

УДК 616.61-07-08

Л.И. УРАЗАЕВА, А.Н. МАКСУДОВА

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы

Уразаева Лилия Ильдусовна — очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. +7-917-241-09-69, e-mail: ulil@bk.ru

Максудова Аделя Наилевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, тел. (843) 237-32-78, e-mail: adelya_kaz@mail.ru

В настоящее время маркерами повреждения почек принято считать протеинурию, креатинин сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации. При хронической болезни почек данные маркеры выявляют уже позднюю стадию поражения почек, когда лекарственная терапия не всегда эффективна и процесс поражения почек не обратим. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску так называемых биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно установить стадию процесса, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза. Среди новых маркеров, которые все более активно исследуют, наибольшее значение имеют KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF-b1, NGAL, NAG. В данном обзоре коротко рассмотрены данные последних крупных исследований в этой области.

Ключевые слова: биомаркеры повреждения почек, KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF-b1, NGAL, NAG.

L.I. URAZAYEVA, A.N. MAKSUDOVA

Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Biomarkers of early renal injury: review of literature

Urazayeva L.I. — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with a course in Endocrinology, tel. +7-917-241-09-69, e-mail: ulil@bk.ru

Maksudova A.N. — D. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course in Endocrinology, tel. (843) 237-32-78, e-mail: adelya_kaz@mail.ru

The biomarkers for the early detection of chronic kidney injury are proteinuria, blood serum creatinine and glomerular filtration rate. In chronic kidney disease these markers reveal injury too late when therapy is less effective and the kidney injury is irreversible. For this reason recently there has been a great surge of interest in identifying biomarkers of acute and chronic kidney injury which help to detect early pathological changes in kidneys, to differentiate the injury of different parts of the nephron, to accurately determine the stage of the process, to assess the severity of inflammation and fibrogenesis intensity. The most important new markers which are currently studied include KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF-b1, NGAL and NAG. This review highlights the results of major recent studies in this area.

Key words: biomarkers of kidney injury, KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF-b1, NGAL, NAG.

В результате недавних исследований была отмечена важная роль почечных канальцев в развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Независимо от основного заболевания и наличия усугубляющих условий, патогенные механизмы, вызывающие прогрессирующее повреждение почек, сводятся к тубулоинтерстициальным заболеваниям, характеризующимся атрофией и гипоксией канальцев, повреждением перитубулярных капилляров и интерстициальным фиброзом, в конечном счете, объясняя необратимый процесс развития хронической уремии.

В соответствии с этой точкой зрения, в настоящее время широко признается то, что степень снижения функции почек при ХБП скорее связана со степенью тубулоинтерстициального поражения, чем с тяжестью поражения клубочков. Действительно некоторые канальцевые белки определенным образом используются в исследовании патогенеза повреждения канальцев и перехода в хронический фиброз, который приводит к уремии. Как описано несколькими авторами, не менее важно то, что многие из таких факторов, как бе-

лок L-FABP, эндотелин-1, β -2 микроглобулина и NAG, NGAL могут приобрести важное клиническое значение, если рассматривать их в качестве прогностических факторов тяжести и прогрессирующего заболевания, связанных с ХБП.

NGAL — человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой

NGAL находится в специальных гранулах нейтрофилов и обычно экспрессируется в очень низких концентрациях во многих человеческих тканях, включая почки, трахею, легкие, желудок и кишечник. Полагают, что NGAL обладает бактерицидными свойствами и играет роль в регуляции воспаления и роста клеток. В поврежденном эпителии индуцируется экспрессия NGAL и в результате концентрация NGAL повышается, например, при острой бактериальной инфекции, астме и хроническом обструктивном заболевании легких, аденоме кишечника, аденокарциноме молочной железы и уротелиальной карциноме [1].

Лучше всего экспрессия NGAL изучена как биомаркера патологии почек. NGAL является маркером острого повреждения почек. Уровни в моче и плазме коррелируют, если синтез NGAL повышен. Плазменный NGAL свободно фильтруется гломерулами, большая его часть эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах мегалинзависимым эндоцитозом, возвращая таким путем железо клеткам. В моче NGAL появляется только при повреждении проксимальных канальцев за счет роста синтеза NGAL de novo в дистальных отделах нефрона, что и происходит при острой почечной недостаточности (ОПН). Высокий уровень именно за счет синтеза доказывает массивное увеличение (в 1000 раз) мРНК в толстой части восходящей петли Генле и собирательных трубках. У пациентов с ОПН при исследовании биоптатов NGAL аккумулируется в 50% случаев в кортикальной части петли Генле. Снижение гломерулярной фильтрации в результате ОПН приводит к аккумуляции NGAL в системной циркуляции. NGAL в моче (uNGAL) экспрессируется пропорционально степени ОПН.

