

Н.В. Сobotyuk¹, В.П. Гапоненко¹, С.В. Бочанцев¹, С.А. Голочалова¹, И.В. Сазонова², Т.Н. Харламова²¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация² Городская детская клиническая больница № 2 им. В.П. Бисяриной, Омск, Российская Федерация

Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей

Контактная информация:

Сobotyuk Николай Васильевич, заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры педиатрии ОмГМУ

Адрес: 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: +7 (3812) 23-31-55, e-mail: sobotyuk@mail.ru

Статья поступила: 26.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Респираторные вирусные инфекции у детей раннего и дошкольного возраста часто сопровождаются повторными эпизодами свистящего дыхания, и с ними связывают повышенный риск развития бронхиальной астмы. Механизмы связи вирусной инфекции с последующим развитием аллергического воспаления в респираторном тракте изучены недостаточно. К сожалению, несмотря на наличие такой связи, на основе клинических симптомов проблематично прогнозировать реализацию риска. В качестве предикторов аллергического воспаления в дыхательных путях было предложено определение оксида азота в выдыхаемом воздухе, числа эозинофилов в периферической крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости, а также IgE, но эти суррогатные маркеры у пациентов, в т.ч. у детей, с бронхиальной астмой имеют умеренную диагностическую точность. Их использование в качестве маркера эозинофильных дыхательных путей может обусловить значительное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Исследования последних лет показали, что определение уровня сывороточного периостина с большей точностью подтверждает эозинофильное воспаление дыхательных путей. Обсуждается возможность исследования этого маркера при различных вариантах свистящего дыхания у детей как возможного предиктора развития бронхиальной астмы с учетом его надежности, стабильности и небольшой вариативности в определении эозинофильного воспаления в дыхательных путях при симптомах бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, фенотипы свистящего дыхания, маркеры эозинофильного воспаления, периостин.

(Для цитирования): Сobotyuk Н.В., Гапоненко В.П., Бочанцев С.В., Голочалова С.А., Сазонова И.В., Харламова Т.Н. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1619

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ни значительные достижения в диагностике бронхиальной астмы (БА), ни внедрение в практику современных методов контроля и профилактики бронхиальной обструкции так и не привели к снижению заболеваемости, особенно среди детского населения. В наши дни БА — наи-

более распространенная хроническая форма патологии дыхательных путей в младшей возрастной группе [1, 2].

В конце XX – начале XXI века исследователи на экспериментальных моделях убедительно показали, что Т-хелперы второго типа (Th2) играют важнейшую роль в развитии аллергической БА, и с их активацией связаны

Nikolai V. Sobotyuk¹, Valentina P. Gaponenko¹, Sergei V. Bochantsev¹, Svetlana A. Golochalova¹, Irina V. Sazonova², Tatiana N. Kharlamova²¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation² Bisyarina Municipal Children's Clinical Hospital № 2, Omsk, Russian Federation

Potential Role of Serum Periostin in the Early Detection of Bronchial Asthma in Children

Respiratory viral infections in infants and preschool children are often accompanied by repeated episodes of wheezing, which is associated with an increased risk of asthma development. Mechanisms of connection between a viral infection and the subsequent development of allergic inflammation in the respiratory tract are insufficiently studied. Unfortunately, despite the existence of such connection, it is difficult to predict the risk occurrence on the basis of clinical symptoms. Determination of nitrogen oxide in the exhaled air, of the number of eosinophils in the peripheral blood and of bronchoalveolar lavage fluid as well as of IgE was suggested as predictors of allergic inflammation in the airways. But these surrogate markers in patients including children with asthma have a moderate diagnostic accuracy. Their use as a marker of airway eosinophilia can cause a significant amount of false-positive and false-negative results. Recent studies have shown that determination of serum periostin more accurately confirms eosinophilic airway inflammation. The possibility to study this marker in different variants of wheezing in children as a possible predictor of asthma development is discussed based on its reliability, stability and a small variation in determination of eosinophilic inflammation in the airways with symptoms of bronchial obstruction.

Key words: children, bronchial asthma, wheezing phenotypes, eosinophilic inflammation markers, periostin.

