

УДК 616.248-07:616.61-092

DOI:10.14427/jipai.2024.2.17

Индекс периостин/прокальцитонин крови и скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы

В.И. Трофимов, Д.З. Баранов, В.Н. Минеев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Blood periostin/procalcitonin index and glomerular filtration rate in various types of bronchial asthma

V.I. Trofimov, D.Z. Baranov, V.N. Mineev

I.P. Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Аннотация

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) может существовать с бронхиальной астмой (БА), причём нами было выявлено, что механизмы развития ХБП различаются в зависимости от варианта заболевания (аллергического и неаллергического). Появились новые биомаркеры активности аллергического (периостин) и инфекционного (прокальцитонин) воспаления при БА. Получены доказательства участия периостина в становлении и прогрессировании ХБП, а также было обнаружено повышение уровня прокальцитонина при ХБП.

Цель исследования – оценить возможное влияние периостина и прокальцитонина на прогрессирование нарушения клиренса креатинина в зависимости от фенотипов БА.

Методы. Обследовано 19 больных БА (13 больных с аллергическим вариантом, 6 больных с неаллергическим вариантом заболевания). Определение периостина и прокальцитонина крови проводили с помощью иммуноферментного анализа. Вычисляли индекс периостин/прокальцитонин, полученная относительная величина подвергалась логарифмированию по основанию 10.

Результаты. Обнаружено, что уровни периостина различаются в зависимости от варианта БА. При аллергическом варианте уровень периостина достоверно выше, чем при неаллергическом. Уровень прокальцитонина значительно выше при неаллергическом фенотипе БА, тем не менее, его средние значения в границах референса. Значения скорости клубочковой фильтрации в обследованной группе больных в целом находятся в пределах нормальных значений. Факторным анализом было выявлено, что фактор 1 отражает взаимосвязь компонент, характеризующих биомаркеры инфекционного воспаления (прокальцитонин, скорость оседания эритроцитов), с негативной факторной нагрузкой у пациентов с БА и расчётной скоростью клубочковой фильтрации с позитивной факторной нагрузкой. Компонента такого интегрального показателя, как индекс периостин/прокальцитонин, имеет наибольшую факторную нагрузку; фактор 2 отражает негативное влияние обоих биомаркеров на скорость клубочковой фильтрации; фактор 3 отражает характеристику эозинофильного IgE-опосредованного воспаления при БА.

Summary

Introduction. The possibility of co-existence of chronic kidney disease (CKD) and bronchial asthma (BA) was shown earlier and we found that the mechanisms of the CKD development differ depending on the variant of the disease (allergic and nonallergic).

New biomarkers of the activity of allergic (periostin) and infectious (procalcitonin) inflammation in BA have appeared. Evidence of the involvement of the periostin in the pathogenesis of the CKD was obtained, and an increase in the level of procalcitonin in CKD was also found.

The purpose of the study is to evaluate the possible influence of periostin and procalcitonin on progression of creatinine clearance decrease regarding different BA phenotypes.

Methods. 19 patients with BA (13 patients with an allergic variant, 6 patients with a nonallergic variant of the disease) were examined. The determination of blood periostin and blood procalcitonin was carried out by ELISA. The periostin/procalcitonin index was calculated, the resulting dimensionless value was subject to logarithming on the basis of 10.

Results. It was found that the levels of periostin differ depending on the BA variant. With an allergic variant, the level of periostin is significantly higher than in nonallergic variant.

The level of procalcitonin is much higher in a nonallergic variant of the disease, although the levels of this protein are on average within normal values in both variants of the disease. The glomerular filtration rate in the examined group of patients as a whole is within normal values.

Factor analysis revealed that factor 1 reflects the relationship of the component characterizing the biomarkers of infectious inflammation (procalcitonin, ESR) with a negative factor load for bronchial asthma and the glomerular filtration rate with a positive factor load. The component of such an integral indicator as the periostin/procalcitonin index has the highest factor load; factor 2 reflects the negative impact of both biomarkers on the glomerular filtration rate; factor 3 reflects the characteristics of the eosinophilic IgE-mediated inflammation in bronchial asthma.

