

## ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ПРИ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

Р.А. Тригубенко

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Кафедра оториноларингологии

Научный руководитель - д.м.н., профессор Е.Г. Портенко

**Резюме.** Хронический полипозный риносинусит (ПРС) представляет значимую клиническую проблему, так как часто диагностируется уже на этапе необратимых морфологических изменений слизистой оболочки при ограниченных возможностях терапии. Одним из перспективных направлений является поиск молекулярных биомаркеров, позволяющих выявлять ранние стадии ремоделирования слизистой. Целью исследования было оценить уровень сывороточного периостина как потенциального маркера раннего ремоделирования слизистой оболочки носа при ПРС.

Исследование носило пилотный характер и включало 28 пациентов с начальными изменениями слизистой оболочки носа (1-я стадия ПРС, при которой полипозные образования ограничиваются средним носовым ходом). Исключались пациенты с состояниями, способными повлиять на уровень периостина (системные воспалительные и аутоиммунные заболевания, недавние инфекции, терапия стероидами). Концентрация маркера определялась методом иммуноферментного анализа (ELISA), для интерпретации использовались опубликованные референтные значения (200–250 нг/мл).

Средний уровень периостина составил  $455,1 \pm 152$  нг/мл (Ме 455 [416–502]), достоверно превышая верхнюю границу нормы ( $p = 0,0003$ ). Превышение референтного диапазона отмечено у 82 % пациентов, при этом у 43 % концентрация маркера превышала норму более чем в 1,5 раза. Достоверных различий по полу и возрасту не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, сывороточный периостин повышается у большинства пациентов уже на ранних стадиях ПРС, что подтверждает его диагностический потенциал и необходимость дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит; периостин; биомаркеры; ремоделирование слизистой; ранняя диагностика; хроническое воспаление; ELISA.

## POTENTIAL FOR EARLY DIAGNOSIS OF NASAL MUCOSAL REMODELING IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

R.A. Trigubenko

FSBEI HE Tver SMU MOH Russia, Tver, Russia

Department of Otorhinolaryngology

Scientific Supervisor - Doctor of Medical Sciences, Professor E.G. Portenko

**Abstract.** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) represents a significant clinical problem, as it is often diagnosed at the stage of irreversible morphological changes of the nasal mucosa, when therapeutic options are limited. One of the promising approaches is the search for molecular biomarkers capable of detecting early stages of mucosal remodeling. The aim of this study was to evaluate serum periostin as a potential marker of early nasal mucosal remodeling in CRSwNP.

This was a pilot study that included 28 patients with initial mucosal changes corresponding to stage 1 CRSwNP, in which polypoid lesions were confined to the middle nasal meatus. Patients with conditions potentially affecting serum periostin levels (systemic inflammatory and autoimmune diseases, recent infections, steroid therapy) were excluded. Periostin concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and interpretation was based on published reference values (200–250 ng/mL).

The mean serum periostin level was  $455.1 \pm 152$  ng/mL (median 455; interquartile range 416–502), significantly exceeding the upper limit of normal ( $p = 0.0003$ ). Elevated values above the reference range

were observed in 82% of patients, with 43% demonstrating an increase more than 1.5-fold. No significant differences were found by sex or age ( $p > 0.05$ ).

Thus, serum periostin is elevated in the majority of patients even at the early stages of CRSwNP, supporting its diagnostic potential as a marker of early mucosal remodeling and highlighting the need for further studies.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP); periostin; biomarkers; mucosal remodeling; early diagnosis; chronic inflammation; ELISA.

## Введение

Хронические воспалительные заболевания дыхательных путей представляют собой существенную медико-социальную проблему, обусловленную их высокой распространенностью, склонностью к рецидивирующему течению и выраженным влиянием на качество жизни пациентов [1, 2]. Среди них особое место занимает хронический полипозный риносинусит (ПРС), характеризующийся персистирующим воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, сопровождающимся ее структурным ремоделированием и формированием полипов [4, 5].

