей 41,1 [26,4; 46,3] нг/мл, для группы подростков – 38,9 [29,4; 45,8] нг/мл, для группы взрослых пациентов – 36,7 [24,9; 47,8] нг/мл. В назальном материале (браш-биоптатах назального эпителия) концентрации периостина были ниже сывороточных, но случаев полного отсутствия маркера не наблюдалось. Медианы концентраций периостина и значения крайних квартилей в назальном материале составили для группы детей 4,2 [2,9; 6,1] нг/мл, для группы подростков – 9,8 [4,8; 11,2] нг/мл, для группы взрослых пациентов – 7,5 [5,3; 9,8] нг/мл. Статистической значимости достигло различие между группами «Дети» и «Подростки»,  $p_{1-2}=0,008$ . Как видно из рис. 1, распределение результатов было крайне неоднородным; внутри каждой возрастной подгруппы выделялись пациенты с высоким уровнем периостина сыворотки и (или) назального секрета. Это пациенты с наиболее низкими значениями ОФВ1, минималь-

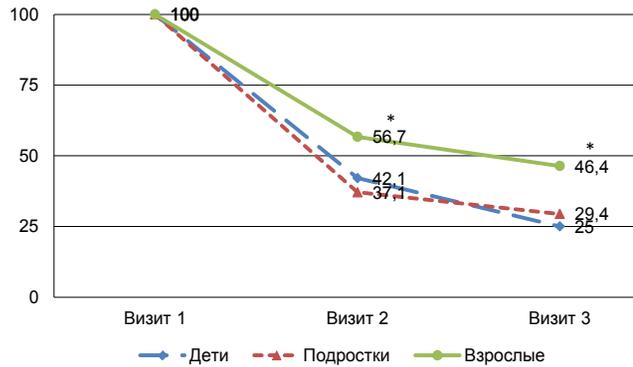


Рис. 2. Доли пациентов с неконтролируемой астмой в группах по визитам: \* – различия между группой 3 и группами 1, 2 статистически значимы

Fig. 2. Uncontrolled asthma shares in groups by visits: \* – statistically significant difference between group 3 and groups 1, 2

ными результатами вопросника АСТ/сАСТ, более частыми обострениями астмы, нередко – с сохраняющимся контактом с причинным аллергеном.

Наиболее частыми рекомендациями по коррекции терапии для достижения контроля БА были увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов (иГКС), добавление тиотропия и назначение интраназальных ГКС. На фоне коррекции терапии, выполнения элиминационных рекомендаций, оптимизации физической нагрузки значительная часть пациентов достигли и удерживали контролируемое течение астмы по критериям GINA и по данным вопросника АСТ/сАСТ. Пациентов, требовавших использования пероральных ГКС как компонента базисной терапии БА, в исследовании не было. Не достигших в ходе исследования контроля астмы пациентов расценивали как кандидатов на терапию моноклональными антителами, даны рекомендации. Динамика доли пациентов с неконтролируемой БА по визитам в группах показана на рис. 2.

При этом, независимо от возрастного интервала, в объединенной группе пациентов, не достигших контроля БА к визиту 3, медиана сывороточной концентрации периостина была статистически значимо выше, чем в объединенной группе пациентов с контролируемым к визиту 3 течением БА: 32,9 [28,6; 39,1] против 22,3 нг/мл [16,4; 25,8] ( $p=0,0029$ ).

Как видно из рис. 2, полного контроля БА не удалось достичь всем пациентам ни одной из групп. Доля пациентов в возрасте 6–11 лет с неконтролируемой астмой к завершающему визиту оказалась минимальной, доля пациентов в возрасте 25–50 лет – максимальной. К визиту 2 доля пациентов, не контролирующей БА, была минимальной в группе «Подростки» и более высокой в группах «Дети» и «Взрослые» (различия достигли статистической значимости,  $p_{1-3}=0,047$  и  $p_{2-3}=0,029$ ). В ходе наблюдения группы «Дети» и «Подростки» поменялись местами, но результаты обеих групп также значимо отличались от группы «Взрослые»