(For citation): Sobotyuk Nikolai V., Gaponenko Valentina P., Bochantsev Sergei V., Golochalova Svetlana A., Sazonova Irina V., Kharlamova Tatiana N. Potential Role of Serum Periostin in the Early Detection of Bronchial Asthma in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1619

воспаление и гиперреактивность дыхательных путей [3, 4]. Экспериментальные работы были подтверждены клиническими исследованиями [5] и привели к широкому использованию в лечении противовоспалительных (глюкокортикостероиды, ГКС) и бронхорасширяющих препаратов.

Сформированное представление, что БА — это аллергическое, «эозинофильное», Th2-опосредованное заболевание, обусловленное экспозицией к аллергенам, с хорошим (в большинстве случаев) ответом на лечение ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами, стало основой упрощенного понимания сложных патогенетических звеньев [6]. Создание гипоаллергенной среды в качестве одного из основных профилактических мероприятий не привело к предотвращению естественного течения заболевания [7]. В этой связи ведущий клинический журнал *The Lancet* отмечал, что термин «астма» устарел, и что усилия исследователей должны сосредоточиться на более подробных клинических и биологических аспектах заболевания [8].

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

С момента создания концепции о том, что иммунный ответ организма определяется Th1- и Th2-типами лимфоцитов, развитие бронхиальной астмы ассоциировали с активацией Th2 лимфоцитов, которая тесно связана с развитием реакции гиперчувствительности 1-го типа и эозинофильным воспалением [9]. При аллергической БА пролиферация Th2 лимфоцитов и синтез интерлейкина (*Interleukin*, IL) 4 активированными тучными клетками способствует переключению изотипа В лимфоцитов на синтез иммуноглобулина (*Immunoglobulin*, Ig) E. С позиций современных данных, активация тучных клеток антителами IgE не ограничивается реакцией немедленного типа при встрече с установленным аллергеном. Тучные клетки играют важную роль в развитии хронического воспаления дыхательных путей, опосредованного синтезом IL4, IL5 и IL13, которые в свою очередь стимулируют пролиферацию Th2 лимфоцитов, дальнейший синтез IgE-антител, рекрутирование и дифференцировку эозинофилов [10]. Установлено, что инфильтрация респираторного тракта дыхательных путей эозинофилами и последующая их дегрануляция сопровождается высвобождением цитотоксических продуктов (эозинофильные катионные белки, нейротоксины, пероксидазы), которые вносят значительный вклад в повреждение эпителия дыхательных путей, гиперпродукцию слизи бокаловидными клетками, бронхиальную гиперреактивность и нарушение функции мерцательного эпителия. Эозинофилы секретируют цистеиниловые лейкотриены (*Cysteinyl leukotrienes*, LTC4, LTD4 и LTE4), которые являются мощными провоспалительными медиаторами и вызывают бронхоспазм, повышение проницаемости сосудов, гиперсекрецию слизи и активацию эозинофилов [11, 12]. Кроме того, эозинофилы синтезируют факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста (*Transforming growth factor*, TGF) β , тем самым участвуют в развитии таких структурных изменений дыхательных путей, как утолщение эпителиальной базальной мембраны и гипертрофия гладких мышц [13]. В последние годы установлено, что эозинофилы поддерживают аллергическое воспаление, действуя как антигенпрезентирующие клетки, представляя аллергены Т лимфоцитам [14]. Пролонгированная инфильтрация респираторного тракта эозинофилами и их дегрануляция с выделением цитотоксических продуктов повреждает эпителий, сопровождается избыточной продукцией слизи бокаловидными клетками, бронхиальной гиперреактив-

ностью и нарушением мукоцилиарного клиренса, обуславливает ремоделирование дыхательных путей [15].

Таким образом, воспаление дыхательных путей с участием эозинофилов при БА играет ключевую роль.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Глюкокортикостероиды

Топические глюкокортикостероидные препараты составляют основу современной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Их основной механизм действия заключается в модуляции экспрессии генов клеток, вовлеченных в процесс воспаления [16]. Кроме того, глюкокортикостероиды (ГКС) ускоряют апоптоз эозинофилов [17], что рассматривается как дополнительный положительный механизм действия [18]. Проапоптотический эффект на эозинофилы оказывают и антагонисты цистеинил-лейкотриеновых рецепторов, которые широко используются в комплексном лечении БА у взрослых и детей [19]. Тем не менее в ряде случаев не удается эффективно контролировать симптомы бронхиальной астмы, несмотря на высокие дозы ингаляционных ГКС в сочетании с длительно действующими β -агонистами (*long-acting* β_2 -agonists, LABA) или даже применение системных ГКС [20]. Среди взрослых пациентов примерно в 5–10% случаев выявляется рефрактерная, плохо контролируемая астма, несмотря на максимальную ингаляционную терапию [21], и на нее приходится значительная доля потребления ресурсов здравоохранения [22].

