

© В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, А.В. Смирнов, О.В. Галкина, В.И. Трофимов, 2021
УДК 616.248 : 616.61-001] : 577.088

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-64-70

В.Н. Минеев^{1,2}, Т.С. Васильева³, А.В. Смирнов^{4,5}, О.В. Галкина⁵,
В.И. Трофимов^{1,2}*

УРОВЕНЬ КИМ-1 В МОЧЕ ПРИ НАЧАЛЬНОМ СНИЖЕНИИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Кафедра госпитальной терапии имени акад. М.В. Черноруцкого, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ³Городская поликлиника № 34, Санкт-Петербург, Россия; ⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁵Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Ранее нами была постулирована общность патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП). Молекула-1 поражения почек (КИМ-1) рассматривается в качестве раннего биомаркера повреждения проксимальных почечных канальцев. В доступной литературе имеется единственное клиническое исследование КИМ-1 при БА у детей. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – оценить уровни КИМ-1 при различных вариантах БА. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 24 больных с БА. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по CKD-EPI. Концентрацию молекулы повреждения почек-1 (КИМ-1) в моче определяли методом иммуноферментного анализа. Альбумин в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом. VEGF-A в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (сэндвич вариант). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В моче больных с БА выявлена КИМ-1, причем её содержание у больных с неаллергическим вариантом значимо выше, чем у больных с аллергическим вариантом заболевания. Проведен факторный анализ, было выявлено: компонента КИМ-1 с высокой позитивной факторной нагрузкой связана с такой ключевой характеристикой БА, как тяжесть течения заболевания, а также с высокой негативной факторной нагрузкой – с компонентой скорости клубочковой фильтрации; компонента КИМ-1 с высокой позитивной факторной нагрузкой связана с наличием лекарственной непереносимости у больных БА; компонента микроальбуминурии негативно связана с тяжестью течения БА, а также с компонентами КИМ-1, VEGF-A, что, по-видимому, связано с применением при тяжелом течении БА системных глюкокортикоидов; компонента КИМ-1 позитивно связана с компонентой VEGF-A, что может указывать на возможное участие КИМ-1 в гипоксическом повреждении почек при БА. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют предполагать, что при БА, прежде всего, при неаллергическом варианте заболевания и тяжелом течении БА формируется повреждение почек, выявляемое с помощью молекулы-1 повреждения почек КИМ-1.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, молекула-1 повреждения почек, КИМ-1, VEGF-A

V.N. Mineev^{1,2}, T.S. Vasilieva³, A.V. Smirnov^{4,5}, O.V. Galkina⁵, V.I. Trofimov^{1,2}* KIM-1 LEVEL IN URINE WITH INITIAL REDUCTION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH VARIOUS BRONCHIAL ASTHMA VARIANTS

¹Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, ²Research Institute of rheumatology and allergology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ³City State Outpatient Clinic № 34, Saint-Petersburg, Russia; ⁴Department of propaedeutics of internal diseases, ⁵Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Previously, we postulated the common pathogenetic mechanisms in bronchial asthma (BA) and chronic kidney disease (CKD). The kidney injury molecule-1 (KIM-1) is considered as an early biomarker of the proximal renal tu-

Контактная информация:

*Минеев В.Н. 197022 Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, профессор. Тел.: (812) 359-62-95; e-mail: vnmineev@mail.ru ORCID: 0000-0003-0352-8137

Corresponding author:

*V.N. Mineev. 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: (812) 359-62-95; e-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

bules damage. In the available literature, there is only one clinical study of KIM-1 in children BA. *THE AIM* of the study is to assess KIM-1 levels in different variants of BA. *PATIENTS AND METHODS*. The 24 BA patients were examined. Glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI was calculated. The concentration of the kidney injury molecule -1 (KIM-1) in urine was determined by enzyme immunoassay. Urinary albumin was determined by the immunoturbidimetric method. VEGF-A in serum was determined by enzyme immunoassay (sandwich variant). *RESULTS*. In the urine of BA patients, KIM-1 was detected, and its level in patients with a non-allergic variant is significantly higher than in patients with an allergic variant of the disease. Factor analysis was carried out, the following was revealed: the KIM-1 component with a high positive factor load is associated with a key characteristic of BA such as the severity of the disease course, as well as with a high negative factor load – with a component of the glomerular filtration rate; the KIM-1 component with a high positive factor load is associated with the presence of drug intolerance in BA patients; the microalbuminuria component is negatively associated with the severity of BA disease course, as well as with the components KIM-1, VEGF-A, which seems to be associated with the use of systemic glucocorticoids in severe BA disease course; the KIM-1 component is positively associated with the VEGF-A component, which may indicate possible KIM-1 involvement in hypoxic kidney injury in BA. *CONCLUSION*. The obtained data suggest that in BA, first of all, in a non-allergic variant of the disease and in a severe course of BA, kidney injury is formed, detected using kidney injury molecule-1 KIM-1.