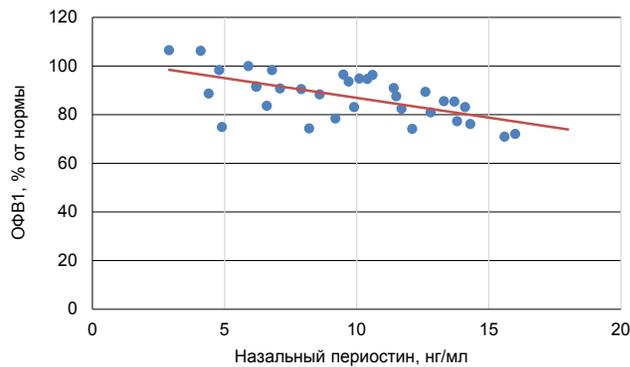


Рис. 3. Обратная умеренная корреляция между показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (% от нормы) и назальной концентрацией периостина (нг/мл) в группе «Подростки» ( $r = -0,61$ )

Fig. 3. Reverse moderate correlation between forced expiratory volume in 1 sec (% of predicted) and nasal periostin levels (ng/ml) in the group «Teenagers» ( $r = -0.61$ )

(для визита 3  $p_{1-3} = 0,018$  и  $p_{2-3} = 0,035$ ). На протяжении всего исследования сохранялась тенденция к сокращению числа пациентов с неконтролируемым течением БА.

К визиту 3 среди пациентов, не достигших контроля над течением БА, преобладали пациенты с избыточной массой тела или ожирением разной степени (от 55,5 до 46,1 %), пациенты с низкими исходно значениями ОФВ1 на визите 1 (кроме группы «Дети», где таких пациентов не было). Также значительная часть пациентов без признаков атопического фенотипа не достигли контроля астмы к завершающему визиту протокола (по 2 пациента в группах «Дети» и «Подростки» и 4 пациента в группе «Взрослые»).

Для группы «Подростки» обнаружена умеренная обратная корреляция ( $r = -0,61$ ) между концентрацией назального периостина на визите 1 и средним значением ОФВ1 на визитах 1–4 в % от должного (рис. 3). Отличительной особенностью пациентов группы «Дети» были более высокие значения показателей функции внешнего дыхания, даже в ситуации клинического неблагополучия по данным объективного осмотра (жесткое дыхание, единичные свистящие хрипы при форсировании), анамнеза (потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА), реакции на нагрузку) и снижения показателей сАСТ. В группе «Дети» умеренная обратная корреляция ( $r = -0,44$ ) выявлена только для подгруппы пациентов, не достигших контроля БА к визиту 3 (9 детей), между концентрацией периостина назального образца и результатами сАСТ. В группе взрослых пациентов клинически значимых корреляций концентрации периостина в нашем исследовании не обнаружено.

Представленные результаты иллюстрируют значительное преобладание атопического фенотипа БА, особенно в популяциях младших возрастных групп («Дети» и «Подростки»), что согласуется

с литературными данными [8, 21]. В то же время именно подгруппа пациентов с неатопическим фенотипом БА, несмотря на малочисленность, оказалась наиболее устойчивой в отношении неконтролируемого или частично контролируемого течения астмы. Также показана значительная частота ассоциаций отдельных фенотипических характеристик астмы и возможность отнесения одного пациента сразу к нескольким фенотипам, по данным нашего исследования.

Неожиданной находкой оказалась наиболее низкая частота контакта с причинно-значимыми аллергенами как фактор нестабильного течения БА в группе «Подростки». В то же время это подтверждает относительно большее значение неспецифических триггеров в генезе обострений астмы у этой возрастной группы, описанное в литературе [22].

Показатели периостина сыворотки крови не различались между возрастными группами, что может объясняться неконтролируемым течением и стажем астмы к моменту взятия биоматериала как критериями включения в исследование. При проведенном литературном анализе не обнаружено ранее опубликованных работ по прямому сравнению концентрации периостина сыворотки у пациентов разного возраста. В то же время, исходя из биологической роли этого белка и возможных данных о генетической предрасположенности отдельных пациентов к его избыточному синтезу, сывороточный периостин можно рассматривать как один из маркеров более тяжелого, трудно контролируемого течения астмы и, возможно, включать в программы отбора пациентов на биологическую терапию [23]. Повышенное содержание периостина сыворотки крови как фактор риска неконтролируемого течения БА описано в литературе ранее [27], однако для российской популяции разных возрастных групп наши данные представлены впервые.