Пациенты с прогрессирующей ХБП имеют повышенный NGAL и uNGAL по сравнению с пациентами без прогрессии. Очень важно, что это независимый от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) маркер. У больных с аутосомным доминантным поликистозом почек NGAL коррелирует со степенью остаточной СКФ и тяжестью заболевания. uNGAL является ранним маркером хронического тубулоинтерстициального повреждения у пациентов с IgA-нефропатией и волчаночным нефритом и может повышаться при почечных инфекциях. Повышение уровня NGAL в плазме сильно коррелировало со снижением ренальной функции у пациентов с люпус нефритом [1].

Определение NGAL в крови и, в особенности, в моче может быть использовано для оценки почечной функции у больных с артериальной гипертензией (АГ), а возможно, и для прогнозирования течения гипертонической нефропатии. Так, в исследовании Т.С. Белохвостиковой среди пациентов с АГ была показана возможность использования NGAL в моче как маркера ХБП, причем не было установлено, что наличие, тяжесть АГ, ее длительность и другие характеристики не приводят к существенным изменениям уровня NGAL. Этот показатель является маркером по-

чечной дисфункции у больных с АГ. Чем тяжелее почечное повреждение, тем выше уровень NGAL в крови и моче [2].

В другом исследовании Т.С. Белохвостиковой среди пациентов с ХБП 1-5 стадии различной этиологии (ревматоидный артрит, хронический гломерулонефрит) показало, что у больных с почечной недостаточностью значительно повышено содержание NGAL в крови и моче, а для оценки почечной функции, вероятно, наиболее значимо повышение уровня NGAL мочи. Для дополнительной оценки активности гломерулонефрита наиболее значимо определение NGAL мочи, ревматоидного артрита — NGAL крови [3].

В своем исследовании пациентов с различными формами ХГН Я.Ю. Пролетов и Е.С. Саганов показали роль NGAL в диагностике повреждения почек. Так, выраженность атрофии канальцев наиболее точно отражает экскреция NGAL с мочой. NGAL сыворотки характеризует начальные этапы повреждения клеток клубочка. Экскреция NGAL и цистатина-С с мочой зависит от протеинурии, что ограничивает их использование в диагностике ОПН у пациентов с гломерулярной патологией и высокой протеинурией [4]. Исследование Т. Kuwabara, К. Mori показало, что уровень uNGAL может быть полезным для мониторинга состояния и лечения различных заболеваний почек, отражающих повреждение в клубочковом аппарате почки и проксимальных канальцах [6].

Одно из исследований среди пациентов с ХБП 2-4 стадии показало, что NGAL сыворотки крови является эффективным биомаркером для обнаружения ранней стадии поражения почек у больных с ХБП. NGAL достоверно коррелировал с тяжестью повреждения почек и прогрессирования ухудшения функции почек [7]. Однако встречаются и исследования, в которых уровень мочевого экскреции NGAL у пациентов с резистентной гипертензией не отличался от группы контроля [8].

В одном исследовании определяли наличие поврежденных канальцевого аппарата почек у пациентов с ХСН с помощью маркеров NGAL, NAG, KIM-1 и их взаимосвязь с СКФ (снижение которой является доказанным маркером плохого прогноза у данной категории пациентов). Девяносто пациентам измерялись СКФ и эффективный почечный плазматок (ЭПП), определялись канальцевые маркеры — NGAL, N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG) и молекула повреждения почек 1 (KIM-1), экскреция альбумина с мочой (из 24-часовой мочи). Средняя СКФ составила 78 ± 26 мл/мин/1,73 м². Уровни NGAL, NAG и KIM-1 были повышены по сравнению с группой контроля (20 здоровых людей). NAG мочи, но не NGAL или KIM-1 коррелировали с СКФ и ЭПП. Как NAG, так и KIM-1 коррелировали с сывороточным уровнем натрийуретического пептида NT-pro-BNP. Рост мочевого концентрации как KIM-1, так и NAG был ассоциирован с повышенным риском смерти и госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, вне зависимости от СКФ. Таким образом, отмечена высокая распространенность поражения канальцевого аппарата у больных ХСН и важность маркеров поражения канальцев, которые играют прогностическую роль вне зависимости от СКФ [9, 10].