Conclusion. Periostin and procalcitonin as biomarkers of

Заключение. Показана возможность влияния периостина и прокальцитонина как биомаркеров аллергического и инфекционного воспаления на рСКФ в зависимости от фенотипов заболевания, причём каждый из оцениваемых биомаркеров может проявлять свою активность в зависимости от варианта БА (аллергического или неаллергического).

Ключевые слова

Бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, клубочковая фильтрация, периостин, прокальцитонин.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) может сосуществовать с бронхиальной астмой (БА), причём нами было выявлено, что механизмы развития ХБП различаются в зависимости от клинико-патогенетического варианта заболевания (аллергического – АБА и неаллергического – НАБА) [1,2,3].

В последние годы появились новые биомаркеры активности аллергического воспаления при БА, в частности периостин, определяемый в крови, и, как полагают [4], периостин – это лучший предиктор эозинофильного воспаления в лёгких, чем эозинофилия крови и сывороточный IgE.

Что касается периостина, то к настоящему времени получены доказательства участия этого биомаркера в становлении, на ранних стадиях и прогрессировании ХБП [5,6].

При ХБП (определяли скорость клубочковой фильтрации) также было обнаружено повышение уровня ещё одного известного биомаркера воспаления (инфекционного) – прокальцитонина, причём как у больных с ХБП с инфекцией [7], так и у больных без инфекции [8].

Отметим, что определение уровней периостина и прокальцитонина при БА было проведено нами ранее [9] и выявило их различие в зависимости от клинико-патогенетического варианта БА.

Цель исследования – оценить возможную роль периостина и прокальцитонина как биомаркеров аллергического и инфекционного воспаления в прогрессировании нарушения клиренса креатинина в зависимости от фенотипов БА и соотнести значения периостина и прокальцитонина с характеристиками БА и ХБП.

Методы

В исследование включено 19 пациентов с БА (13 с аллергическим фенотипом, 6 – с неаллергическим). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями и стандартами международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2023). Больным проводили стандартное клиническое, лабораторное и рентге-

аллергическое и инфекционное воспаление возможно влияют на скорость клубочковой фильтрации в различных вариантах бронхиальной астмы. Активность каждого биомаркера может варьировать в зависимости от типа БА (аллергического или неаллергического).

Keywords

Bronchial asthma, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, periostin, procalcitonin.

нологическое обследование, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты.

Уровни периостина и прокальцитонина крови определяли с помощью иммуноферментного анализа, с использованием реагентов компании «БиоХимМак». Производили вычисление индекса периостин/прокальцитонин путём деления значения периостина крови у обследуемого пациента на значения прокальцитонина крови, полученная величина подвергалась логарифмированию по основанию 10.

Средний возраст пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами БА равнялся 44,8±5,9 лет и 46,1±5,4 соответственно (различия статистически недостоверны). В структуре обследованных преобладали женщины (63,2%), однако данные различия не достигают статистической значимости. Средний стаж БА составил 10,8 лет.

У 47% пациентов (9 из 19) отмечено лёгкое течение БА, у 53% (10 из 19) – средней тяжести.

Определяли расчётную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Результаты

Таблица 1 содержит значения периостина и прокальцитонина крови с учётом фенотипов БА, а также индекс периостин/прокальцитонин и рСКФ.

Согласно данным таблицы 1, показатели рСКФ в целом находятся в пределах нормальных значений как в группе больных с аллергическим вариантом, так и в группе больных с неаллергическим вариантом заболевания.

Что касается уровней периостина, то обнаружено (таблица 1), что эти уровни различаются в зависимости от варианта БА. Так, при аллергическом варианте уровень периостина достоверно выше, чем при неаллергическом.

С другой стороны, уровень прокальцитонина значительно выше при неаллергическом варианте

заболевания, хотя необходимо подчеркнуть, что уровни этого белка в среднем находятся в пределах нормальных величин при обоих вариантах заболевания.