Keywords: bronchial asthma, chronic kidney disease, kidney injury molecule-1, KIM-1, VEGF-A

Для цитирования: Минеев В.Н., Васильева Т.С., Смирнов А.В., Галкина О.В., Трофимов В.И. Уровень КИМ-1 в моче при начальном снижении скорости клубочковой фильтрации у больных с различными вариантами бронхиальной астмы. *Нефрология* 2021;25(4):64-70. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-64-70

For citation: Mineev V.N., Vasilieva T.S., Smirnov A.V., Galkina O.V., Trofimov V.I. KIM-1 level in urine with initial reduction of glomerular filtration rate in patients with various bronchial asthma variants. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):64-70 (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2021-25-4-64-70

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами была постулирована общность ряда патогенетических механизмов при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) [1], рассмотрены риски развития ХБП у пациентов с БА [2], выявлено снижение клубочковой фильтрации в зависимости от клинко-патогенетического варианта заболевания [3].

В качестве патогенетически значимых молекул при БА и ХБП могут представлять интерес так называемые биомаркеры повреждения почек, которые являются молекулами, участвующими в целом ряде общебиологических процессов (воспаление, иммунное реагирование, апоптоз, фиброзирование и т. п.). Среди них обращает внимание малоизученный (имеется единственная работа при БА у детей [4]) или, точнее, совсем не изученный при БА такой биомаркер, как молекула-1 поражения почек (КИМ-1).

В настоящее время КИМ-1 рассматривается в качестве раннего биомаркера повреждения проксимальных почечных канальцев при остром повреждении почек, а также появляются данные, указывающие на вовлечении этого биомаркера в развитие ХБП и почечного фиброза [5, 6].

Важно, что патогенетическая роль КИМ-1 обсуждается также с иммунологических позиций при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, а также при некоторых аллергических заболеваниях (астма, атопический дерматит) [6]. В доступной литературе

имеется единственное клиническое исследование КИМ-1 при бронхиальной астме у детей [4].

Цель исследования – оценить уровни КИМ-1 при различных вариантах бронхиальной астмы и сопоставить их с клинко-функциональными и лабораторными показателями при начальном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 24 больных с бронхиальной астмой (8 больных с аллергическим вариантом, 16 больных с неаллергическим вариантом заболевания). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2020). Все обследованные больные с БА находились в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты. Исследования уровней КИМ-1, VEGF-A, альбумина в моче проводили в лаборатории биохимического гомеостаза организма (зав. лабораторией, канд. биол. наук О.В. Галкина) НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Средний возраст больных с БА составил: с аллергическим вариантом – $59,6 \pm 4,8$ года, с не-

аллергическим вариантом – $61,1 \pm 3,1$; $p > 0,05$. Распределение обследованных лиц по полу в группах не различалось, преобладали лица женского пола: 87,7% – среди больных с БА. Длительность заболевания в среднем составляла: 10,5 лет.

Структура обследованных больных по тяжести течения бронхиальной астмы: легкое течение – 4 больных, средней тяжести – 17 больных, тяжелое – 3 больных.

Показатель $ОФВ_1$ (% от должного) составил для обследованных больных с БА 72,1%, что, в целом, характеризовал умеренные отклонения от соответствующих нормальных показателей.

Практически все больные с БА получали глюкокортикостероидные гормоны, причем применяли комбинированную наиболее безопасную и эффективную к настоящему времени ингаляционную терапию: будесонид и формотерол.

Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Концентрацию молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) в моче определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) наборами «Human Urinary TIM-1/KIM-1/HAVER» (R&D systems, США). Нормальным уровнем KIM-1 в моче, принятым в лаборатории биохимического гомеостаза организма НИИ нефрологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, считали диапазон от 0 до 1,0 нг/мл. Альбумин в моче определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Furuno 90» (Япония) наборами ООО «Витал Девелопмент Корпорейшен» (Россия).