Таким образом, за последние 10 лет, многочисленные клинические исследования показывают, что уровень NGAL в моче и/или крови может быть более чувствительным и более специфическим

маркером, чем альбуминурия, и, таким образом, может быть полезным биомаркером для предотвращения или уменьшения тяжести почечной функции.

L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма

Печеночная форма белка L-FABP экспрессируется не только в печени, а также и в почках (в извитой и прямой частях почечных канальцев). L-FABP в моче (uL-FABP) — чувствительный маркер повреждения. При ОПП, вызванном цисплатиной, L-FABP растет в первые 24 ч., а сывороточный креатинин (СКр) — только через 72 ч. Концентрация L-FABP коррелирует с временем ишемии трансплантационной почки и перитубулярным капиллярным кровотоком (в обоих случаях $p < 0,0001$), а также со временем госпитализации ($p < 0,05$). L-FABP увеличивается с 20 до 1885 нг/мл креатинина за 4 ч. у пациентов с ОПП после операции на сердце. Концентрация L-FABP в моче повышена у пациентов с недиабетической ХБП, ранней диабетической нефропатией, идиопатическим фокальным гломерулосклерозом и поликистозом почки. Другое обстоятельство, связанное с его ограниченным применением как маркера ОПП, заключается в том, что белок значительно экспрессируется в печени, свободно фильтруется клубочками, как и NGAL, но большая часть быстро реабсорбируется мегалинзависимым механизмом в проксимальных канальцах. Появились первые обнадеживающие данные о том, что вклад L-FABP из плазмы при ХБП — только около 3%, что свидетельствует о специфичности определения маркера именно для повреждения почек. Так, в подтверждении этому у пациентов после операции на сердце с рано развившейся печеночной недостаточностью было обнаружено повышение концентрации сывороточного L-FABP через 12 ч. после операции, но не через 4 ч. И, наоборот, uL-FABP в этой группе пациентов, резко поднявшись в первые 4 ч., к 12 ч. начал снижаться. Эти факты согласуются с гипотезой, что у пациентов с развившейся ОПП рост uL-FABP к 4 ч. после операции скорее связан с усиленным шеддингом белка в проксимальных канальцах, чем с растущей фильтрацией белка в плазме.

В клинических исследованиях среди пациентов с ХБП, uL-FABP точно отражает степень тубулоинтерстициального повреждений и коррелирует со скоростью прогрессирования ХБП. Кроме того, многоцентровое исследование показало, что uL-FABP более чувствителен, чем протеинурия в прогнозировании прогрессирования ХБП. В отношении диабетической нефропатии и ОПП, uL-FABP является маркером ранней диагностики заболевания почек или предиктором ранней почечной патологии.

После многих клинических исследований, uL-FABP был утвержден в качестве нового канальцевого биомаркера обнародованного Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии [11].

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек-1)

KIM-1 — трансмембранный протеин с домена иммуноглобулина и муцина. Впервые описан в 1998 г. [12]. В неповрежденной почечной ткани содержится в небольшом количестве, но после ишемии уровень в регенерирующих прокси-

мальных канальцах значительно возрастает. Как было показано на экспериментальных моделях, повышение уровня KIM-1 связано с ишемическим воздействием на почки и не всегда сопровождается повышением содержания азота мочевины и креатинина в крови [13, 14]. KIM-1 определяют с помощью иммуноферментного анализа. Информативность KIM-1 как биомаркера острого ишемического некроза канальцев почек у людей была впервые продемонстрирована авторами [15] в 2002 г. У 7 больных с острым ишемическим канальцевым некрозом уровни KIM-1 в моче значительно превышали таковые у 16 больных с другим видом ОПП (2,9 по сравнению с 0,63 нг/мл). В другом исследовании [16] принимали участие 123 пациента, подлежащих кардиохирургическому вмешательству. Повышение уровня KIM-1 в моче до операции ассоциировалось с увеличенным риском ОПП в послеоперационный период. Корреляция между уровнем KIM-1 с показателями шкалы APACHE II, госпитальной летальностью и потребностью в диализе отмечена [17] при наблюдении 201 больного, госпитализированного по поводу ОПП. В исследовании, включавшем 63 пациента с нарушениями функции пересаженной почки, выполняли биопсию для подтверждения структурных изменений в почечной ткани и определения в моче биомаркеров ОПП — KIM-1, NGAL и ИЛ-18 [16]. Нарушения функции почек наиболее тесно коррелировали с KIM-1 и в меньшей степени — с NGAL и ИЛ-18. Кроме того, высокие уровни KIM-1 ассоциировались с ухудшением выживаемости после трансплантации [18].

