

УДК 616.248-002-036.17-0.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-75-85

## ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

А.Ю.Крапошина<sup>1,2</sup>, И.В.Демко<sup>1,2</sup>, Е.А.Собко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить особенности воспаления при тяжелой бронхиальной астме в реальной клинической практике на примере г. Красноярска. **Материалы и методы.** Обследовано 80 человек с диагнозом тяжелая бронхиальная астма (ТБА). До включения в исследование все пациенты регулярно получали базисную терапию, соответствующую 4-5 ступени по федеральным клиническим рекомендациям. Все пациенты имели неконтролируемое течение астмы. Общеклиническое обследование заключалось в интервьюировании больного, физикальном осмотре, работе с амбулаторными картами и выписками из стационара. Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) измеряли на аппарате общей плетизмографии («Erich Eger», Германия). Определение общего IgE, интерлейкина (IL)-5, IL-4, IL-10, IL-9, IL-13, трансформирующего фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), периостина, катепсина S и дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) в периферической крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) выполнялось на портативном анализаторе NObreath фирмы Bedfont Scientific Limited. **Результаты.** Распространенность фиксированной обструкции дыхательных путей (ФОДП) составила 58% среди пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. При оценке маркеров T2 воспаления было обнаружено, что 1 маркер регистрировался у 15 (18,7%) пациентов, 2 маркера – у 34 (42,5%), 3 маркера – у 31 (38,7%) больного. У трети пациентов тяжелой бронхиальной астмой регистрировалось повышение уровней трех маркеров. Это сопровождалось более высокими содержаниями эозинофилов и общего IgE в периферической крови, а также FeNO, но при этом не отмечалось более высоких уровней цитокинов. Обнаружено повышение концентрации T2-зависимых цитокинов — IL-4, IL-5, IL-13, а также катепсина S, периостина и TGF- $\beta$  в сравнении с показателями условно здоровых лиц. Отмечено значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов тяжелой астмой с ФОДП в сравнении, как с показателями пациентов без ФОДП, так и условно здоровыми людьми ( $p = 0,034$ ). Результаты корреляционного анализа продемонстрировали наличие взаимосвязи умеренной силы между содержанием катепсина S, TGF- $\beta$  и DPP-4 с T2-зависимыми цитокинами. Кроме того, отмечено, что катепсин S, TGF- $\beta$ , DPP-4 и периостин взаимосвязаны между собой и показателями ФВД. **Заключение.** При вовлечении в воспалительный процесс 3 сигнальных путей отмечается значительное повышение уровней FeNO, эозинофилов и общего IgE в периферической крови. Выявлено значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов ТБА с ФОДП, что может свидетельствовать о его роли в развитии T2 воспаления и ремоделирования ДП.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, тяжелая астма, T2 воспаление, периостин, цитокины.

## FEATURES OF INFLAMMATION IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

A.Yu.Kraposhina<sup>1,2</sup>, I.V.Demko<sup>1,2</sup>, E.A.Sobko<sup>1,2</sup>

### Контактная информация

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: angelinamaria@inbox.ru

### Correspondence should be addressed to

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: angelinamaria@inbox.ru

### Для цитирования:

Крапошина А.Ю., Демко И.В., Собко Е.А. Особенности воспаления при тяжелой бронхиальной астме. 2025. Вып.98. С.75–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-75-85

### For citation:

Kraposhina A.Yu., Demko I.V., Sobko E.A. Features of inflammation in severe bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):75–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-75-85

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», 3 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To evaluate the characteristics of inflammation in severe bronchial asthma in real-world clinical practice, using the city of Krasnoyarsk as an example. **Materials and methods.** Eighty patients diagnosed with severe bronchial asthma were examined. Prior to enrollment, all patients had been receiving standard maintenance therapy corresponding to steps 4–5 according to the Russian federal clinical guidelines and exhibited uncontrolled asthma. The general clinical assessment included patient interviews, physical examination, and review of outpatient medical records and hospital discharge summaries. Pulmonary function tests were performed using a whole-body plethysmograph (Erich Eger, Germany). Serum levels of total IgE, interleukins (IL)-5, IL-4, IL-10, IL-9, IL-13, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), periostin, cathepsin S, and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) were measured by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was assessed using the portable analyzer «NObreath» (Bedfont Scientific Limited, UK). **Results.** Fixed airflow obstruction (FAO) was present in 58% of patients with severe bronchial asthma. Evaluation of T2 inflammation biomarkers revealed that one marker was elevated in 15 (18.7%) patients, two markers in 34 (42.5%), and three markers in 31 (38.7%) patients. In one-third of patients with severe asthma, three T2 biomarkers were simultaneously elevated, which was associated with significantly higher peripheral blood eosinophil counts, total IgE levels, and FeNO values—although no corresponding increase in cytokine levels was observed. Compared to healthy controls, patients with severe asthma demonstrated significantly elevated concentrations of T2-associated cytokines (IL-4, IL-5, IL-13), as well as cathepsin S, periostin, and TGF- $\beta$ . Notably, plasma periostin levels were significantly higher in patients with severe asthma and FAO compared to both those without FAO and healthy controls ( $p = 0.034$ ). Correlation analysis revealed moderate-strength associations between cathepsin S, TGF- $\beta$ , and DPP-4 levels and T2 cytokines. Furthermore, cathepsin S, TGF- $\beta$ , DPP-4, and periostin were interrelated and correlated with lung function parameters. **Conclusion.** Activation of three T2 inflammatory signaling pathways is associated with markedly elevated FeNO, blood eosinophils, and total IgE. A significant increase in plasma periostin levels in patients with severe asthma and fixed airflow obstruction suggests its potential role in T2 inflammation and airway remodeling.

*Key words:* bronchial asthma, severe asthma, T2 inflammation, periostin, cytokines.