VEGF-A в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, сэндвич вариант) наборами «Human VEGF-A Platinum ELISA» («Bender MedSystems», Австрия).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и средней ошибки ($M \pm m$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs).

Факторный анализ использовали для сокращения числа переменных и определения структуры взаимосвязей между ними. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные исследования KIM-1, альбумина в моче и рСКФ при различных вариантах бронхиальной астмы.

Как видно из табл. 1, уровни KIM-1 в моче у больных с бронхиальной астмой находятся в пределах нормальных значений. Тем не менее, отметим, что уровни KIM-1 в моче у больных с неаллергическим вариантом заболевания значимо выше, чем у больных с аллергическим вариантом.

Уровни альбумина в моче у больных с бронхиальной астмой также находятся в пределах нормальных значений, хотя у больных с неаллергическим вариантом заболевания они выше, чем у таковых с аллергическим вариантом.

Что касается скорости клубочковой фильтрации, то ее средние уровни (см. табл. 1) снижены при обоих вариантах БА (несколько больше при неаллергическом варианте). Отметим, что снижение уровней скорости клубочковой фильтрации, наиболее выраженное при неаллергическом варианте БА, было ранее выявлено нами на большем клиническом материале [3].

Учитывая цель нашего исследования не только оценить уровни KIM-1 при различных вариантах БА, но и сопоставить их с показателями, характеризующими БА СКФ, было решено оценить, насколько такой биомаркер, как KIM-1, может быть связан с проявлениями заболевания. С этой целью было принято решение провести факторный анализ, который, как известно, позволяет при изуче-

Таблица 1 / Table 1

Уровни KIM-1 (нг/мл) и альбумина (мг/л) в моче, рСКФ (мл/мин/1,73 м²) при различных вариантах бронхиальной астмы

Levels of KIM-1 (ng/ml) and albumin (mg/l) in the urine, eGFR (ml/min/1,73 m²) in various variants of bronchial asthma

Варианты БА	Уровни KIM-1	Уровни альбумина в моче	рСКФ
Аллергический вариант (1)	$0,14 \pm 0,05$ n=8	$8,1 \pm 5,7$ n=8	$88,2 \pm 3,8$ n=8
Неаллергический вариант (2)	$0,36 \pm 0,07$ n=16 $p_{1-2}=0,02$	$9,1 \pm 4,3$ n=16 $p_{1-2}=0,05$	$75,5 \pm 4,7$ n=16 $p_{1-2}>0,05$

нии взаимосвязями переменных выявлять «скрытые», но объективно существующие закономерности исследуемого процесса факторы, а также измерять их.

Необходимо подчеркнуть, что в ходе проведения факторного анализа выполнялась проверка целесообразности использования факторной модели: критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,0001$); значение критерия адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина составило 0,624, что свидетельствует о приемлемой адекватности примененного нами факторного анализа.

В факторный анализ включены (табл. 2) как показатели, характеризующие ключевые характеристики бронхиальной астмы (клинико-патогенетический вариант, тяжесть течения забо-

левания, наличие коморбидной кардиологической патологии), так и показатели, отражающие скорость клубочковой фильтрации и величину альбуминурии [7], наличие артериальной гипертензии (фактор риска снижения СКФ, детерминанта повреждения почек и сердца [8]), а также биомаркеры почечного повреждения (повреждения проксимальных канальцев – KIM-1) и ангиогенеза, связанного с гипоксией, – VEGF-A [9, 10].