Таким образом, KIM-1 признанный маркер канальцевого повреждения почек при ОПП. На данный момент KIM-1 исследуется как маркер повреждения почек при различных хронических заболеваниях.

Femke Waanders и соавт. провели исследование среди группы пациентов с недиабетической протеинурической нефропатией и показали, что KIM-1 значительно повышен среди пациентов с протеинурией по сравнению с контрольной группой и имеет прямую корреляцию с уровнем протеинурии — снижается в ответ на лечение иАПФ. Но даже при достижении целевого уровня белка в моче (1 г/л), KIM-1 не достигает нормального значения, что подтверждает продолжающееся повреждение канальцевого аппарата почек. [19].

S.G. Jungbauer и соавт., обследовав группу пациентов с ХСН, определили, что KIM-1 был значительно повышен в группе пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами. KIM-1 значительно вырос со снижением функции левого желудочка. KIM-1 был также предиктором смертности от всех причин и повторной госпитализации по сердечной недостаточности. Таким образом, S.G. Jungbauer

и соавт. предположили, что канальцевые поражения почек при ХСН могут присутствовать и у пациентов с нормальной функцией почек. Таким образом, KIM-1 является потенциальными маркером кардиоренального синдрома с дополнительной прогностической ценностью [20].

N-ацетил-b-D-глюкозаминидаза (NAG)

Среди лизосомальных ферментов, обнаруживаемых в моче, для ранней диагностики поражения почек может быть использован NAG, высокая активность которого проявляется в клетках проксимальных почечных канальцев. Так, в ряде ис-

следований выявлено повышение данного фермента в моче, что свидетельствует о ранних признаках хронического тубулоинтерстициального нефрита еще до появления микроальбуминурии и увеличения креатинина крови [21].

Сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF)

VEGF, играя важную роль в поддержании стабильности эндотелия и физиологическом неангиогенезе, одновременно принимает активное участие в процессах неоваскуляризации в патологических ситуациях, в частности в росте атеросклеротической бляшки и неопластических процессах при онкогенезе.

В настоящее время описаны многочисленные представители семейства VEGF: A, B, C, D и E. Присутствие множества форм VEGF наводит на мысль о высокой дифференциации регуляции процессов васкулогенеза и ангиогенеза [22]. VEGF A был открыт первым, он наиболее изучен и является широко распространенным объектом исследований. Транскрипция в ответ на гипоксию, в частности, является особенностью VEGF A в отличие от других членов VEGF-семейства и других ангиогенных факторов [22]. VEGF способен влиять на состояние липидного обмена — снижать токсичность липопротеидов низкой плотности по отношению к эндотелию [22].

Экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1. Кроме того, уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами окружающей среды, как pH, давление и концентрация кислорода. На уровни VEGF влияют содержание глюкозы натощак, липопротеидов и другие метаболические факторы [22].

В ряде работ приводятся данные, которые могут указывать на связь уровней VEGF с показателями липидного обмена и факторами воспаления. Так, J. Tgare и соавт. (2006) в своей работе выявили достоверно более высокие уровни VEGF у больных, у которых уровень холестерина изначально был более 6,1 ммоль/л по сравнению с больными с содержанием холестерина менее 5,1 ммоль/л. Ими также была выявлена положительная корреляция между уровнем VEGF и уровнем С-реактивного белка в крови [23]. В другом исследовании описано достоверное повышение уровней VEGF у больных АГ при развитии нефропатии. Выявлена прямая корреляция между величиной микроальбуминурии и уровнем экскреции с мочой молекулярных медиаторов PAI-1, TGF- β 1, а также уровнем VEGF и коллагена IV типа. Указанные показатели отражают как наличие эндотелиальной дисфункции, так и активацию механизмов фиброгенеза, которые являются звеньями процессов ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертонической нефропатии [22, 24-26].