В доступной литературе исследования, изучавшие концентрацию периостина в назальном материале, мы не встретили. В то же время эпителиальные клетки, полученные из верхних дыхательных путей пациентов с БА, культивируются и используются для моделирования реакций бронхиального эпителия и исследования различных биомаркеров [23, 24]. В силу биологических механизмов синтеза периостина, исходной гипотезой была более выраженная лабильность концентрации этого маркера в эпителии дыхательных путей, чем в сыворотке крови [25]. Эти предположения подтвердились полученными результатами отчасти, в первую очередь, для особой возрастной группы пациентов с БА — подростков. Полученная значимая обратная корреляционная связь между показателями назального периостина и проходимости дыхательных путей (среднее значение ОФВ1 по данным годового наблюдения) представляет интерес в перспективе прогнозирования возрастной эволюции

астмы и рисков будущих обострений. Указания на выраженную обратную связь концентрации периостина и показателей функции легких были опубликованы и ранее, но только для сывороточной концентрации и для другой возрастной группы пациентов с БА [27].

Долгосрочное динамическое наблюдение пациентов с трудно контролируемой астмой по стандартизованным алгоритмам позволяет выявить три наиболее распространенные группы причин потери контроля БА: отсутствие терапии (не выставлен диагноз БА, либо выписанные препараты недоступны, либо пациент не выполняет назначения); дополнительные отягощающие факторы (коморбидность, воздействие аллергена); терапевтическая резистентность к адекватно назначенной терапии БА [2, 8, 11]. Индивидуализация терапии, регулярная стимуляция пациента и его семьи на создание условий гипоаллергенного быта могут не только возвращать контроль над течением астмы, но и в некоторых случаях снижать объем лекарственной нагрузки [8]. Согласно результатам, полученным в ходе настоящего исследования, контролируемое течение астмы достижимо в 75 % случаев для пациентов младшего возраста, более 70 % подростков и более половины случаев исходно неконтролируемой БА у пациентов в возрастном диапазоне 25 – 50 лет. Учитывая относительную редкость визитов наблюдения (1 раз в полгода, что сопоставимо с доступностью консультации амбулаторного пульмонолога/аллерголога в реальной клинической практике), этот результат можно считать удовлетворительным. Более того, он превышает данные, полученные в эпидемиологических исследованиях распространенности контролируемого течения БА в разных странах Европы и мира [10].

По результатам комплексного долгосрочного динамического анализа клинико-anamnestических данных, валидизированных вопросников, функциональных показателей и учета отдельных биомаркеров (периостин сыворотки, назальных браш-биоптатов), можно рекомендовать усиление базисной терапии БА отдельным пациентам препаратами таргетной терапии, прогнозировать риск будущей потери функционального резерва легких и обосновывать целесообразность элиминационных мероприятий и изменения образа жизни (отказ от домашних животных, мероприятия по снижению веса). Это позволит добиваться более стабильного контролируемого течения БА у большинства пациентов амбулаторных диспансерных групп в реальной клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время бронхиальная астма относится к хроническим неизлечимым заболеваниям с высокой и растущей распространенностью в популяции. Основой целью регулярной противовоспа-

лительной терапии является не только подавление текущей симптоматики, но и обеспечение долгосрочного бесприступного (контролируемого) течения заболевания. Для персонализации базисной терапии (как в отношении дозировок, так и в отношении комбинаций лекарственных средств) необходимо учитывать систематизированные лонгитудинальные данные функциональных показателей легких и сведения о биологических маркерах активности воспаления бронхиальной стенки. Представленный малоинвазивный метод исследования аллергического воспаления при БА (концентрация периостина назальных браш-биоптатов) особенно актуален для пациентов педиатрической практики или в ситуации, когда необходим регулярный повторный контроль показателя, например, на фоне терапии моноклональными антителами.

## Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов.

## Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. Все пациенты и (или) их законные представители заполняли информированное согласие на использование личных и медицинских данных. Протокол исследования (3029GP48APP7) прошел экспертизу Этического комитета ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (заседание от 21.11.2017 г.) и получил одобрение.

## Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information. All patients and (or) their healthcare proxies filled out an informed consent to the use of personal and medical data. The study protocol (3029GP48APP7) passed the expert review of the Ethics Committee of the Pavlov University (meeting of 21.11.2017) and was approved.

## Благодарности

Автор благодарит профессора, доктора медицинских наук Наталию Леонидовну Шапорову (зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им. И. П. Павлова за неоценимую консультативную помощь в разработке концепции исследования, сотрудников ПСПбГМУ им. И. П. Павлова — кандидатов медицинских наук, доцентов Ольгу Валерьевну Трусову и Ирину Александровну Камаеву, а также доктора Светлану Андреевну Кривскую — за направление пациентов для включения в настоящее исследование.