Как видно из табл. 2, факторный анализ позволил выделить 4 фактора (объясняемая ими дисперсия 69,5 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фактор 1 отражает взаимоотношения компонент, характеризующих тяжесть течения бронхи-

Таблица 2 / Table 2

Результаты факторного анализа при бронхиальной астме
Results of factor analysis in bronchial asthma

Фактор 1, дисперсия 28,4 %		Фактор 2, дисперсия 16,4 %		Фактор 3, дисперсия 14,4 %		Фактор 4, дисперсия 10,3 %	
Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	0,870	Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	0,825	Альбумин в моче (мг/л)	–0,711	VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	0,857
Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	0,822	Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,762	Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,657	Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	0,530
KIM-1 в моче (нг/мл)	0,519	Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	0,550	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,642	KIM-1 в моче (нг/мл)	0,340
рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	–0,493	KIM-1 в моче (нг/мл)	0,423	Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	–0,417	Альбумин в моче (мг/л)	–0,181
Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,437	Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	0,126	KIM-1 в моче (нг/мл)	0,310	Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	0,181
Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,229	Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	0,125	VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	0,188	Течение бронхиальной астмы (1 – легкое, 2 – средней тяжести, 3 – тяжелое)	–0,138
VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	0,153	Альбумин в моче (мг/л)	–0,110	Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,165	Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	–0,104
Вариант БА (1 – аллергический, 2 – неаллергический)	0,074	VEGF-A в сыворотке крови (нг/мл)	–0,097	Сочетание БА и кардиологической патологии (1 – нет, 2 – есть)	–0,056	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	0,082
Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	–0,073	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	–0,050	Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	0,045	Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	0,051
Альбумин в моче (мг/л)	–0,015	Артериальная гипертензия (1 – нет, 2 – I степень, 3 – II степень, 4 – III степень)	–0,020	Лекарственная непереносимость (1 – нет, 2 – есть)	0,035	Полипозный риносинусит (1 – нет, 2 – есть)	0,039

Примечание. В понятие «кардиологическая патология» включали: ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, гипертоническую болезнь; в понятие «лекарственная непереносимость» включали: любые клинические проявления в анамнезе, связанные с приемом лекарств, преимущественно, с антибиотиков и нестероидных противовоспалительных лекарств.

альной астмы: наличие коморбидной кардиологической патологии, сочетание БА с полипозным риносинуситом, который сопровождается непереносимостью к нестероидным противовоспалительным препаратам, а единственно эффективным классом лекарств являются глюкокортикоиды.

Вместе с тем, с учетом того, что в фактор 1 входит компонента биомаркера почечного повреждения KIM-1 с позитивной факторной нагрузкой 0,519, а также компонента СКФ с негативной нагрузкой -0,493, то фактор 1 вполне обоснованно можно рассматривать с позиции концепции кардиоренального континуума, разработанной ранее нефрологами [11]. Более того, рассмотрение кардиоренального континуума с точки зрения патогенеза бронхиальной астмы (см. табл. 2) позволяет расширить представление о континууме как о «древовидном» континууме [12], когда имеется общность патогенетических механизмов, которые захватывают другие органы и системы. Несомненно, что такой подход отвечает принципам превентивного подхода, постулированного в современной нефрологии [13].

Что касается участия KIM-1 в патогенезе бронхиальной астмы, то это, несомненно, важное направление будущих исследований, если учесть известные данные об участии этой молекулы в иммунном ответе, опосредуемом целым рядом иммунных клеток, в частности, эффекторными CD4(+) Т-лимфоцитами-хелперами: Th1, Th2, Th17, а также макрофагами, дендритными клетками [6].

В недавнем обзоре [6] рассмотрены молекулярные механизмы участия KIM-1 в иммунных процессах при таких тяжелых аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, а также при ОПП и ХБП.

Фактор 2 отражает характеристику неаллергического (так называемого инфекционного-зависимого) клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы и включает с позитивной факторной нагрузкой компонента лекарственной непереносимости, полипозного риносинусита и уровня молекулы повреждения почек KIM-1.

Фактор 3, как и фактор 2, также характеризует вариант заболевания, но со стороны показателя, отражающего состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционной емкости проксимальных канальцев – такого многогранного показателя, как альбуминурия [7]. Однако, вопреки ожидаемому, в факторе 3 компонента признака «альбумин в моче» с негативной факторной нагрузкой объединена с компонентой с позитив-

ной факторной нагрузкой, характеризующей тяжесть течения бронхиальной астмы.

Кроме этого, в фактор 3 входит с позитивной факторной нагрузкой компонента СКФ.

Закономерно встал вопрос, какой общий патогенетический механизм объединяет все эти три компоненты? Однозначно ответить на этот вопрос нельзя, тем более, что ни величина СКФ, ни величина альбуминурии не соответствуют критериям ХБП. Выявлено лишь начальное снижение СКФ. Можно высказать гипотезу о том, что таким общим механизмом может быть применение глюкокортикоидов по следующим двум причинам.