Выявлено повышение уровня VEGF в крови у больных с абдоминальным ожирением [27]. С учетом хорошо доказанной взаимосвязи абдоминального ожирения с АГ эти данные подтверждают описанное выше увеличение уровня VEGF в крови при ГБ.

Дополнительным подтверждением участия VEGF в патогенезе АГ могут служить и приведенные в литературе данные о влиянии отдельных антигипертензивных препаратов на показатели VEGF

в крови [28]. Так, обнаружено достоверное снижение уровня VEGF в сыворотке крови у больных ГБ после 12-недельной монотерапии блокатором рецепторов ангиотензина II телмисартаном [22].

Исследования, проведенные И.Н. Бобковой, Л.В. Козловской с соавт. показали высокий уровень экскреции маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим гломеруло-нефритом и тубулоинтерстициальным фиброзом (ТИФ) по сравнению с группой пациентов без ТИФ, но при прогрессирующем течении нефрита уровень в моче VEGF снижался, что свидетельствовало о нарушении способности эндотелия к регенерации [29]. Имеются также сведения, согласно которым не было выявлено различий между сывороточными и мочевыми показателями VEGF у пациентов с гломерулярным склерозом, ТИФ, амилоидозом почки, различными формами гломеруло-нефрита и у контрольной группы пациентов. Была обнаружена лишь корреляция между уровнем креатинина крови и уровнем экскреции VEGF, а также количеством эритроцитов в моче и VEGF [30].

В исследовании (А.П. Реброва и соавт.) биомаркеров VEGF, MCP-1 в моче и сыворотке крови среди пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), было выявлено достоверное повышение данных маркеров по сравнению с группой контроля, причем как в моче, так и в сыворотке крови, что свидетельствует об активности воспалительного процесса у больных с СКВ на уровне не только эпителия мочевыводящих путей, но и экстрацеллюлярного матрикса почечной паренхимы, т.е. о развитии процессов тубулоинтерстициального фиброза и эндотелиальной дисфункции [31].

С другой стороны есть ряд работ, где указано снижение уровня VEGF-A. В покое у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и умеренно выраженным коронарным атеросклерозом уровень VEGF может не отличаться от такового у здоровых лиц [22]. В ряде работ изучался полиморфизм гена VEGF у больных ИБС. Было, в частности, показано, что 2578-полиморфизм VEGF ассоциируется с тяжестью ИБС, предположительно, из-за снижения экспрессии VEGF [32]. Таким образом, возможна протективная роль VEGF при атеросклерозе. Можно предположить, что для пациентов с относительно сниженной способностью к компенсации кровообращения при поражении коронарного русла, которое, в конечном счете, проявляется развитием некроза миокарда, более характерно снижение (а возможно, и отсутствие компенсаторного повышения) уровня VEGF на фоне ишемии миокарда. В ряде работ изучалось изменение уровней факторов ангиогенеза в динамике лечения ИБС. Так, показано снижение уровня VEGF у больных ИБС после устранения ишемии миокарда после реваскуляризации, а также после применения статинов [22].

Человеческий трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1)

TGF- β 1 — мультифункциональный цитокин, впервые выделенный из тромбоцитов в 1990-х гг. [33]. Своё название TGF- β получил благодаря способности стимулировать рост клеток и вызывать их трансформацию *in vitro*. TGF- β в норме является важным регулятором клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [34].

Т. Yamamoto и соавт. полагают [35], что TGF- β играет роль в прогрессировании гломерулосклероза и интерстициального фиброза. Иммуногистохимическим методом была отмечена выраженная экспрессия TGF- β в гломерулах и интерстиции при различных формах нефрита (IgA-нефропатии, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, нефрите с полулуниями и диффузном пролиферативном волчаночном нефрите), сопровождающихся накоплением фибронектина, а также ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Повышение количества мРНК TGF- β отмечено в клубочках, а также в перигломерулярных и тубулоинтерстициальной областях, местах макрофагальной инфильтрации и отложений эндоплазматического ретикула. В интерстиции TGF- β экспрессировался макрофагами, а также клетками канальцев с перитубулярной мононуклеарной инфильтрацией и артерий с утолщенной интимой [35].