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием респираторной системы. Астмой страдают 6-12% населения в развитых странах, что составляет примерно 320 миллионов человек во всем мире [1]. Это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), переменным ограничением воздушного потока, гиперсекрецией слизи и гиперреактивностью гладкой мускулатуры бронхов, с разной выраженностью симптомов [2]. Преимущественно БА протекает в легкой форме, однако большая часть расходов здравоохранения приходится на трудную для лечения или тяжелую астму [3]. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) связана с повышенным риском обострений и госпитализаций, снижением функции легких, фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) и значительной заболеваемостью и смертностью [2]. Тяжелая астма, которой страдают примерно 3-10% всех пациентов, определяется, как БА, при которой для поддержания контроля требуются высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании со вторым препаратом для контроля и/или пероральными кортикостероидами или которая остаётся неконтролируемой, несмотря на такую терапию [4, 5].

Глюкокортикостероиды на протяжении многих лет были основой лечения БА, но они не позволяли достичь полного контроля над заболеванием [6]. За по-

следние десятилетия знания о патофизиологических изменениях, лежащих в основе БА, значительно расширились, что позволило охарактеризовать фенотипы и эндотипы заболевания, а также разработать и внедрить таргетные биологические методы лечения [4, 7]. В настоящее время цели лечения по-прежнему направлены на контроль симптомов и снижение риска обострений, госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи в будущем, поддержание нормального уровня качества жизни [7].

На сегодняшний день показано, что БА гетерогенна не только по фенотипу, но и по иммунопатогенезу. Доказано наличие 2-х механизмов воспаления при БА: с высоким уровнем Т2 ответа и с низким уровнем Т2 ответа. БА с высоким уровнем Т2 сопровождается повышенным содержанием эозинофилов в крови и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Основными Т2-цитокинами, участвующими в развитии воспаления, являются интерлейкин (IL)-4, IL-5 и IL-13 [2, 8]. IL-4 играет ключевую роль в дифференцировке Т-хелперов CD4 и в изотипическом переключении иммуноглобулина E (IgE) в В-лимфоцитах. IL-5 является ключевым цитокином для дифференцировки, мобилизации и выживания эозинофилов. IL-13 важен для сокращения гладкомышечных клеток, а также для выработки слизи. Кроме того, Т2-воспаление может ухудшать течение бронхиальной астмы, усиливая клинические проявления (приступы удушья, свистящее

дыхание и др.) и может быть связано с ремоделированием дыхательных путей и образованием слизистых пробок [9].

Ремоделирование ДП – процесс структурных изменений стенок бронхов, включающий в себя повреждение эпителия, субэпителиальный фиброз, ангиогенез, гипертрофию и пролиферацию фибробластов и миоцитов, а также увеличение количества гладкомышечных клеток в ДП [10, 11]. Периостин, катепсин S и дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) представляют собой белки, индуцируемые цитокинами 2 типа (IL-4 и IL-13), и демонстрируют повышенную экспрессию при астме и заболеваниях с воспалением 2 типа [12]. Катепсин S способен регулировать передачу сигналов трансформирующего фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который, в свою очередь, индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход, лежащий в основе ремоделирования ДП [13-15].

Астму 2-го типа можно легко выявить, однако стандартизированные измерения биомаркеров у пациентов с ТБА в настоящее время описаны недостаточно. Каждый клинически подтвержденный параметр, такой как количество эозинофилов в крови, FeNO и содержание общего IgE в сыворотке крови можно регулярно использовать в клинических условиях для выявления Т2 БА и прогнозирования реакции на конкретные методы лечения. Однако данные маркеры имеют различные пороговые значения, и отсутствуют стандартизированные значения их комбинаций. Учитывая, что изменчивость и стабильность этих маркеров воспаления не изучены в полной мере, сложно точно определить взаимосвязь между клиническим улучшением и их изменениями после генно-инженерной биологической терапии [16].

Цель исследования – оценить особенности воспаления при тяжелой бронхиальной астме на примере г. Красноярска.

#### Материалы и методы исследования

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (№110/2021 от 24 декабря 2021 г.). Все пациенты до начала выполнения первых процедур собственноручно подписали информированное согласие на проведение исследования. Набор пациентов проводился на базе отделения аллергологии в КГБУЗ ККБ (г. Красноярск). Диагноз и степень тяжести заболевания устанавливались в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации 2021 г.

Было обследовано 80 человек с диагнозом ТБА, из них женщин – 67(84%), мужчин – 13(16%), медиана возраста составила 56[43;62] лет, медиана возраста постановки диагноза 39[26,2;47,2] лет. Все пациенты были мотивированы на регулярный прием базисных препаратов, рекомендованных лечащим врачом, демонстрировали правильную технику ингаляции, исклю-

чили контакт с триггерными факторами, получали терапию по сопутствующим заболеваниям. Несмотря на это, по результатам опросника Asthma Control Test (ACT) было определено, что все пациенты имели неконтролируемое течение БА, и медиана суммарной оценки по шкале ACT составила 10[7;14] баллов.

Критерии включения в исследование: подписанное добровольное информированное согласие; наличие диагноза БА, минимум за 1 год до исследования; ТБА по данным медицинской документации; объем базисной терапии, соответствующий 4-5 ступени; возраст 18 лет и старше; вне обострения. Критерии невключения: БА легкой и средней тяжести; возраст менее 18 лет; обострение заболевания; беременность или грудное вскармливание; признаки острой респираторной вирусной инфекции; тяжелые неконтролируемые соматические заболевания; паразитарная инвазия в течение 1 года. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

В группу сравнения вошли 25 условно здоровых лиц, среди них женщин – 20(80%), мужчин – 5(20%), медиана возраста – 56[53;58] лет. Для отбора группы сравнения использовали следующие критерии: наследственность, неотягощенная по БА и другим аллергическим заболеваниям; отрицательный аллергологический анамнез; отсутствие тяжелых хронических заболеваний; отсутствие признаков острых заболеваний в течение месяца.