Во-вторых, вопрос о связи между альбуминурией и применением кортикостероидов в литературе ставился еще в 2003 году [14], причем обсуждение этого вопроса строилось в отношении как системных, так и топических кортикостероидов, в частности, при бронхиальной астме. Важно, что причины выявления альбуминурии при применении кортикостероидов остаются пока неясными [14]. Во всяком случае две из трех причин, которые приводятся в упомянутой работе [14], не имеют отношения к нашему исследованию, поскольку ни наличие сопутствующих кардиологических заболеваний, ни лекарственная непереносимость не обладают достаточным факторным весом, который близок к нулю (см. табл. 2) при факторном анализе.

Третье предположение, приводимое в работе [14], касающееся прямого воздействия кортикостероидов на почечную экскрецию альбумина с помощью неизвестных механизмов, требует, несомненно, дальнейших исследований.

Любопытно, что имеются данные о том, повышенный уровень кортизола даже в диапазоне нормальных величин у больных с сахарным диабетом и предиабетом может быть связан с микроальбуминурией [15].

Фактор 4 отражает, как и фактор 2, характеристику неаллергического клинико-патогенетического варианта бронхиальной астмы, но еще с одной стороны – со стороны гипоксии как фактора-триггера ангиогенеза с участием VEGF-A – процесса, который является важным патогенетическим фактором не только для прогрессирования ремоделирования при бронхиальной астме [10], но при снижении СКФ [9, 16].

В этом отношении любопытно название одной из обзорных статей, посвященной патогенезу бронхиальной астмы: «Астма не только болезнь бронхов, но также и *сосудистое* (выделено курсивом в оригинале) заболевание» («Asthma is not

only an airway disease, but also a *vascular* disease») [17].

Весьма важно также, что в фактор 4 входит с позитивной факторной нагрузкой компонента KIM-1, что указывает на возможное участие молекулы KIM-1 в гипоксическом повреждении почек.

Действительно, на клеточной модели проксимальных канальцев почек человека в условиях хронической гипоксии в 5% CO₂-инкубаторе [18] было показано, что уровень экспрессии KIM-1 коррелирует с тканевой гипоксией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами в моче больных с бронхиальной астмой выявлена так называемая молекула повреждения почек-1 (KIM-1) в диапазоне нормальных значений. Однако её содержание у больных с неаллергическим вариантом статистически выше, чем у больных с аллергическим вариантом заболевания.

Одним из важных выводов является выявленная при факторном анализе взаимосвязь уровня KIM-1 с наиболее тяжелым вариантом бронхиальной астмы – неаллергическим вариантом заболевания.

Полученные данные могут рассматриваться как с позиций кардиоренального континуума, так и с расширительных позиций («древовидный» континуум) с включением пульмонологической патологии и молекулы KIM-1 в качестве одного из общих патогенетических звеньев этого континуума.

Ограничениями нашего исследования биомаркера повреждения проксимальных почечных канальцев KIM-1, проведенного впервые у взрослых больных с бронхиальной астмой, являются следующие.

Во-первых, необходимо увеличение объема исследований не только по количеству больных с различными особенностями этого многоликового заболевания, но и по спектру известных биомаркеров почечного повреждения.

Во-вторых, необходимы дополнительные расширенные исследования биомаркеров в динамике патологического процесса (в фазе обострения, ремиссии заболевания), а также в зависимости от характера патогенетической лекарственной терапии.