## Acknowledgements

To Professor, Dr. of Sci. (Med.) Natalia L. Shaporova (Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) of the Pavlov University) for the invaluable consulta-

tions on study concept development, the staff of the Pavlov University Cand. of Sci. (Med.), associate Professors, Olga V. Trusova and Irina A. Kamaeva, and Dr. Svetlana A. Krivskaya for directing patients for inclusion in this work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: ПРО, 2019. 97 с.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (дата обращения: 30.08.2020).
3. Castro-Rodriguez J. A., Saglani S., Rodriguez-Martinez C. E. et al. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: A systematic review // *Pediatr Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 6. – P. 824–835. Doi: 10.1002/ppul.23968.
4. Papi A., Brightling C., Pedersen S. E. Asthma // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10122. – P. 783–800. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
5. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 976–97. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
6. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? // *Physiol. Rev.* – 2020. – Vol. 100, № 3. – P. 983–1017. Doi: 10.1152/physrev.00023.2019.
7. Многоликая бронхиальная астма. диагностика, лечение и профилактика / под ред. Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петровой. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – С. 343.
8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017. – С. 160.
9. Камаев А. В., Макарова И. В., Трусова О. В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы // *Педиатрия: Журнал им. Г. Н. Сперанского.* – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 61–67.
10. Rabe K. F., Adachi M., Lai C. K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults. – the global asthma insights and reality surveys // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 114, № 1. – P. 40–7.
11. Камаев А. В., Макарова И. В., Пащенко Н. А. и др. Контроль над тяжелым течением бронхиальной астмы у детей: изменения за последние 5 лет // *Педиатр.* – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 49–53.
12. Hekking P. P., Wener R. R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. 896–902. Doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
13. Arron J. R., Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a ‘gold standard’? // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70, № 2. – P. 105–107. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.
14. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74. – P. 2116e28.
15. Noguchi T., Nakagome K., Kobayashi T. et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 1449–14452.
16. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities // *Respiratory Investigation.* Doi: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.
17. Bousquet J., Hellings P. W., Agache I. et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life

cycle // *Clin. Transl. Allergy.* – 2016. – Vol. 6. – P. 47. Doi: 10.1186/s13601-016-0137-4.

18. Holgate S. T., Wenzel S., Postma D. S. et al. Asthma // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 15025. Doi: 10.1038/nrdp.2015.25.

19. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry / P. H. Quanjer, D. J. Brazzale, P. W. Boros, J. J. Pretto // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 1046–1054. Doi: 10.1183/09031936.00195512.

20. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – М.: Оригинал-макет, 2015. – С. 80.

21. Chippes B. E., Haselkorn T., Paknis B. et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma. The Epidemiology and Natural History of Asthma. – Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2018. – Vol. 141, № 5. – P. 1590–1597. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.014.

22. Bitsko M. J., Everhart R. S., Rubin B. C. The Adolescent with Asthma. *Paediatr // Respir. Rev.* – 2013. Doi: 10.1016/j.prrv.2013.07.003.

23. Burgess J. K., Jonker M. R., Berg M. et al. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? // *Eur. Respir. J.* – 2020. – P. 2001286. Doi: 10.1183/13993003.01286-2020. PMID: 32907887.

24. Stokes A. B., Kieninger E., Schögler A. et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects // *Experimental lung research.* – 2014. – Vol. 40, № 7. – P. 327–332. Doi: 10.3109/01902148.2014.925987.

25. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests / M. Raulf-Heimsoth, C. Wirtz, F. Papenfuss, X. Baur // *Clinical and experimental allergy // Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* – 2000. – Vol. 30, № 1. – P. 110–121. Doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00690.x.

26. Nejman-Gryz P., Górska K., Paplińska-Goryca M. et al. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases // *Journal of clinical medicine.* – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 3667. Doi: 10.3390/jcm9113667.

27. James A., Janson C., Malinovschi A. et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population based cohort Swedish GA(2)LEN // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72. – P. 1753e60.

## REFERENCES

1. Federal clinical recommendations on bronchial asthma. Moscow, RRS, 2019:97. (In Russ.).
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (accessed: 30.08.2020).
3. Castro-Rodriguez J. A., Saglani S., Rodriguez-Martinez C. E., Oyarzun M. A., Fleming L., Bush A. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: A systematic review // *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(6):824–835. Doi: 10.1002/ppul.23968.
4. Papi A., Brightling C., Pedersen S. E., Reddel H. K. Asthma // *Lancet.* 2018;391(10122):783–800. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
5. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H., Custovic A., Gern J., Lemanske R. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy.* 2012;(67):976–997. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x.
6. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A., Gauthier M., Wenzel S. E. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Pre-

cision Medicine in Asthma? // *Physiol Rev.* 2020;100(3):983–1017. Doi: 10.1152/physrev.00023.2019.