Общеклиническое обследование заключалось в интервьюировании больного, физикальном осмотре, работе с амбулаторными картами и выписками из стационара. Оценка уровня контроля БА проводилась с применением опросника АСТ-тест (оценивает состояние пациента в течение последних 4 недель). Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) измеряли на аппарате общей плетизмографии («Erich Eger», Германия): объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФV<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ до пробы и после пробы с бронхолитиком. Фиксированная обструкция дыхательных путей, определяемая как отношение ОФV<sub>1</sub> к ФЖЕЛ < 70%, оценивалась после адекватной бронходилатации (400 мкг сальбутамола), при отсутствии или исключении диагноза хроническая обструктивная болезнь легких в течение 12 месяцев до включения в исследование [17].

У всех пациентов количество эозинофилов определяли путем проведения клинического анализа крови с помощью гематологического анализатора фирмы-производителя Sysmex Corporation (Япония). Определение цитокинов IL-5, IL-4, IL-10, IL-9, IL-13, TGF- $\beta$ , периостина, катепсина S и DPP-4 в периферической крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) посредством наборов фирмы (Cloud-CloneCorp., США). Единица измерения – пг/мл. Определение содержания общего IgE осуществляли методом ИФА с использованием наборов фирмы «Век-

тор-Бест» – IgE общий-ИФА-БЕСТ (Россия). Все исследования выполнялись согласно протоколам фирм производителей наборов реагентов.

Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) выполнялось на портативном анализаторе окиси азота в выдыхаемом воздухе NObreath фирмы Bedfont Scientific Limited (Великобритания). Маркером T2-воспаления является повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе более 20 ppb (GINA, 2020).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 17.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей. Проверка нормальности распределения переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Все количественные переменные не подчинялись нормальному закону распределения. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3], где Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню количественного признака использовался критерий Манна-Уитни. Качественные признаки оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Для анализа корреляции между исследуемыми признаками применялся коэффициент корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту Rs и признавалась статистически значимой при  $p < 0,05$ . Интерпретация значений коэффициента: более 0,9 (или -0,9) – очень высокая положительная (отрицательная) сила корреляционной взаимосвязи, от 0,7 до 0,9 (или от -0,7 до -0,9) – высокая положительная (отрицательная), от 0,5 до 0,7 (или от -0,5 до -0,7) – заметная положительная (отрицательная), от 0,3 до 0,5 (или от -0,3 до -0,5) – умеренная положительная (отрицательная) корреляция, менее 0,3 (или от 0,0 до -0,3) – слабая сила корреляционной взаимосвязи.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У 59 (74%) пациентов с ТБА регистрировалась аллергическая БА (АБА), в то время как у 21 (26%) больного была диагностирована БА неаллергического генеза (НАБА). Пациенты АБА характеризовались наличием поливалентной сенсибилизации по данным амбулаторных карт и выписок из стационара. Сенсибилизация к одному аллергену выявлялась реже, преимущественно к аллергену домашней пыли у 12 (20,3%) больных БА. Сочетанная сенсибилизация к бытовому, эпидермальным и пыльцевым аллергенам была обнаружена у 13 (22%) больных. Отягощенная наследственность по атопии и БА регистрировалась только среди пациентов имеющих аллергическую форму заболевания и была отмечена у 12 (20,3%) больных. Частота коморбидной патологии у больных ТБА была довольно высока. Чаще выявлялась патология верхних

дыхательных путей, которая была представлена в основном аллергическим ринитом различной степени тяжести (у 38 (64,4%) больных). Патология сердца и сосудов (артериальная гипертензия) регистрировалась у 43 (53,7%) человек. До включения в исследование все пациенты регулярно получали базисную терапию, соответствующую 4-5 ступени по федеральным клиническим рекомендациям 2021 года. Пациенты отмечали ежедневные дневные и ночные симптомы астмы, применяли ситуационно  $\beta_2$ -агонисты короткого действия с частотой 6[4; 8] раз/сутки. Показатели функции легких у пациентов с ТБА были снижены (табл. 1). Распространенность ФОДП составила 58%.

**Таблица 1**  
**Показатели функции внешнего дыхания в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой по данным спирометрии с бронходилатационным тестом (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])**

Показатель	ТБА (n=80)
ФЖЕЛ до пробы, % долж.	91,1[80,6; 103,5]
ОФV <sub>1</sub> до пробы, % долж.	69,4[55,9; 87,2]
ОФV <sub>1</sub> /ФЖЕЛ до пробы, %	64,2[56,0; 70,0]
ФЖЕЛ после пробы, % долж.	103,0[90,0; 111,0]
ОФV <sub>1</sub> после пробы, % долж.	82,5[66,4; 96,0]
ОФV <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после пробы, %	68,3[63,0; 74,1]

Далее пациенты были разделены на две группы: в 1-ю были включены 44(55%) больных ТБА с ФОДП из них женщин – 34(77,3%), мужчин – 10(22,7%), медиана возраста составила 56,5[43,0; 64,0] лет, медиана давности заболевания – 21[13,8; 28,5] год; во 2-ю вошли 36(45%) человек с ТБА без ФОДП, среди них женщин – 33(91,7%), мужчин – 3(8,3%), медиана возраста – 55,5[43,5; 60,0] лет, медиана давности заболевания – 12,0[9,0; 24,3] лет. Группы были сопоставимы по полу, давности заболевания, возрасту. На момент начала исследования все пациенты были некурящие. Курение табака в анамнезе установлено у 7(15,9%) пациентов с БА и ФОДП (стаж курения составил 10,0[7,5; 15,0] лет, индекс пачко-лет (ИПЛ) – 10,0[7,5; 10,0]), не курили до включения в исследования в течение 7,0[1,5; 11,0] лет. Курение в анамнезе установлено у 3(8,3%) пациентов с БА без ФОДП, стаж курения – 9,0[7,5; 9,5] лет, ИПЛ составил 5[4; 7], не курили до включения в исследования в течение 3[2; 6] лет.