Было решено оценить соотношение известных биомаркеров аллергического и инфекционного воспаления в виде интегрального показателя – индекса периостин/прокальцитонин, что позволило выявить существенные различия в направленности сдвига в сторону аллергического или инфекционного характера воспаления. Именно этот подход оказался весьма продуктивным при

анализе характера воспаления при таких различных бронхообструктивных заболеваниях, как БА, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и сочетание астма-ХОБЛ [9].

Нами проведён факторный анализ (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, факторный анализ позволил выделить 3 фактора (объясняемая ими дисперсия 61,6%).

Фактор 1 указывает на взаимное влияние биомаркеров инфекционного воспаления (прокальцитонин, скорость оседания эритроцитов) с негативной факторной нагрузкой у пациентов с БА

Таблица 1. Значения ($M \pm m$) периостина, прокальцитонина, индекса периостин/прокальцитонин крови расчётной скорости клубочковой фильтрации у больных с бронхиальной астмой

Показатель	Бронхиальная астма	
	Аллергическая (1), n=13	Неаллергическая (2), n=6
Расчётная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	90,6±7,2	93,6±3,9 p ₁₋₂ =0,791
Периостин, нг/мл	12372,3±5029,1	478,6±43,3 p ₁₋₂ =0,03
Прокальцитонин, пг/мл	0,07±0,004	35,5±16,4 p ₁₋₂ =0,08
Индекс периостин/прокальцитонин крови, десятичный логарифм	4,7±0,2	1,9±0,5 p ₁₋₂ =0,003

Таблица 2. Результаты факторного анализа при бронхиальной астме

Фактор 1, дисперсия 24,6%		Фактор 2, дисперсия 19,6%		Фактор 3, дисперсия 17,4%	
Индекс периостин/прокальцитонин крови, десятичный логарифм	0,873	Периостин (нг/мл)	0,835	Эозинофилы крови (×10 ⁹ /л)	0,815
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	-0,670	Расчётная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	-0,753	IgE (МЕ/мл)	0,663
Прокальцитонин (пг/мл)	-0,646	Прокальцитонин (пг/мл)	0,482	Эозинофилы мокроты (%)	0,662
Периостин (нг/мл)	0,246	IgE (МЕ/мл)	-0,276	Индекс периостин/прокальцитонин крови, десятичный логарифм	0,094
Расчётная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	0,224	Эозинофилы мокроты (%)	0,179	Прокальцитонин (пг/мл)	-0,079
IgE (МЕ/мл)	0,100	Индекс периостин/прокальцитонин крови, десятичный логарифм	0,097	Периостин (нг/мл)	0,072
Эозинофилы мокроты (%)	-0,016	Эозинофилы крови (×10 ⁹ /л)	0,042	Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	0,053
Эозинофилы крови (×10 ⁹ /л)	0,005	Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	0,000	Расчётная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	0,019

и рСКФ с позитивной факторной нагрузкой. При этом отметим, что компонента такого интегрального показателя, как индекс периостин/прокальцитонин, имеет наибольшую факторную нагрузку.

Фактор 2 отражает негативное влияние обоих биомаркеров на скорость клубочковой фильтрации.

Фактор 3 отражает характеристику эозинофильного IgE-опосредованного воспаления при БА, причём этот фактор включает лишь с небольшой позитивной факторной нагрузкой компоненту периостина и практически совсем не включает компоненту рСКФ.

Обсуждение

В целом, факторный анализ позволил определить негативное влияние на рСКФ при бронхиальной астме как уровня периостина, так и уровня прокальцитонина (Фактор 2).

При этом обнаружена негативная связь скорости клубочковой фильтрации с биомаркером инфекционного воспаления – прокальцитонином, подчеркнём, в условиях очень низкой факторной нагрузки компоненты эозинофильного IgE-опосредованного воспаления в факторной матрице. Этот факт указывает на то, что каждый из оцениваемых нами биомаркеров может проявлять свою активность в зависимости от варианта БА.