Ключевая трудность ведения пациентов с ПРС заключается в том, что заболевание чаще всего диагностируется на стадии выраженных морфологических изменений слизистой оболочки. В этот период патологический процесс становится необратимым, а возможности консервативной терапии существенно ограничены [2, 3]. Стандартные методы диагностики — клинический осмотр, эндоскопия, компьютерная томография — позволяют фиксировать уже сформированные структурные изменения, но не отражают ранние молекулярные сдвиги, предшествующие формированию полипов. Отсутствие надежных маркеров ранней диагностики приводит к запоздалому началу терапии, повышает риск повторных хирургических вмешательств и усугубляет социально-экономические последствия заболевания [6].

Перспективным подходом к решению этой задачи является использование биомаркеров, способных отражать активацию процессов ремоделирования слизистой оболочки носа еще до появления выраженных морфологических изменений. Особый интерес представляет периостин — внеклеточный матриксный белок, индуцируемый цитокинами Th2-типа (IL-4, IL-13) и участвующий в развитии субэпителиального фиброза [7]. В литературе он рассматривается как предиктор активности аллергического воспаления при бронхиальной астме и эозинофильном риносинусите, однако его значение для ранней диагностики ПРС остается недостаточно изученным [8, 9]. Повышение концентрации сывороточного уровня периостина может указывать на запуск ремоделирования слизистой на доклиническом этапе, что делает его перспективным кандидатом на роль биомаркера ранних стадий заболевания. Настоящая работа носит пилотный характер и предваряет диссертационное исследование.

**Целью** работы явилась оценка уровня сывороточного периостина на ранней стадии полипозного риносинусита и уточнение, фиксируется ли его повышение уже при минимальных изменениях слизистой оболочки.

## Материал и методы

В исследование включались пациенты старше 18 лет с диагнозом хронический полипозный риносинусит эозинофильного фенотипа (Th2-опосредованное воспаление), установленным на основании клинической картины, эндоскопического исследования полости носа и компьютерной томографии околоносовых пазух в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (2024) [10]. Для анализа рассматривалась группа пациентов с начальными изменениями слизистой оболочки, соответствующими 1-й стадии заболевания, при которой полипозные образования ограничиваются средним носовым ходом и не вызывают значимой обструкции дыхательных путей.

Из исследования исключались пациенты с бронхиальной астмой, системными аутоиммунными и фиброзирующими заболеваниями, острыми инфекциями дыхательных путей в течение последних четырех недель, злокачественными новообразованиями, а также лица, получавшие системные глюкокортикоиды или биологическую терапию за шесть недель до включения. Не рассматривались пациенты после хирургических вмешательств на ЛОР-органах в течение последнего года, а также беременные и женщины в период лактации.

Забор венозной крови проводился утром натощак, сыворотка выделялась центрифугированием и хранилась при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до анализа с однократным размораживанием. Концентрация периостина определялась методом иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» (Россия) с использованием реактивов фирмы Cloud Clone Corp. (Human ELISA Kit (США)). Результаты выражались в нг/мл; измерения выполнялись в дупликатах, внутрисерийный коэффициент вариации поддерживался  $<10\%$ . Персонал клинической лаборатории был ослеплен относительно клинических характеристик пациентов.

Для интерпретации результатов использовались опубликованные референтные значения периостина у здоровых лиц (200–250 нг/мл). Первичной конечной точкой являлась частота выявления концентраций периостина, превышающих верхнюю границу референтного диапазона. Вторичными конечными точками служили средние и медианные значения маркера и их отклонение от нормативного диапазона.