Наличие хотя бы одного маркера T2 воспаления было обнаружено у всех больных, принимающих участие в исследовании. В клинических условиях в качестве маркеров T2 воспаления использовались: содержание FeNO  $\geq 20$  ppb, уровень эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл и общего IgE в периферической крови  $\geq 75$  МЕ/мл. Среди пациентов с ТБА аллергическая астма (в основе которой лежит T2

воспаление), регистрировалась у 59 (74%) человек. Кроме того, у 73 (91,2%) пациентов с ТБА отмечалось повышение количества эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл, уровня FeNO в выдыхаемом воздухе  $\geq 20$  ppb – у 38 (47,5%) больных, общего IgE в периферической крови  $\geq 75$  МЕ/мл – у 65 (81,2%) человек. Различий в уровне эозинофилов периферической крови и содержании FeNO между группами больных ТБА в зависимости от наличия ФОДП не было установлено.

Было обнаружено увеличение концентрации T2-зависимых цитокинов – IL-4, IL-5 и IL-13 в сравнении с показателями условно здоровых лиц (табл. 2). При исследовании уровня периостина было выявлено его повышение относительно уровней в группе сравнения ( $p = 0,007$ ). Обнаружено, что содержание катепсина S и TGF- $\beta$  в периферической крови больных ТБА достоверно превышало показатели группы условно здоровых лиц (табл. 2).

**Таблица 2**  
Содержание цитокинов, периостина, трансформирующего фактора  $\beta$ , катепсина S и DPP-4 в периферической крови больных тяжелой бронхиальной астмой (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])

Показатель	Группа больных ТБА (n = 80)	Группа сравнения (n = 25)	Уровень значимости, p
IL-4, пг/мл	23,7[17,0;45,7]	18,0[15,1;21,0]	p = 0,024
IL-5, пг/мл	4,6[2,6;14,7]	2,9[1,5;3,8]	p = 0,007
IL-9, пг/мл	77,9[27,1;126,8]	94,5[71,7;129,4]	p = 0,173
IL-10, пг/мл	3,9[3,0;6,2]	4,4[3,3;7,4]	p = 0,314
IL-13, пг/мл	16,3[9,7;66,6]	9,9[8,0;12,9]	p = 0,003
периостин, нг/мл	2432,0[1245,0;5845,0]	1937,5[860,5;2344,0]	p = 0,007
катепсин S, нг/мл	10,1[3,6;15,3]	2,5[1,5;3,7]	p < 0,001
TGF- $\beta$ , пг/мл	319,5[25,3;1474,3]	49,8[21,3;99,9]	p = 0,007
DPP-4, пг/мл	336,6[283,8;384,5]	369,0[332,7;385,5]	p = 0,190

Примечание: здесь и в табл. 5: оценка различий между группами выполнялась с использованием критерия Манна-Уитни.

Не было выявлено различий в содержании катепсина S, TGF- $\beta$  и DPP-4 в периферической крови больных в зависимости от наличия у них ФОДП. Однако, отмечалось значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов ТБА с ФОДП (2918,7[1679;10302,5]) в сравнении как с показателями пациентов без ФОДП (2011,5[1194,5;3795]), так и с условно здоровыми людьми (1937,5[860,5;2344]) ( $p = 0,034$  и  $0,001$ , соответ-

ственно).

Результаты корреляционного анализа (рис. 1) продемонстрировали наличие заметной и умеренной силы взаимосвязи между содержанием катепсина S, TGF- $\beta$  и DPP-4 с T2 цитокинами (IL-4, IL-5 и IL-13). Кроме того, было отмечено, что катепсин S, TGF- $\beta$ , DPP-4 и периостин взаимосвязаны между собой и показателями ФВД у пациентов с ТБА (табл. 3).

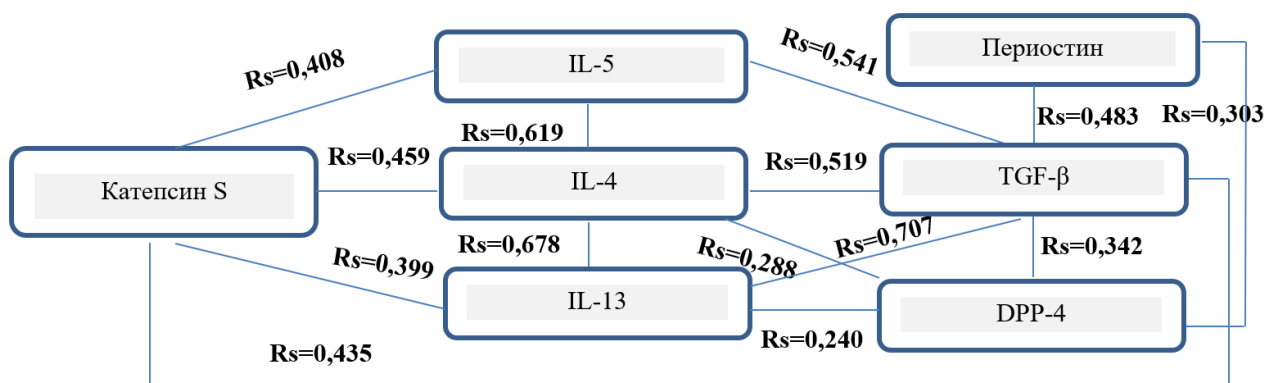


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между содержанием катепсина S, TGF- $\beta$ , DPP-4, периостина с T2 цитокинами (IL-4, IL-5, IL-13) ( $p < 0,05$ ) у больных тяжелой бронхиальной астмой.