Гуманизированные моноклональные IgE

В дополнение к традиционной терапии (ГКС, β_2 -агонисты и антилейкотриеновые препараты) для лечения тяжелой, неконтролируемой БА у детей и взрослых начали применять гуманизированные моноклональные IgE-антитела (омализумаб, *omalizumab*). Включение омализумаба в комплексную терапию уменьшало выраженность симптомов и частоту обострений заболевания у детей, подростков и молодых взрослых с персистирующей аллергической астмой [23], способствовало снижению среднего количества системных ГКС при лечении обострений и сопровождалось значительным улучшением фактических и прогнозных показателей объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) [24], однако благоприятная динамика симптомов наблюдалась лишь в 30% случаев [25]. Более обнадеживающие результаты применения омализумаба приведены в исследовании отечественных специалистов [26], которые полный контроль или выраженное улучшение заболевания отметили у 73% пациентов.

Антагонисты Th2 цитокинов

В последние годы антагонисты Th2 цитокинов (IL4, IL5, IL13) находятся на стадии активного изучения их эффективности при тяжелой, недостаточно контролируемой БА, несмотря на применение максимальных доз ингаляционных и системных ГКС [27, 28].

Моноклональные антитела

Персистирование эозинофильного воспаления в дыхательных путях связывают с IL5, который играет ключевую роль в индукции дифференцировки и созревания эозинофилов в костном мозге, а также их активации и выживания [29]. Однако, оказалось, что при использовании моноклональных антител, нейтрализующих IL5 (меполизумаб, *mepolizumab*), в сочетании с ингаляционными ГКС лишь частично снижалось количество эози-

нофилов в дыхательных путях [30]. Клинически при применении меполизумаба отмечалось снижение частоты обострений БА, улучшение качества жизни без улучшения функции дыхательных путей и снижения гиперреактивности бронхов [31]. Апробация другого препарата, нейтрализующего IL5, — реслизумаба (reslizumab) в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании показала его положительное влияние на контроль астмы, документированный улучшением показателя ОФВ₁, что, по мнению исследователей, подтверждало влияние эозинофилов на течение БА и ее исходы [32].

Противоречивые результаты получены при применении моноклональных IL13 антител — лебрикизумаба (lebrikizumab) и тралокинумаба (tralokinumab). Как известно, IL13 стимулирует синтез плазматическими клетками IgE, хемоаттрактантов эозинофилов, сокращение гладкомышечных волокон бронхов [33]. Уровень этого цитокина увеличен у пациентов с тяжелой астмой, что связывают с резистентностью к терапии ГКС. Применение антагонистов IL13 лебрикизумаба и тралокинумаба при тяжелой бронхиальной астме в ряде исследований дало разочаровывающий результат. Отмечался лишь небольшой физиологический эффект, а симптомы и частота обострений сохранялись [34, 35].

Более обнадеживающие результаты у пациентов с трудно контролируемой бронхиальной астмой получены при применении комбинированного препарата дупилумаба (dupilumab), блокирующего IL4 и IL13 рецепторы [36]. Препарат заметно уменьшал частоту обострений астмы (до 87%), улучшались респираторные симптомы и функция легких (ОФВ₁ > 200 мл), отмечалось значительное снижение Th2-ассоциированных воспалительных биомаркеров (оксид азота в выдыхаемом воздухе, уровень сывороточного IgE и эотаксин-3), но эозинофилия в крови сохранялась.

Неоднозначные результаты применения дорогостоящих антицитокиновых препаратов в силу сложности и гетерогенности патогенеза различных фенотипов БА привели к пониманию того, что для эффективного использования биологической терапии необходимы расширение и углубление знаний о генетических и биологических особенностях заболевания, поиск индикаторов (маркеров), позволяющих прогнозировать ответ на лечение [37, 38].

ПЕРИОСТИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Одним из таких индикаторов может быть периостин (periostin), роль которого как потенциального маркера эозинофильного воспаления в дыхательных путях и индикатора, определяющего возможность прогнозирования эффективности применения биологических препаратов при бронхиальной астме, в последнее десятилетие активно изучается.