В исследовании К.О. Курумовой среди пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа с поражением почек и без него был обнаружен повышенный уровень TGF- β 1, коррелирующий с СКФ во всех группах больных с почечной патологией, отражающий участие данного фактора как основного игрока универсального механизма развития ТИФ независимо от типа диабета и природы почечного повреждения. Выявлено повышение данного фактора у пациентов еще до появления альбуминурии (АУ), при нормальном уровне СКФ, что подтверждает его ведущую роль в развитии почечной патологии. В этой связи вполне ожидаемым результатом исследования оказалось определение TGF- β 1 в ряду факторов, ассоциированных с прогрессированием ХБП у больных СД. В том же исследовании было показано, что активация профиброгенных цитокинов у больных СД с патологией почек тесно ассоциирует с эндотелиальной дисфункцией, определяемой повышенной продукцией в крови адгезивных, ангиогенных, тромбогенных факторов (FW, PAI, VICAM, sICAM, VEGF), а также факторов повреждения эндотелия (ADMA, гомоцистеин), что придает процессам взаимно индуцирующий характер, усугубляя ренальные повреждения [36].

Ряд исследователей оценили информативность мочевой экскреции MCP-1 и TGF- β 1 для монито-

ринга фиброгенеза в интерстиции почки при хроническом гломерулонефрите (ХГН) и показали: MCP-1, начиная с уровня 4,0 пг/мл может быть использован как маркер ранней фазы формирования фиброза (более 10% общей площади коркового слоя). Уровень данного фактора в моче в концентрации более 20 пг/мл и TGF- β 1 более 2,0 пг/мл — информативные маркеры сформированного фиброза (более 20% площади коркового слоя) [37].

М.Л. Нанчикеева, обследовав группу пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек, определила, что имеется прямая корреляция между величиной микроальбуминурии (МАУ) и уровнем экскреции с мочой молекулярных медиаторов PAI-1, TGF- β 1, VEGF и коллагена IV типа, отражающих эндотелиальную дисфункцию и связанные с ней механизмы фиброангиогенеза — патофизиологической основы ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертонической нефропатии (ГНП). Дополнительно выявляемая тесная связь между уровнем экскреции с мочой коллагена IV типа и степенью увеличения внутрипочечного сосудистого сопротивления (RI) в совокупности со снижением СКФ указывает на более поздний этап развития ранней стадии ГНП [24].

Таким образом, не вызывает сомнений, что рассмотренные в данном обзоре L-FABP, NAG, NGAL, TGF- β 1, VEGF-A, KIM-1 принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании ХБП при различных заболеваниях почек и обладают достаточно весомым диагностическим потенциалом. Внедрение мочевых тестов в клиническую практику существенно расширило бы возможности диагностики ХБП, позволило бы проводить неинвазивный мониторинг прогрессирования ХБП и контроль эффективности нефропротективной терапии, например при таких заболеваниях, как ХГН. В то же время недостаточно изучена степень участия L-FABP, NAG, NGAL, TGF- β 1, VEGF-A, KIM-1 при вторичных нефропатиях (гипертоническая, диабетическая, подагрическая нефропатия), доля которых в структуре ХБП неуклонно растет. В связи с этим перспективным является дальнейшее изучение значений данных биомаркеров в диагностике ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыткова Н.С., Смирнова М.А., Уголькова Н.В. и др. Исследование функции почек // Каталог БиохимМак. — 2007. — Т. 2, № 4. — С. 594-597.
2. Белохвостикова Т.С., Орлова Г.М., Фатахова О.А. и др. Липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, у больных с хронической болезнью почек: клинико-лабораторные взаимосвязи // Нефрология и диализ. — 2011. — Т. 13, № 3. — С. 268-369.
3. Белохвостикова Т.С. и др. Липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, у больных хронической болезнью почек: клинико-лабораторные взаимосвязи // Нефрология и гемодиализ. Материалы VII конференции РДО, 2011. — Т. 13, № 3. — С. 268-269.
4. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов со первичными гломерулопатиями // Нефрология. — 2013. — № 1. — С. 60-69.
5. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Соколова А.В. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. — 2011. — № 2. — С. 75-78.
6. Kuwabara T., Mori K., Mukoyama M. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons // Kidney Int. — 2009. — Vol. 75, № 3. — P. 285-294.
7. Shen S.J., Hu Z.X., Li Q.H. Implications of the changes in serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in

patients with chronic kidney disease // Nephrology (Carlton). — 2014. — Vol. 19, № 3. — P. 29-35.