Как уже упоминалось ранее, IL-4, IL-5 и IL-13 являются ключевыми цитокинами T2-иммунного ответа и эозинофильного воспаления. Данные цитокины индуцируют синтез таких белков, как периостин, катепсин S и DPP-4, тем самым повышая их экспрессию при БА [18, 19]. Катепсин S способен регулировать пере-

дачу сигналов TGF- $\beta$ , который, в свою очередь способствует хемотаксису эозинофилов, T-лимфоцитов, В-лимфоцитов и нейтрофилов, что индуцирует пролиферацию легочных фибробластов и подавляет апоптоз эозинофилов при БА и приводит к ремоделированию ДП [20].

Таблица 3

**Взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами и иммунологическими маркерами в группе больных тяжелой бронхиальной астмой**

Показатель 1	Показатель 2	Rs	Уровень значимости, p
ФЖЕЛ, % долж	IL-4, пг/мл	-0,228	0,044
ОФВ <sub>1</sub> , % долж	катепсин S, нг/мл	-0,221	0,048
	общий IgE, МЕ/мл	-0,518	0,047
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	периостин, нг/мл	-0,539	0,038
	катепсин S, нг/мл	-0,359	0,037
количество госпитализаций	катепсин S, нг/мл	0,235	0,035
	периостин, нг/мл	0,240	0,033
количество дневных приступов удушья	DPP-4, пг/мл	0,322	0,003
потребность в $\beta$ 2-агонистах	DPP-4, пг/мл	0,268	0,016

При оценке взаимосвязи показателей ФВД, клинических параметров с маркерами воспаления были выявлены значимые умеренные отрицательные корреляции между уровнем катепсина S, периостина и общего IgE с параметрами ФВД, а также слабые положительные корреляции между содержанием катепсина S, DPP-4, периостина и клиническими проявлениями заболевания (табл. 3).

Воспаление 2-го типа является важным механизмом развития заболевания у пациентов с БА, у которых наблюдается эндотип астмы с высоким уровнем T2 [21]. Биомаркеры на основе анализа крови, такие как количество эозинофилов и уровень периостина в периферической крови, показывают хорошие результаты в выявлении пациентов с эндотипом БА с высоким уровнем T2 [21].

Периостин – матриксный белок, который активно участвует в воспалении ДП 2-го типа (эозинофильном) и ремоделировании ДП при астме, вызывая фиброз, регенерацию и восстановление [22]. Его экспрессия в специфическом для ткани контексте регулируется несколькими белками, в том числе TGF- $\beta$ , костными морфогенетическими белками (BMP) 2 и 4, различными интерлейкинами (3, 4, 6 и 13), активацией рецептора эпидермального фактора роста 3 (erbB3) с участием нейрегулинов (NRG), фактором роста эндотелия сосудов, витамином K и другими. Периостин обычно экспрессируется в фибробластах и действует на

эпителиальные клетки, а также на фибробласты с участием интегрина и передачи сигналов NF- $\kappa$ B [23]. Сообщалось также о прямой коммуникации между периостином и иммунными клетками [24]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что содержание периостина повышается у пациентов ТБА с ФОДП. А наличие корреляционных взаимосвязей между цитокинами T2 профиля, катепсином S, TGF- $\beta$ , DPP-4 и периостином, по нашему мнению, может свидетельствовать об их участии в поддержании воспалительного процесса при ТБА.

При оценке маркеров T2 воспаления было обнаружено, что 1 маркер регистрировался у 15(18,7%) пациентов, и преимущественно это был уровень эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл; 2 маркера – у 34 (42,5%) человек, где чаще встречалась комбинация эозинофилов периферической крови ( $\geq 150$  клеток/мкл) и общего IgE ( $\geq 75$  МЕ/мл); наличие 3 маркеров было определено у 31 (38,7%) больного ТБА (табл. 4).

В настоящем исследовании было показано, что у трети пациентов с ТБА регистрировалось повышение уровней трех маркеров. Это сопровождалось более высокими содержаниями эозинофилов и общего IgE в периферической крови, а также оксида азота в выдыхаемом воздухе (табл. 5), но при этом не отмечалось более высоких уровней цитокинов.

Таблица 4

Маркеры Т2-эндотипа у больных тяжелой бронхиальной астмой (Абс(%))

Количество маркеров Т2 воспаления	ТБА (n=80)
1 маркер: эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл)	10(12,5%)
1 маркер: общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл)	5(6,3%)
2 маркера: FeNO ( $\geq 20$ ppb)+эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл)	5(6,3%)
2 маркера: общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл) +FeNO ( $\geq 20$ ppb)	1(1,2%)
2 маркера: эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл) + общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл)	28(35%)
3 маркера: общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл) +эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл) + FeNO ( $\geq 20$ ppb)	31(38,8%)

Таблица 5

Уровень маркеров Т2 воспаления у больных аллергической бронхиальной астмой в зависимости от вовлечения сигнальных путей

Маркер Т2 воспаления	Количество маркеров			Уровень значимости, p
	1 маркер (n = 15)	2 маркера (n = 34)	3 маркера (n = 31)	
	№ подгруппы			
	1	2	3	
FeNO (ppb)	10,0[5,5;14,5]	14,5[5,0;18,0]	25,0[21,5;33,0]	$p_{1-2} = 0,327$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{3-1} = 0,000$
Эозинофилы периферической крови (кл/мкл)	330,0[110,0;435,0]	445,0[240,0;960,0]	800,0[520,0;1080,0]	$p_{1-2} = 0,029$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{3-1} = 0,000$
Общий IgE в периферической крови (МЕ/мл)	52,0[34,5;155,5]	322,5[124,5;710,7]	242,0[169,5;715,0]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,849$ $p_{3-1} = 0,000$

*Примечание:* в таблице указана достоверность различий между подгруппами, номера которых обозначены в шапке таблицы.