Статистическая обработка включала методы описательной статистики. Проверка распределения показателей выполнялась с использованием критерия Шапиро–Уилка и показала соответствие данных нормальному распределению. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Для сопоставления с референтными значениями применялся одновыборочный t-тест. Критический уровень значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). Все пациенты перед включением подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

### Результаты

В исследование вошли 28 пациентов в возрасте от 19 до 65 лет. Большинство составляли мужчины (64%). Медиана длительности клинических проявлений заболевания до момента включения составила 4 года. Клинико-демографические характеристики выборки представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с начальными изменениями слизистой оболочки носа (1-я стадия ПРС)

| Показатель                               | Значение        |
|--|-----------------|
| Число пациентов                          | 28              |
| Возраст, лет (среднее $\pm$ SD)          | $42,3 \pm 11,5$ |
| Мужчины, n (%)                           | 18 (64%)        |
| Женщины, n (%)                           | 10 (36%)        |
| Длительность симптомов, лет, Me [Q1; Q3] | 4 [2; 6]        |

Средняя концентрация сывороточного периостина составила  $455,1 \pm 152$  нг/мл; Me [Q1; Q3] = 455 [416; 502]. Этот показатель достоверно превышал верхнюю границу референтного диапазона (250 нг/мл), что подтверждено одновыборочным t-тестом ( $p = 0,0003$ ).

Превышение нормативных значений зафиксировано у 82% пациентов, причем у 43% концентрация маркера превышала верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза. Распределение значений представлено на рисунке 1.

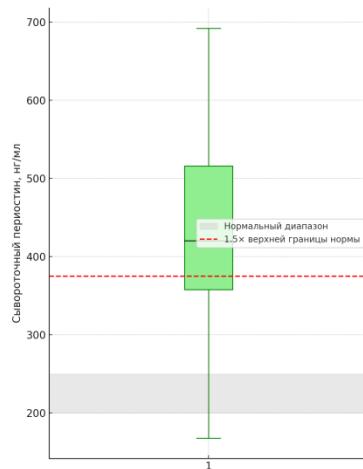


Рисунок 1 – Распределение уровня периостина у пациентов с 1-й стадией ПРС

Анализ не выявил достоверных различий в уровне периостина между мужчинами и женщинами, а также статистически значимой зависимости показателей от возраста ( $p > 0,05$ ).

### Обсуждение

Результаты исследования показали, что концентрация сывороточного периостина у пациентов с начальными изменениями слизистой оболочки носа (1-я стадия ПРС) в среднем существенно превышала референтные значения. Превышение верхней границы нормы отмечено у большинства пациентов, причем почти у половины оно носило выраженный характер. Таким образом, уже на этапе минимальных морфологических изменений слизистой выявляется достоверное повышение данного маркера.

Эти данные согласуются с современными представлениями о роли периостина как медиатора Th2-опосредованного воспаления и фиброгенеза дыхательных путей. Maxfield и соавт. продемонстрировали, что средний уровень сывороточного периостина достоверно выше у пациентов с хроническим риносинуситом по сравнению со здоровыми лицами, при этом наибольшие значения зарегистрированы при полипозной форме [11]. В свою очередь, Ninomiya и соавт. показали, что высокая экспрессия периостина в ткани полипов и его повышенный сывороточный уровень ассоциированы с высоким риском послеоперационного рецидива у пациентов с ПРС, что позволяет рассматривать данный белок как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания [12]. Наши данные дополняют эти наблюдения, свидетельствуя о том, что значимое повышение уровня периостина выявляется уже на ранних стадиях полипозного риносинусита, когда клиническая симптоматика минимальна, а морфологические изменения ограничены средним носовым ходом.

Наличие у ряда обследованных пациентов нормальных значений периостина подтверждает наблюдаемую другими авторами гетерогенность показателя при ПРС. В систематическом обзоре Danielides и соавт. подчеркивается, что подобная вариабельность может быть обусловлена различиями эндотипов заболевания (Th2-доминантный либо смешанный тип воспаления), межиндивидуальными особенностями экспрессии белка, а также методическими факторами, включая использование различных наборов ELISA и преданалитическую обработку образцов. Дополнительное влияние могут оказывать сопутствующие аллергические и воспалительные заболевания, а также внешние факторы, такие как медикаментозная терапия или курение [13].