Думается, что высказанная нами ранее гипотеза об общности патогенетических механизмов при бронхиальной астме и ХБП [1] будет наполняться экспериментальным содержанием, свидетельствующим о формировании межоргано-го “crosstalk” между этими двумя состояниями, включая ранние стадии их развития.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова ОМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015;19(2):27–32. doi: 10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89
1. Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova OM. Asthma and chronic kidney disease (general mechanisms). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):27–32. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2015-19-2-84-89
2. Минеев ВН, Васильева ТС, Деев ДМ. Существует ли риск развития хронической болезни почек у пациентов с бронхиальной астмой? *Нефрология* 2017;21(4):40–47. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47
2. Mineev VN, Vasiljeva TS, Deev DM. Is there any risk of developing chronic kidney disease in patients with bronchial asthma? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(4):40–47. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47
3. Минеев ВН, Зеленкова ЗА, Садовникова ОМ. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2015;(5):593–599. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
3. Mineev VN, Zelenkova ZA, Sadovnikova OM. Glomerular filtration rate in different phenotypes of bronchial asthma. *Pulmonologiya* 2015;25(5):593–599. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
4. Demir AD, Goknar N, Oktem F et al. Renal tubular function and urinary N-acetyl-β-d-glucosaminidase and kidney injury molecule-1 levels in asthmatic children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(4):626–631. doi: 10.1177/0394632016651448
5. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Белянин ВВ и др. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2017;21(2):24–32. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
5. Kuzmin OB, Zhezha VV, Belaynin VV et al. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):24–32. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
6. Song J, Yu J, Prayogo GW et al. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res* 2019;11(3):1219–1229
7. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Каюков ИГ. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. *Нефрология* 2009;13(3):33–38. doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-3-33-38
7. Dobronravov VA, Smirnov AV, Kayukov IG. Manysided albuminuria: aspects of clinical value. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(3):33–38. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-3-33-38
8. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
8. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National guidelines. chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):89–115. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
9. Maeshima Y, Makino H. Angiogenesis and chronic kidney disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;3:13. doi: 10.1186/1755-1536-3-13
10. Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(1):1–9
11. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>

Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardioresenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>

12. Минеев В.Н. Континуумы в клинической медицине. *Медицинский академический журнал*. 2016; 16(3):19–28. doi:10.17816/MAJ16319-28

Mineev VN. Continuums in clinical medicine. *Medical academic journal*. 2016;16(3):19–28. doi: 10.17816/MAJ16319-28

13. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;8(3):7–14. doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14

Smirnov AV, Kayukov IG, Essaian AM et al. Preventive approach in nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(3):7–14. (In Russ.) doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14

14. Monster TBM, Janssen WMT, de Jong PE, de Jong-van de Berg LTW. Corticosteroid use and its association with microalbuminuria in the adult population. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16(6):349–353. doi: 10.1016/S1094-5539(03)00104-4

15. Zhang X, Deng X, Zhou J et al. The association of serum cortisol level with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *Int J Med Sci* 2020;17(18):2998–3004. doi: 10.7150/ijms.48742

16. Морозова ОЛ, Мальцева ЛД, Макарова ВД. VEGF – маркер гипоксии при повреждении почек различного генеза. *Патогенез* 2018;16(2):62–69. doi: 10.25557/2310-0435.2018.02.62-69

Morozova OL, Maltseva LD, Makarova VD. VEGF as a biomarker for hypoxia in kidney injury of different origins. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2018; 16(2): 62–69 (in Russ). doi: 10.25557/2310-0435.2018.02.62-69

17. Harkness LM, Ashton AW, Burgess JK. Asthma is not only an airway disease, but also a vascular disease. *Pharmacol Ther* 2015;148:17–33. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.010

18. Lin Q, Chen Y, Lv J et al. Kidney injury molecule-1 expression in IgA nephropathy and its correlation with hypoxia and tubulointerstitial inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(8):F885–95. doi: 10.1152/ajprenal.00331.2013

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: 8(921)359-62-95, e-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Васильева Татьяна Сергеевна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Зверинская, д. 15. Городская поликлиника № 34, врач общей практики. Тел.: +7(921)359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8765-1583

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор научно-исследовательского института нефрологии. Тел.:

(812)338-69-01; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зав. лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +79213855286, e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Проф. Трофимов Василий Иванович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого, директор НИИ ревматологии и аллергологии. Тел.: +7(921)913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6430-6960

About the authors:

Prof. Valeriy N. Mineev, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: 8(921)3596295, e-mail: vnmineev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Tatiana S. Vasilieva, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, polyclinic No. 34, general practitioner. Phone: 8(921) 359-62-95, e-mail: tosa14@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8765-1583

Prof. Alexey V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Director of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone: (812)3386901; e-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Olga V. Galkina, MD, PhD.
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, head of laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone +7(921)3855286, e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Prof. Vasily I. Trofimov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, ul. L. Tolstoy 17, building. 10. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Director of the Research Institute of Rheumatology and Allergology. Phone. +7(921)913-13-28, e-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Поступила в редакцию: 29.03.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 29.03.2021

Accepted for publication: 14.06.2021