Биомаркеры обладают как прогностическими, так и фармакодинамическими свойствами при лечении астмы [25]. В настоящее время лишь часть показателей используется в клинической практике. Для определения Т2 воспаления в дыхательных путях при БА применяются ряд параметров, таких как количество эозинофилов в мокроте, количество эозинофилов в крови, фракционная концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), общий и специфический IgE. Эти биоиндикаторы используются для диагностики, фенотипирования, мониторинга, прогнозирования и оценки эффективности терапии. Содержание этих маркеров может меняться в зависимости различных условий: фенотипа БА, приема системных глюкокортикостероидов, у курящего пациента. Это связано с изменением типа воспаления и низкими параметрами ФВД, временем проведения исследования и др. [26]. Известно, что использование комбинаций биомаркеров и детализации времени и кратности исследования по-

казателей может расширить возможности диагностики и прогнозирования при подборе индивидуальной терапии БА [27]. В нашем исследовании, также, как и по данным других авторов, показано, что наиболее перспективным молекулярным маркером эозинофильного воспаления на сегодняшний день является сывороточный периостин [28]. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли периостина в развитии обострения и ремоделирования бронхов при БА с целью интеграции результатов в клиническую практику.

**Заключение**

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует, что все пациенты с ТБА, включенные в него, имели признаки Т2-воспаления. У пациентов данной группы регистрируются признаки системного воспаления, о чем свидетельствует повышение уровней Т2-зависимых цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), периос-

тина, катепсина S, TGF- $\beta$ . Кроме того, отмечено значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов ТБА с ФОДП. У трети пациентов регистрируется повышение трех биомаркеров и это сопровождается более высокими уровнями эозинофилов периферической крови, оксида азота в выдыхаемом воздухе и общего IgE, но при этом не отмечалось более высоких уровней цитокинов.

Появляющиеся данные о гетерогенности ТБА требуют разработки, уточнения и использования биомаркеров для более точного определения фенотипов астмы, прогнозирования ответа на терапию и мониторинга её эффективности.

#### **Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

#### **Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### **Funding Sources**

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., Abera S.F., Agrawal A., Ahmed M.B., Aichour A.N., Aichour I., Aichour M.T.E., Alam K., Alam N., Alkaabi J.M., Al-Maskari F., Alvis-Guzman N., Amberbir A., Amoako Y.A., Ansha M.G., Antó J.M., Asayesh H., Atey T.M., Avokpaho E.F.G.A., Barac A., Basu S., Bedi N., Bensenor I.M., Berhane A., Beyene A.S., Bhutta Z.A., Biryukov S., Boneya D.J., Brauer M., Carpenter D.O., Casey D., Christopher D.J., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Do H.P., Fischer F., Geleto A., Ghoshal A.G., Gillum R.F., Ginawi I.A.M., Gupta V., Hay S.I., Hedayati M.T., Horita N., Hosgood H.D., Jakovljevic M.B., James S.L., Jonas J.B., Kasaeian A., Khader Y.S., Khalil I.A., Khan E.A., Khang Y.-H., Khubchandani J., Knibbs L.D., Kosen S., Koul P.A., Kumar G.A., Leshargie C.T., Liang X., El Razek H.M.A., Majeed A., Malta D.C., Manhertz T., Marquez N., Mehari A., Mensah G.A., Miller T.R., Mohammad K.A., Mohammed K.E., Mohammed S., Mokdad A.H., Naghavi M., Nguyen C.T., Nguyen G., Nguyen Q.L., Nguyen T.H., Ningrum D.N.A., Nong V.M., Obi J.I., Odeyemi Y.E., Ogbo F.A., Oren E., PA M., Park E.-K., Patton G.C., Paulson K., Qorbani M., Quansah R., Rafay A., Rahman M.H.U., Rai R.K., Rawaf S., Reinig N., Safiri S., Sarmiento-Suarez R., Sartorius B., Savic M., Sawhney M., Shigematsu M., Smith M., Tadese F., Thurston G.D., Topor-Madry R., Tran B.X., Ukwaja K.N., van Boven J.F.M., Vlassov V.V., Vollset S.E., Wan X., Werdecker A., Hanson S.W., Yano Y., Yimam H.H., Yonemoto N., Yu C., Zaidi Z., Zaki M.E.S., Murray C.J.L., Vos T. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol.5, №9. P.691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Main-Report-WMS-1.pdf>
3. Quint J.K. Disentangling difficult-to-treat from severe asthma: What is the true prevalence? // *Respirology*. 2024. Vol.29, №8. P.649–650. <https://doi.org/10.1111/resp.14762650>
4. Ribas D.C., Díaz C.T., Aparicio B.M., Moragón M.E., Conejero B.D., Herrero S.M.G.; REDES Study Group. Real world effectiveness and safety of mepolizumab in a multicentric Spanish cohort of asthma patients stratified by eosinophils: the REDES Study // *Drugs*. 2021. Vol.81, №15. P.1763–1774. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01597-9>. Erratum in: *Drugs*. 2021. Vol. 81, №16. P.1949-1951. doi: 10.1007/s40265-021-01622-x
5. Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B., Cohen D., Barker P., Kreindler J., Jison M., Brooks C.L., Papeleu P., Katial R. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab // *Adv. Ther.* 2022. Vol.39, №5. P.2065–2084. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1>
6. Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W., Casale T.B., Kocks J.W.H., Pavord I.D., Szeffler S.J., Woodruff P.G., de Giorgio-Miller A., Trudo F., Fageras M., Ambrose C.S. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.145, №3. P.757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>
7. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol.60, №5. Article number:2102583. <https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2021>
8. Maspero J., Adir Y., Al-Ahmad M., Celis-Preciado C.A., Colodenco F.D., Giavina-Bianchi P., Lababidi H., Ledanois O., Mahoub B., Perng D.-W., Vazquez J.C., Yorgancioglu A. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases // *ERJ Open Res.* 2022. Vol.8, №3. Article number:00576-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00576-2021>
9. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме // *Доктор.Ру*. 2020. Т.19, №11. С.27–31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31>
10. Pelaia G., Vatrella A., Maselli R. Airway remodelling in asthma // *Asthma: targeted biological therapie*. Switzerland: Springer Cham, 2017. P.17–25. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9_3)
11. Salter B., Pray C., Radford K., Martin J.G., Nair P. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma // *Respir. Res.* 2017. Vol.18, №1. Article number:156. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0640-8>

12. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnarambil S., Goldman M. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma // *NEJM*. 2017. Vol.376, №25. P.2448–2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal703501>
13. Pain M., Bermudez O., Lacoste P., Royer P.J., Botturi K., Tissot A., Brouard S., Eickelberg O., Magnan A. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype // *Eur. Respir. Rev.* 2014. Vol.23. P.118–130. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004413>
14. Sobotič B., Vizovišek M., Vidmar R., Van Damme P., Gocheva V., Joyce J.A., Gevaert K., Turk V., Turk B., Fonović M. Proteomic identification of cysteine cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells // *Mol. Cell. Proteomics*. 2015. Vol.14, №8. P.2213–2228. <https://doi.org/10.1074/mcp.M114.044628>
15. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- $\beta$  signaling in lung health and disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol.19, №8. Article number:2460. <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
16. Upham J.W., Jurak L.M. How do biologicals and other novel therapies effect clinically used biomarkers in severe asthma? // *Clin. Exp. Allergy*. 2020. Vol.50, №9. P.994–1006. <https://doi.org/10.1111/cea.13694>
17. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // *Пульмонология*. 2023. Т.33, №3. С. 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>
18. Bose S., Bime C., Henderson R.J., Pharm K.V.B., Castro M., DiMango E., Hanania N.A., Holbrook J.T., Irvin C.G., Kraft M., Peters S.P., Reibman J., Sugar E.A., Sumino K., Wise R.A., Rogers L. Biomarkers of type 2 airway inflammation as predictors of loss of asthma control during step-down therapy for well-controlled disease: the long-acting beta-agonist step-down study (LASST) // *JACI: In Practice*. 2020. Vol.8, №10. P.3474–3481. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.067>
19. Medrek S.K., Parulekar A.D., Hanania N.A. Predictive biomarkers for asthma therapy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. Vol.17, №69. Article number:69. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0739-5>
20. Osei E.T., Booth S., Hackett T.-L. What have in vitro co-culture models taught us about the contribution of epithelial-mesenchymal interactions to airway inflammation and remodeling in asthma? // *Cells*. 2020. Vol.9, №7. Article number:1694. <https://doi.org/10.3390/cells9071694>
21. Brown R., Nath S., Lora A., Samaha G., Elgama Z., Kaiser R., Taggart C., Weldon S., Geraghty P. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics // *Respir. Res.* 2020. Vol.21. Article number:111. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01381-5>
22. Shiobara T., Chibana K., Watanabe T., Arai R., Horigane Y., Nakamura Y., Hayashi Y., Shimizu Y., Takemasa A., Ishii Y. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells // *Respir. Res.* 2016. Vol.17. Article number:28. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0342-7>
23. Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Васильева Н.В. Периостин как маркер эозинофильного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2024. Т.16, №2. С.49–60. <https://doi.org/10.17816/mechnikov625938>
24. Шахова Н.В. Периостин – биомаркер бронхиальной астмы // *Вопросы современной педиатрии*. 2019. Т.18, №5. С.339–345. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2056>
25. Makinde T., Murphy R.F., Agrawal D.K. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma // *Immunol. Cell Biology*. 2007. Vol.85, №5. P.348–356. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100044>
26. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol.15, №1. P.57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
27. Matsumoto H. Roles of periostin in asthma // *Adv. Exp. Med Biol.* 2019. Vol.1132. P.145–159. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4_15)
28. Sonnenberg-Riethmacher E., Miehe M., Riethmacher D. Periostin in allergy and inflammation // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>

## REFERENCES

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., Abera S.F., Agrawal A., Ahmed M.B., Aichour A.N., Aichour I., Aichour M.T.E., Alam K., Alam N., Alkaabi J.M., Al-Maskari F., Alvis-Guzman N., Amberbir A., Amoako Y.A., Ansha M.G., Antó J.M., Asayesh H., Atey T.M., Avokpaho E.F.G.A., Barac A., Basu S., Bedi N., Bensenor I.M., Berhane A., Beyene A.S., Bhutta Z.A., Biryukov S., Boneya D.J., Brauer M., Carpenter D.O., Casey D., Christopher D.J., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Do H.P., Fischer F., Geleto A., Ghoshal A.G., Gillum R.F., Ginawi I.A.M., Gupta V., Hay S.I., Hedayati M.T., Horita N., Hosgood H.D., Jakovljevic M.B., James S.L., Jonas J.B., Kasaeian A., Khader Y.S., Khalil I.A., Khan E.A., Khang Y.-H., Khubchandani J., Knibbs L.D., Kosen S., Koul P.A., Kumar G.A., Leshargie C.T., Liang X., El Razek