Таким образом, результаты настоящего исследования указывают на потенциальную диагностическую ценность периостина как маркера раннего ремоделирования слизистой оболочки носа при ПРС. Однако окончательные выводы требуют подтверждения на расширенной выборке и сопоставления сывороточных данных с морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками ткани.

### Заключение

Пилотное исследование показало, что сывороточный периостин достоверно повышается у большинства пациентов уже на ранних стадиях ПРС, когда морфологические изменения слизистой минимальны и ограничиваются средним носовым ходом. Это подтверждает его потенциал как

маркера раннего ремоделирования слизистой оболочки носа и подчеркивает необходимость дальнейших исследований для разработки клинических алгоритмов его применения.

### Список литературы

1. Абросимов В. Н., Косяков А. В., Якушин С. С. Медико-социальная значимость функциональных нарушений при хронической обструктивной болезни легких. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(2):285—290. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-2-285-290>
2. Пискунов, Г.З., Пискунов, С.З., ред. Руководство по ринологии. – М.: Литтерра, 2011. – 960 с.
3. К проблеме медикаментозного лечения хронического полипозного риносинусита / А. Г. Волков, С. Л. Трофименко, О. А. Рябцева, А. Р. Боджоков // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 4. – С. 41-44. – EDN PJPSYX.
4. Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(6):1434-1453.e9. doi:10.1016/j.jaip.2022.03.002
5. Моисеева, Ю. П. Молекулярно-генетические аспекты полипозного риносинусита / Ю. П. Моисеева, Г. З. Пискунов // Российская ринология. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 26-31. – DOI 10.17116/rostrino20202801126. – EDN WUYWXI.
6. Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Immunol Allergy Clin North Am. 2018;38(4):679-692. doi:10.1016/j.iac.2018.06.006
7. Takayama, G., Arima, K., Kanaji, T., Toda, S., Tanaka, H., Shoji, S., McKenzie, A. N., Nagai, H., Hotokebuchi, T., & Izuohara, K. (2006). Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. The Journal of allergy and clinical immunology, 118(1), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.046>
8. Yu L, Wang J, Liu K. Role of periostin in ECRS. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278(8):2665-2672. doi:10.1007/s00405-020-06369-x
9. Sonnenberg-Riethmacher E, Miehe M, Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation. Front Immunol. 2021;12:722170. Published 2021 Aug 27. doi:10.3389/fimmu.2021.722170
10. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинические рекомендации: Полипозный риносинусит [Электронный ресурс]. – М., 2024. – 37 с. – Режим доступа: <https://nmo.rosminzdrav.ru>, свободный. – (Дата обращения: 09.10.2025).
11. Maxfield, A. Z., Landegger, L. D., Brook, C. D., Lehmann, A. E., Campbell, A. P., Bergmark, R. W., Stankovic, K. M., & Metson, R. (2018). Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 158(1), 181–186. <https://doi.org/10.1177/0194599817737967>
12. Ninomiya, T., Noguchi, E., Haruna, T., Hasegawa, M., Yoshida, T., Yamashita, Y., Okano, M., Yoshida, N., Haruna, S., Sakuma, Y., Ohta, S., Ono, J., Izuohara, K., Okada, M., Kidoguchi, M., Tokunaga, T., Okamoto, M., Kanno, M., Sakashita, M., Takabayashi, T., ... Fujieda, S. (2018). Periostin as a novel biomarker for postoperative recurrence of chronic rhinosinitis with nasal polyps. Scientific reports, 8(1), 11450. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29612-2>
13. Danielides, G., Lygeros, S., Kanakis, M., & Naxakis, S. (2022). Periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis: A contemporary systematic review. International forum of allergy & rhinology, 12(12), 1535–1550. <https://doi.org/10.1002/alr.23018>