Периостин, известный как остеобластспецифичный фактор 2, впервые был описан в 1993 г. и получил название благодаря своей способности к экспрессии в периодонтальной связке и надкостнице взрослых мышей [39]. Этот белок опосредует активацию клетки путем связывания с рецепторами на ее поверхности [40]. Повышенный уровень периостина в тканях наблюдают при различных воспалительных заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией [41, 42].

При БА роль периостина является предметом научных дискуссий. Некоторые исследователи в эксперименте на периостиндефицитных мышцах показали, что этот белок действует как защитная молекула против аллергического

воспаления дыхательных путей [43]. В других экспериментальных работах была найдена связь периостина с более тяжелым воспалением в респираторном тракте и более выраженной гиперреактивностью бронхов [44].

У пациентов с БА отмечено, что периостин влияет на длительность персистенции Th2-эозинофильного воспаления и тем самым усугубляет ремоделирование бронхов [45]. Эти эффекты сочетались с нарастанием IL4/13 [46] и увеличением числа эозинофилов в дыхательных путях [47]. По данным С. Blanchard и соавт. [48], периостин способствует инфильтрации эозинофилов в зону воспаления, вызванного Th2 лимфоцитами, и модулирует IL13- и IL5-стимулированную адгезию и подвижность эозинофилов. Стимулированная периостином эозинофильная инфильтрация дыхательных путей вносит значительный вклад в опосредованные эозинофилами воспаление и фиброз [49]. Высокий уровень периостина в сыворотке крови является достаточно надежным предиктором положительного ответа у пациентов на введение омализумаба [50]. Ученые установили, что у пациентов с тяжелой БА при высоком уровне периостина введение в комплексную терапию омализумаба сопровождалось 30% снижением частоты тяжелых обострений, тогда как при низких его уровнях такой эффект наблюдался только у 3% пациентов.

Выше мы отмечали разочаровывающие результаты применения лебрикизумаба (моноклональные анти-IL13 антитела) [34, 35]. Дальнейшие исследования показали, что у пациентов с высоким сывороточным периостином по сравнению с больными, у которых его уровень был низким, применение лебрикизумаба сопровождалось выраженным улучшением функции легких (определяли ОФВ₁) [51]. Такая же закономерность наблюдалась при включении в терапию БА меполизумаба (моноклональные анти-IL5 антитела). Недавнее многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование показало, что у пациентов старше 12 лет с тяжелой формой бронхиальной астмы, имеющих доказательства эозинофильного воспаления, назначение меполизумаба сопровождалось снижением частоты и тяжести обострений заболевания [52]. Кроме того, на фоне приема препарата на 50% снижалась потребность в ГКС [53].

Анализ данных литературы и метаанализ оценки диагностической значимости исследования оксида азота в выдыхаемом воздухе, эозинофилии и IgE для определения эозинофильного воспаления в дыхательных путях показали, что эти суррогатные маркеры у пациентов с бронхиальной астмой, включая детский возраст, имеют умеренную диагностическую точность. Их использование в качестве маркера эозинофилии дыхательных путей может обусловить значительное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов [54], тогда как повышение уровня периостина в сыворотке крови больных БА достаточно стабильно, имеет небольшую вариабельность, определяет хроническое/латентное воспаление и ремоделирование дыхательных путей и является надежным биомаркером эозинофильного воспаления [55]. К такому же выводу пришла группа исследователей по изучению биомаркеров кортикостероидрефрактерной астмы (Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma, BOBCAT), убедительно показавшая, что периостин с большей точностью подтверждает эозинофильное воспаление дыхательных путей по сравнению с определением оксида азота в выдыхаемом воздухе и числа эозинофилов в периферической крови [56].

Как известно, свистящее дыхание у детей раннего возраста часто ассоциируется с вирусной инфекцией и последующим развитием БА, особенно у детей, перенесших

тяжелую форму респираторного синцитиального бронхолита [57]. При проспективном наблюдении [58] установлено, что симптомы одышки и свистящего дыхания при острой респираторной вирусной инфекции встречаются в среднем у 33% детей до 3-летнего возраста и у 50% — до 6 лет. У большинства таких детей к шести годам эпизоды свистящего дыхания проходят, и только у 1 (!) из 3 детей дошкольного возраста с продолжающимися эпизодами свистящего дыхания после 6 лет диагностируют астму.