Действительно, при проведении дополнительного анализа выявлены разнонаправленные корреляционные связи уровней периостина, прокальцитонина с фенотипом (клинико-патогенетическим вариантом) БА: 1 – АБА, 2 – НАБА, $n=19$): $\rho_{\text{периостин}}$ (Spearman) = $-0,579$, $p=0,009$; $\rho_{\text{прокальцитонин}}$ (Spearman) = $0,695$, $p=0,001$.

Нельзя оставить без внимания структуру взаимосвязей между параметрами в матрице Фактора 3 (таблица 2), описывающего характеристику эозинофильного IgE-опосредованного воспаления в обследованной нами группе больных БА.

Как видно из матрицы, компоненты изучаемых нами биомаркеров (периостина, прокальцитонина, скорости оседания эритроцитов), а также компонента скорости клубочковой фильтрации практически не имеют никакого факторного веса. Данный факт с несомненностью указывает на то, что эозинофильное воспаление при БА связано не только с изучаемыми биомаркерами, но и с иными множественными патогенетическими факторами, способными воздействовать на скорость клубочковой фильтрации, такими как, например, по нашим данным, адипокины [10].

Любопытно в этой связи, что в данном исследовании выявлена достоверная корреляционная зависимость между скоростью клубочковой

фильтрации и индексом массы тела: $r=-0,603$, $n=19$, $p=0,006$.

Периостин, как показано [6], участвует в формировании и прогрессировании ХБП, в частности за счёт канальцевой атрофии, изменения канальцевого эпителиального фенотипа, ведущего к фиброзированию.

Кстати, представляет несомненный интерес роль периостина в таком важном феномене, как эпителиально-мезенхимальная трансформация, в частности, клеток почечных канальцев, ведущая к почечному фиброзу. Рассмотрение этого феномена не является целью данной статьи, однако упоминание его в рамках темы статьи целесообразно, феномен достаточно подробно рассмотрен в ряде статей [11,12].

Упомянутый выше феномен тесно связан с дедифференцировкой, причём периостин, как известно, индуцирует клеточную дедифференцировку, являясь маркером канальцевой дедифференцировки [13].

Идея о клеточной дедифференцировке, связанной с периостином, перекликается с нашей концепцией о недодифференцировке как основе аллергического состояния при БА. При этом подразумевается именно неполное созревание клеток и их рецепторного аппарата, но не деградация уже функционирующих клеток [14].

Если вернуться к обсуждению роли периостина в возможном повреждении почечных канальцев при БА, то представляется интересной и важной обнаруженная нами у пациентов с atopической астмой негативная корреляционная связь между уровнем периостина и значениями относительной плотности мочи – этого раннего показателя нарушения концентрационной функции почек [15,16]: ρ (Spearman) = $-0,642$, $n=10$, $p=0,045$. В этой связи стоит упомянуть, что нами ранее в моче больных БА выявлена молекула-1 поражения почек (KIM-1) – ранний биомаркер повреждения проксимальных почечных канальцев [2].

Заканчивая статью, нельзя не сказать о том, что в настоящее время разрабатываются лечебные протективные подходы, направленные на экспрессию периостина в качестве таргетной молекулы как при БА [17], так и при ХБП [18].

Заключение

В заключение следует отметить, что нами показана возможность влияния периостина и прокальцитонина как биомаркеров аллергического и инфекционного воспаления на рСКФ в зависимости от фенотипов заболевания, причём каждый из оцениваемых нами биомаркеров мо-

жет проявлять свою активность в зависимости от варианта (фенотипа) БА (аллергического или неаллергического).

Ограничениями нашего исследования биомаркеров аллергического и инфекционного воспаления (периостина и прокальцитонина) на рСКФ в зависимости от фенотипов БА, которое выполнено впервые при данном заболевании, являются следующие.

Во-первых, необходимо отметить, что данное исследование является пилотным, в дальнейшем

требуется увеличение размера выборки, включение большего объема пациентов с разными вариантами БА, а также в динамике наблюдения за пациентами (различные фазы заболевания и уровни контроля) с учётом получаемого лечения.