8. Prkacin I., Ozvald I., Cavrić G., Balenović D., Bulum T., Flegar-Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension // Coll. Antropol. — 2013. — Vol. 37, № 3. — P. 7821-7825.

9. Mori K., Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage // Kidney Int. — 2007. — Vol. 71, № 10. — P. 967-970.

10. Damman K., Van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate // Heart. — 2010. — № 96. — P. 1297-1302.

11. Kamijo-Ikemori A., Ichikawa D., Matsui K., Yokoyama T., Sugaya T., Kimura K. Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan // Rinsho Byori. — 2013. — Vol. 96, № 61. — P. 635-640.

12. Ichimura et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273, № 7. — P. 4135-4142.

13. Vaidya V.S., Bobadilla N.A., Bonventre J.V. Urinary kidney injury molecule — 1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2006. — Vol. 290, № 2. — P. 517-529.

14. Vaidya V.S., Ford G.M., Waikar S.S. et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury // *Kidney Int.* — 2009. — Vol. 76, № 1. — P. 108-114.
15. Han W.K., Bailly V., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubular injury // *Kidney Intern.* — 2002. — Vol. 62, № 1. — P. 237-244.
16. K/DOQI Clinical practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41 (suppl. 4). — P. 91-92.
17. Liangos O., Perianayagam M.C., Vaidya V.S. et al. Urinary N-acetyl- β (D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — Vol. 18, № 3. — P. 904-912.
18. Szeto C.C., Kwan B.C., Lai K. B. et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 4, № 12. — P. 2329-2337.
19. Femke Waanders M.D. et al. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition, Dietary Sodium Restriction, and/or Diuretics on Urinary Kidney Injury Molecule 1 Excretion in Nondiabetic Proteinuric Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 53, № 1. — P. 16-25.
20. Jungbauer C.G., Birner C., Jung B., Buchner S., Lubnow M., von Bary C., Endemann D., Banas B., Mack M., Böger C.A., Riegger G., Luchner A. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome // *Eur. J. Heart Fail.* — 2011. — Vol. 13, № 10. — P. 1104-1110.
21. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure // *JACC Heart Fail.* — 2013. — Vol. 1, № 5. — P. 417-424.
22. Tomanek R.J., Holifield J.S., Reiter R.S. et al. Role of VEGF family members and receptors in coronary vessel formation // *Dev. Dyn.* — 2002. — Vol. 225. — P. 233-240.
23. Trape J.C., Morales R., Molina X. et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2006. — Vol. 663. — P. 261-267.
24. Нанчикеева М.Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010.
25. Ayerden Ebinz F., Haksun E., Ulver D.B. et al. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension // *Intern. Med.* — 2008. — Vol. 47, № 17. — P. 1511-1516.
26. Kubisz P., Chudэ P., Stasko J. et al. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus // *Act. Diabetol.* — 2010. — Vol. 47, № 2. — P. 119-124
27. Loebig M., Klement J., Schmolter A. et al. Evidence for a relationship between vegf and bmi independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 7, № 5. — P. 145-152.
28. Chung N.A., Beevers D.G., Lip G. Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factor in essential hypertension // *Blood. Press.* — 2004. — Vol. 13, № 3. — P. 183-189.
29. Бобкова И.Н. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломеруло-нефрите // *Терапевтический архив.* — 2007. — № 6. — С. 10-15.
30. Морозов Д.А., Моррисон В.В., Морозова О.Л. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2011. — Т. 7, № 1. — С. 151-157.
31. Ребров А.П., Захарова Н.Б., Оксеньчук А.Н и др. Диагностическое значение определения биомаркеров в сыворотке крови и моче больных системной красной волчанкой // *Клиническая нефрология.* — 2014. — Т. 1. — С. 10-14.
32. Biselli P.M., Guerzoni A.R., de Godoy M.F. et al. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population // *Heart Vessels.* — 2008. — Vol. 23, № 6. — P. 371-375.
33. Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis // *N. Eng. J. Med.* — 1994. — Vol. 331. — P. 1286-1292.
34. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 2600-2610.
35. Yamamoto T., Noble N.A., Cohen A.H. et al. Expression of transforming growth factor β isoforms in human glomerular diseases // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 49. — P. 461-469.
36. Курумова К.О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010.
37. Бобкова И.Н. и др. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β 1- неинвазивный метод оценки тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломеруло-нефрите // *Нефрология.* — 2006. — Т. 10, № 4. — С. 49-55.