7. Edited by Fedoseev G. B., Trofimov V. I., Petrova M. A. Multiple faces of bronchial asthma: diagnostics, treatment and prevention. SPb., Nordmedizdat, 2011:343. (In Russ.).

8. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-e izd., pererab. i dop. Moscow, Original-maket, 2017:160. (In Russ.).

9. Kamaev A. V., Makarova I. V., Trusova O. V. Kriterii otbora pediatricheskix pacientov dlya bazisnoj terapii omalizumabom kak glavny'j faktor dolgosrochnogo podderzhanija kontrolya tyazheloj bronxial'noj astmy' // *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2018;97(2):61–67. (In Russ.).

10. Rabe K. F., Adachi M., Lai C. K., Soriano J. B., Vermeire P. A., Weiss K. B., Weiss S. T. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // *J. Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):40–47.

11. Kamaev A. V., Makarova I. V., Pashhenko N. A., Trusova O. V., Korostovcev D. S. Kontrol' nad tyazhely'm techeniem bronxial'noj astmy' u detej: izmeneniya za poslednie 5 let // *Pediatr.* 2010;1(1):49–53. (In Russ.).

12. Hekking P. P., Wener R. R., Amelink M., Zwinderman A. H., Bouvy M. L., Bel, E. H. The prevalence of severe refractory asthma // *The Journal of allergy and clinical immunology/* 2015;135(4):896–902. Doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.

13. Arron J. R., Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a «gold standard» // *Thorax.* 2015;70(2):105–107. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.

14. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y., Ono J., Takai M., Kawaguchi A. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases // *Allergy.* 2019;(74):2116e28.

15. Noguchi T., Nakagome K., Kobayashi T., Uchida Y., Soma T., Nakamoto H., et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils // *J Allergy Clin Immunol.* 2016; (138):1449–14452.

16. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities // *Respiratory Investigation.* Doi: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.

17. Bousquet J., Hellings P. W., Agache I., Bedbrook A., Bachert C., Bergmann K. C. et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle // *Clin Transl Allergy.* 2016;30(6):47. Doi: 10.1186/s13601-016-0137-4.

18. Holgate S. T., Wenzel S., Postma D. S., Weiss S. T., Renz H., Sly P. D. Asthma // *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1(1):15025. Doi: 10.1038/nrdp.2015.25.

19. Quanjer P. H., Brazzale D. J., Boros P. W., Pretto J. J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry // *Eur. Respir. J.* 2013;42(4):1046–1054. Doi: 10.1183/09031936.00195512.

20. RADAR. Allergicheskij rinit u detej : rekomendacii i algoritm pri detskom allergicheskom rinite. Moscow, Original-maket, 2015:80. (In Russ.).

21. Chipps B. E., Haselkorn T., Paknis B., Ortiz B., Bleeker E. R., Kianifard, F., et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(5):1590–1597.e9. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.014 .

22. Bitsko M. J., Everhart R. S., Rubin B. C. The Adolescent with Asthma // *Paediatr. Respir. Rev.* 2013. Doi: 10.1016/j.prrv.2013.07.003

23. Burgess J. K., Jonker M. R., Berg M., Ten Hacken N. T. H., Meyer K. B., van den Berge M., Nawijn M. C., Heijink I. H. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? // *Eur Respir J.* 2020:2001286. Doi: 10.1183/13993003.01286–2020. Epub ahead of print. PMID: 32907887.

24. Stokes A. B., Kieninger E., Schögler A., Kopf B. S., Casaulta C., Geiser T., Regamey N., Alves M. P. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects // *Experimental lung research.* 2014;40(7):327–332. Doi: 10.3109/01902148.2014.925987

25. Raulf-Heimsoth M., Wirtz C., Papenfuss F., Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* 2000;30(1):110–121. Doi: 10.1046/j.1365–2222.2000.00690.x

26. Nejman-Gryz P., Górska K., Papińska-Goryca M., Proboszcz M., Krenke R. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin – Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases // *Journal of clinical medicine,* 2020;9(11):3667. Doi: 10.3390/jcm9113667.

27. James A., Janson C., Malinovschi A., Holweg C., Alving K., Ono J. et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population based cohort Swedish GA(2)LEN // *Allergy.* 2017; (72):1753e60.

### Информация об авторе

**Камаев Андрей Вячеславович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9654-3429.

### Information about author

**Kamaev Andrey V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9654-3429.