- H.M.A., Majeed A., Malta D.C., Manhertz T., Marquez N., Mehari A., Mensah G.A., Miller T.R., Mohammad K.A., Mohammed K.E., Mohammed S., Mokdad A.H., Naghavi M., Nguyen C.T., Nguyen G., Nguyen Q.L., Nguyen T.H., Ningrum D.N.A., Nong V.M., Obi J.I., Odeyemi Y.E., Ogbo F.A., Oren E., PA M., Park E.-K., Patton G.C., Paulson K., Qorbani M., Quansah R., Rafay A., Rahman M.H.U., Rai R.K., Rawaf S., Reinig N., Safiri S., Sarmiento-Suarez R., Sartorius B., Savic M., Sawhney M., Shigematsu M., Smith M., Tadese F., Thurston G.D., Topor-Madry R., Tran B.X., Ukwaja K.N., van Boven J.F.M., Vlassov V.V., Vollset S.E., Wan X., Werdecker A., Hanson S.W., Yano Y., Yimam H.H., Yonemoto N., Yu C., Zaidi Z., Zaki M.E.S., Murray C.J.L., Vos T. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(9):691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Main-Report-WMS-1.pdf>
  3. Quint J.K. Disentangling difficult-to-treat from severe asthma: What is the true prevalence? *Respirology* 2024; 29(8):649–650. <https://doi.org/10.1111/resp.14762650>
  4. Ribas D.C., Díaz C.T., Aparicio B.M., Moragón M.E., Conejero B.D., Herrero S.M.G.; REDES Study Group. Real world effectiveness and safety of mepolizumab in a multicentric Spanish cohort of asthma patients stratified by eosinophils: the REDES Study. *Drugs* 2021; 81(15):1763–1774. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01597-9>. Erratum in: *Drugs* 2021;81(16):1949-1951. doi: 10.1007/s40265-021-01622-x
  5. Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B., Cohen D., Barker P., Kreindler J., Jison M., Brooks C.L., Papeleu P., Katial R. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39(5):2065–2084. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1>
  6. Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W., Casale T.B., Kocks J.W.H., Pavord I.D., Szeffler S.J., Woodruff P.G., de Giorgio-Miller A., Trudo F., Fageras M., Ambrose C.S. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(3):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>
  7. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur. Respir. J.* 2022; 60(5):2102583. <https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2021>
  8. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado C.A., Colodenco F.D., Giavina-Bianchi P, Lababidi H., Ledanois O., Mahoub B., Perng D.-W., Vazquez J.C., Yorgancioglu A. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022; 8(3):00576-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00576-2021>
  9. Potapova N.L., Gajmolenko I.N. [Biomarkers of airway remodeling in asthma]. *Doctor.Ru* 2020; 19(11):27–31 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31>
  10. Pelaia G., Vatrella A., Maselli R. Airway remodelling in asthma. In: *Asthma: Targeted biological therapie*. Switzerland: Springer Cham; 2017:17–25. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9_3)
  11. Salter B., Pray C., Radford K., Martin J.G., Nair P. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma. *Respir. Res.* 2017; 18(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0640-8>
  12. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnarambil S., Goldman M. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *NEJM* 2017; 376(25):2448–2458 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
  13. Pain M., Bermudez O., Lacoste P., Royer P.J., Botturi K., Tissot A., Brouard S., Eickelberg O., Magnan A. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23:118–130. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004413>
  14. Sobotič B., Vizovišek M., Vidmar R., Van Damme P., Gocheva V., Joyce J.A., Gevaert K., Turk V., Turk B., Fonović M. Proteomic identification of cysteine cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells. *Mol. Cell. Proteomics* 2015; 14(8):2213–2228. <https://doi.org/10.1074/mcp.M114.044628>
  15. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- $\beta$  signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(8):2460. <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
  16. Upham J.W., Jurak L.M. How do biologicals and other novel therapies effect clinically used biomarkers in severe asthma? *Clin. Exp. Allergy* 2020; 50(9):994–1006. <https://doi.org/10.1111/cea.13694>
  17. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Pulmonologiya* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
  18. Bose S., Bime C., Henderson R.J., Pharm K.V.B., Castro M., DiMango E., Hanania N.A., Holbrook J.T., Irvin C.G., Kraft M., Peters S.P., Reibman J., Sugar E.A., Sumino K., Wise R.A., Rogers L. Biomarkers of type 2 airway inflammation as predictors of loss of asthma control during step-down therapy for well-controlled disease: the long-acting beta-agonist step-down study (LASST). *JACI: In Practice* 2020; 8(10):3474–3481. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.067>

19. Medrek S.K., Parulekar A.D., Hanania N.A. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(69):69. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0739-5>.
20. Osei E.T., Booth S., Hackett T.-L. What have in vitro co-culture models taught us about the contribution of epithelial-mesenchymal interactions to airway inflammation and remodeling in asthma? *Cells* 2020; 9(7):1694. <https://doi.org/10.3390/cells9071694>
21. Brown R., Nath S., Lora A., Samaha G., Elgama Z., Kaiser R., Taggart C., Weldon S., Geraghty P. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics. *Respir. Res.* 2020; 21:111. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01381-5>
22. Shiobara T., Chibana K., Watanabe T., Arai R., Horigane Y., Nakamura Y., Hayashi Y., Shimizu Y., Takemasa A., Ishii Y. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells. *Respir. Res.* 2016; 17:28. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0342-7>
23. Kuznecov V.D., Kozlova Ja.I., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Vasil'eva N.V. [Periostin as a marker of eosinophilic inflammation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I.Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov* 2024; 16(2):49–60 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/mechnikov625938>
24. Shakhova N.V. [Periostin as a biomarker of bronchial asthma]. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics (Moscow)* 2019; 18(5):339–345 (in Russian). 2019; 18(5):339–345 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2056>
25. Makinde T., Murphy R.F., Agrawal D.K. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma. *Immunol. Cell Biology* 2007; 85(5):348–356. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100044>
26. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15(1):57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
27. Matsumoto H. Roles of periostin in asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1132:145–159. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4_15)
28. Sonnenberg-Riethmacher E., Mieke M., Riethmacher D. Periostin in allergy and inflammation. *Front. Immunol.* 2021; 12:722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>

---

**Информация об авторах:**

**Ангелина Юрьевна Крапошина**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Ирина Владимировна Демко**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru

**Елена Альбертовна Собко**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: sobko29@mail.ru

**Author information:**

**Angelina Yu. Kraposhina**, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Irina V. Demko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru

**Elena A. Sobko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University, Head of the Allergology Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: sobko29@mail.ru