Во-вторых, перспективными кажутся исследования по определению уровня периостина в моче для выявления наиболее ранних проявлений повреждения почечных канальцев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Минеев В.Н., Зеленкова З.А., Садовникова О.М. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. Пульмонология. 2015;25(5):593-599. doi:10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599
2. Минеев В.Н., Васильева Т.С., Смирнов А.В., и др. 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
3. Минеев В.Н., Васильева Т.С., Галкина О.В., и др. Уровень цистатина С при различных клинико-патогенетических вариантах бронхиальной астмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2023;2:40-45. doi:10.14427/jirai.2023.2.40
4. Масальский С.С., Уханова О.П., Калмыкова А.С., и др. Периостин – новый маркер Th2 – фенотипа бронхиальной астмы. Российский иммунологический журнал. 2015;9(3):137-139.
5. Pană N, Căpușă C. Periostin as a Biomarker in the Setting of Glomerular Diseases-A Review of the Current Literature. Biomedicines. 2022;10(12):3211. doi:10.3390/biomedicines10123211
6. Jia YY, Yu Y, Li HJ. The research status and prospect of Periostin in chronic kidney disease. Ren Fail. 2020;42(1):1166-1172. doi:10.1080/0886022X.2020.1846562
7. Sun Y, Jiang L, Shao X. Predictive value of procalcitonin for diagnosis of infections in patients with chronic kidney disease: a comparison with traditional inflammatory markers C-reactive protein, white blood cell count, and neutrophil percentage. Int Urol Nephrol. 2017;49(12):2205-2216. doi:10.1007/s11255-017-1710-z
8. Wu SC, Liang CX, Zhang YL, et al. Elevated serum procalcitonin level in patients with chronic kidney disease without infection: A case-control study. J Clin Lab Anal. 2020;34(2):e23065. doi:10.1002/jcla.23065
9. Трофимов В.И., Баранов Д.З., Минеев В.Н. Индекс периостин/прокальцитонин крови у пациентов с бронхиальной астмой и сочетанием бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2023;33(5):657-662. doi:10.18093/0869-0189-2023-33-5-657-662
10. Минеев В.Н., Васильева Т.С., Лалаева Т.М. Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов. Пульмонология. 2016;26(2):196-200. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-2-196-200
11. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell. 2009;139(5):871-890. doi:10.1016/j.cell.2009.11.007. PMID: 19945376
12. Галишон П., Гертиг А., Трофименко И.И. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? Нефрология. 2013;17(4):9-16. doi:10.24884/1561-6274-2013-17-4-9-16
13. Satirapoj B, Wang Y, Chamberlin MP, et al. Periostin: novel tissue and urinary biomarker of progressive renal injury induces a coordinated mesenchymal phenotype in tubular cells. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(7):2702-2711. doi:10.1093/ndt/gfr670
14. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005;(3):68-85.
15. Ярошевский А.Я. Клиническая нефрология: (Избранные главы). Ленинград: Медицина. Ленинградское отделение, 1971, 423 с.
16. Еномян С.Г., Биженкова И.З. Современная клиническая интерпретация показателей относительной плотности мочи в норме и патологии. Вестник Каз НМУ. 2013;(1):193-195.
17. Li W, Gao P, Zhi Y, et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. Respir Res. 2015;16(1):57. doi:10.1186/s12931-015-0218-2
18. Mael-Ainin M, Abed A, Conway SJ, et al. Inhibition of periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis. J Am Soc Nephrol. 2014;25(8):1724-1736. doi:10.1681/ASN.2013060664

Сведения об авторах

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ ревматологии и аллергологии. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. E-mail: trofvi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6430-6960.

Баранов Дмитрий Зафарович – кандидат медицинских наук, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: baranovdz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2551-1160.

Минеев Валерий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе НИИ ревматологии и аллергологии. E-mail: vnminee@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0352-8137.

Поступила 21.12.2023.