По данным многоцентрового проспективного наблюдения и обследования 1314 детей с рождения и до 13 лет (German Multicentre Allergy Study, MAS), у 90% участников, имевших эпизоды свистящего дыхания в раннем возрасте без признаков атопии в школьные годы, не наблюдалось респираторных симптомов, и к половому созреванию у них полностью восстанавливалась нормальная функция легких. Напротив, сенсibilизация в раннем возрасте (до 3 лет) ассоциировалась со сниженной функцией респираторного тракта в школьные годы, что авторы связывали с продолжающимся воспалением в дыхательных путях [59]. В исследовании не уточняется, какие механизмы определяют «продолжающееся воспаление в дыхательных путях». Возможно, у пациентов с атопией имелось эозинофильное воспаление дыхательных путей. Такое предположение подтверждается исследованием P. Rohunek с соавт. [60], которые на основе биопсии слизистой оболочки бронхов и проспективного наблюдения (в течение 22–80 мес) детей с эпизодами свистящего дыхания показали, что БА развилась у тех пациентов, которые имели эозинофилию слизистой оболочки бронхов и признаки утолщения субэпителиальной базальной ретикулярной мембраны.

С учетом убедительных данных последних лет, показавших, что уровень сывороточного периостина может слу-

жить в качестве системного биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей, Th2-ассоциированного воспаления в респираторном тракте [61, 62], а также что его уровень значительно повышен у детей с БА [63], следует продолжить исследование этого индикатора у детей с различными фенотипами свистящего дыхания. Возможно, оценка уровня сывороточного периостина позволит прогнозировать развитие БА при различных фенотипах свистящего дыхания или же с большей вероятностью диагностировать БА в раннем возрасте, поскольку есть данные, что у детей с БА экспрессия периостина эпителиальными клетками в 3,7 раза выше, чем у здоровых детей и детей с атопией, но без астмы [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом надежности, стабильности и небольшой вариативности сывороточного периостина при определении эозинофильного воспаления в дыхательных путях при симптомах бронхиальной обструкции следует продолжить исследования этого маркера при различных фенотипах свистящего дыхания у детей в качестве возможного предиктора развития бронхиальной астмы в педиатрической популяции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Н. В. Соболюк <http://orcid.org/0000-0003-0006-1674>

С. В. Бочанцев <http://orcid.org/0000-0003-2369-9080>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Burr ML, Wat D, Evans C, et al. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax*. 2006;61:296–299. doi: 10.1136/thx.2005.045682.
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130 Suppl 1:S4–12. doi: 10.1378/chest.130.1_suppl.4s.
- Gavett SH, Chen X, Finkelman F, Wills-Karp M. Depletion of murine CD4+ T-lymphocytes prevents antigen-induced airway hyper-reactivity and pulmonary eosinophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(6):587–593. doi: 10.1165/ajrcmb.10.6.8003337.
- Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW, Kunkel SL. Interleukin-4 dependent pulmonary eosinophil infiltration in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(5):526–532. doi: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179915.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med*. 1992 Jan 30;326(5):298–304. doi: 10.1056/NEJM199201303260504.
- Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, et al. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1422–1431. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61600-6.
- Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J*. 2008; 32(6):1433–1442. doi: 10.1183/09031936.00053108.
- A plea to abandon asthma as a disease concept. *Lancet*. 2006;368:705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69257-X.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approach. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. doi: 10.1038/nm.2678.
- Kobayashi T, Miura T, Haba T, et al. An essential role of mast cells in the development of airway hyperresponsiveness in a murine asthma model. *J Immunol*. 2000;164(7):3855–3861. doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3855.

- Hallstrand TS, Henderson WR. An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(1):60–66. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833489c3.
- Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014;23(1):316–329. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.034.
- Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*. 2004; 305(5691):1776–1779. doi: 10.1126/science.1100283.
- Jacobsen EA, Halmers RA, Lee JJ, Lee NA. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood*. 2012;120(19): 3882–3890. doi: 10.1182/blood-2012-06-330845.
- Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):451–462. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.047.
- Barnes PJ. Biochemical basis of asthma therapy. *J Biol Chem*. 2011;286(38):32899–32905. doi: 10.1074/jbc.R110.206466.
- Zhang X, Moilanen E, Kankaanranta H. Enhancement of human eosinophil apoptosis by fluticasone propionate, budesonide, and beclomethasone. *Eur J Pharmacol*. 2000;406:325–332. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00690-7.
- Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(2): 87–101. doi: 10.4168/aaair.2010.2.2.87.
- Montuschi P, Peters-Golden ML. Leukotriene modifiers for asthma treatment. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(12):1732–1741. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03630.x.
- Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382(9901): 1360–1372. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61536-6.
- Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006;368(9537): 780–793. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69288-X.

22. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):405–413. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.639.
23. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1210–1216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
24. Massanari M, Milgrom H, Pollard S, et al. Adding omalizumab to the therapy of adolescents with persistent uncontrolled moderate-severe allergic asthma. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(8):859–865. doi: 10.1177/000922809339054.
25. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1682–1689. doi: 10.1056/NEJMoa052885.
26. Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010–2011. 668 p. (In Russ.)]
27. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev.* 2010;19:46–54. doi: 10.1183/09059180.00007609.
28. Walsh GM. Emerging drugs for asthma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2008;13(4):643–53. doi: 10.1517/14728210802591378.
29. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2013;12(2):117–129. doi: 10.1038/nrd3838.
30. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062–1071. doi: 10.1164/rccm.200701-0850C.
31. Halder P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991.
32. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
33. Walter DM, McIntire JJ, Berry G, et al. Critical role for IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J Immunol.* 2001;167(8):4668–75. doi: 10.4049/jimmunol.167.8.4668.
34. De Boever EH, Ashman C, Cahn AP, et al. Efficacy and safety of an anti-IL-13 mAb in patients with severe asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):989–996. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.002.
35. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J.* 2013;41:330–338. doi: 10.1183/09031936.00223411.
36. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
37. Levine SJ, Wenzel SE. The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes: Are we getting closer? *Ann Intern Med.* 2010;152(4):232–237. doi: 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00008.
38. Taube C. Bronchial asthma: is personalized therapy on the horizon? *Allergo J Int.* 2014;23(7):246–251. doi: 10.1007/s40629-014-0028-y.
39. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J.* 1993;294(1):271–278. doi: 10.1042/bj2940271.
40. Izuhara K, Arima K, Ohta S, et al. Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int.* 2014;63(2):143–151. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0663.
41. Nair P, Kraft M. Serum periostin as a marker of Th2-dependent eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):655–656. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.021.
42. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(7):1279–88. doi: 10.1007/s00018-013-1494-y.
43. Gordon ED, Sidhu SS, Wang ZE, et al. A protective role for periostin and TGF- β in IgE-mediated allergy and airway hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(1):144–55. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03840.x.
44. Bentley JK, Chen Q, Hong JY, et al. Periostin is required for maximal airways inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1433–42. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.029.
45. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Mishima M. KiHAC Respiratory Medicine Group. Factors contributing to an accelerated decline in pulmonary function in asthma. *Allergol Int.* 2014;63(2):181–188. doi: 10.2332/allergolint.13-RA-0670.
46. Yamaguchi Y. Periostin in skin tissue and skin-related diseases. *Allergol Int.* 2014;63(2):161–170. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0685.
47. Kim MA, Shin YS, le Pham D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(1):49–54. doi: 10.1097/ACI.000000000000028.
48. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1(4):289–296. doi: 10.1038/mi.2008.15.
49. Johansson MW, Annis DS, Mosher DF. α (M) β (2) integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013;48(4):503–510. doi: 10.1165/rcmb.2012-01500C.
50. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):804–811. doi: 10.1164/rccm.201208-1414OC.
51. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1088–1098. doi: 10.1056/NEJMoa1106469.
52. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
53. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
54. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290–300. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
55. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management. *Allergol Int.* 2014;63(2):153–160. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0678.
56. Giquan J, Erickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):647–654. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025.
57. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;13(12):1091–1097. doi: 10.1164/rccm.200809-1471OC.
58. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096–1110. doi: 10.1183/09031936.00002108.
59. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 2006;368(9537):763–770. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69286-6.
60. Pohunek P, Warner JO, Turzikova J, et al. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(1):43–51. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00239.x.
61. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, et al. Roles of periostin in respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):949–956. doi: 10.1164/rccm.201510-2032PP.
62. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):60–65. doi: 10.1097/MCP.0000000000000005.
63. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):521–526. doi: 10.1111/pai.12575.
64. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, et al. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):990–997. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.035.