

УДК 616.61-008.64-07

А.В. АЛЕКСЕЕВ¹, А.Ж. ГИЛЬМАНОВ², Р.С. ГАТИЯТУЛЛИНА³, И.Г. РАКИПОВ¹¹Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132²Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3³Медицинский центр «Семья», 450057, г. Уфа, ул. Салавата, д. 13

Современные биомаркеры острого повреждения почек

Алексеев Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, врач отделения урологии, тел. +7-917-419-15-87, e-mail: Alekseevdl@mail.ru¹

Гильманов Александр Жанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лабораторной диагностики ИПО, тел. +7-927-237-55-82, e-mail: alex_gilm@mail.ru²

Гатиятуллина Римма Сагдулловна — врач клинической лабораторной диагностики, тел. +7-917-802-56-93, e-mail: pummasag@rambler.ru³

Ракипов Ильнур Галинурович — врач отделения урологии, тел. +7-937-300-18-42, e-mail: rakipov_ilnur@mail.ru¹

В статье приведен обзор современных данных о биомаркерах повреждения почек. Описаны ограничения некоторых из них, не позволяющие адекватно и своевременно оценивать степень структурного и функционального ренального дефицита при использовании традиционных тестов. Дана характеристика более 10 молекул, применяющихся в лабораторной диагностике и изучаемых в экспериментах, с указанием механизма и сроков изменения их уровней при повреждении различных сегментов нефрона, взаимосвязи с тяжестью поражения почек, перспектив использования в клинической практике.

Ключевые слова: повреждение почек, биомаркеры, почечная недостаточность, нефротоксичность.

A.V. ALEKSEEV¹, A.G. GILMANOV², R.S. GATIYATULLINA³, I.G. RAKIPOV¹¹Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, 132 Dostoevskiy St., Ufa, Russian Federation 450005²Bashkir State Medical University, 3 Lenin St., Ufa, Russian Federation 450000³Medical Centre «Family», 13 Salavat St., Ufa, Russian Federation 450057

Recent biomarkers of acute renal injury

Alekseev A. V. — Cand. Med. Sc., Physician of Urology Department, tel. +7-917-419-15-87, e-mail: Alekseevdl@mail.ru¹

Gilmanov A.Z. — D. Med. Sc., Professor, Head of Department of Laboratory Diagnostics of Institute of Postgraduate Education, tel. +7-927-237-55-82, e-mail: alex_gilm@mail.ru²

Gatiyatullina R.S. — Physician of Clinical Pathology, tel. +7-917-802-56-93, e-mail: pummasag@rambler.ru³

Rakipov I.G. — Physician of Urology Department, tel. +7-937-300-18-42, e-mail: rakipov_ilnur@mail.ru¹

The article presents an overview of recent biomarkers of acute renal injury. Limitations of some of them are described, not allowing adequately and timely assessing renal structural and functional deficits associated with traditional tests. The article features a comprehensive report on over 10 molecules used for laboratory diagnostics and studied in experiments, describing the mechanisms and time for the change of their levels in the damage of various segments of the nephron, relationship with the severity of renal injury, prospects for use in clinical practice.

Key words: renal injury, biomarkers, renal failure, renal toxicity.

Ранее считалось, что у пациентов, которые выздоравливают после острого повреждения почек (ОПП), не остается никаких последствий в отношении их функции, однако последние популяционные исследования показывают, что это не совсем так. Установлено, что у пациентов, перенесших ОПП, оказывается более высоким риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН).

Выделение таких пациентов является важной медицинской задачей, так как для них в настоящее время имеются возможности для оказания реальной помощи и снижения частоты неблагоприятных медицинских последствий. Однако стандартные «почечные» маркеры в большинстве своем мало чувствительны и неспецифичны для выявления ранних стадий ОПП, что ограничивает возможности диагностики и лечения и может утяжелить ис-



ход заболевания [1].

Чтобы иметь значимость для клиники, биомаркеры ОПП должны быть:

1. определяемыми в легко доступных образцах биоматериала (кровь, моча), получаемых с помощью неинвазивных или малоинвазивных процедур;
2. быстро анализируемыми с использованием стандартизованных аналитических платформ;
3. чувствительными — для раннего выявления ОПП;
4. специфичными, позволяющими дифференцировать ренальное ОПП от преренальной азотемии и хронических заболеваний почек;
5. значимыми для прогнозирования клинических исходов — длительность и тяжесть ОПП, потребность в диализе, продолжительность пребывания в стационаре, смертность и др.;
6. пригодными для мониторинга ответа на лечение;
7. определяющими основное место повреждения почечной ткани — проксимальные канальцы, дистальные канальцы, интерстиций, сосуды;
8. отражающими этиологию ОПП — ишемия, токсины, сепсис или их комбинация [2].

К сожалению, «идеальный» для всех клинических ситуаций маркер ОПП подобрать невозможно, но аналитические свойства ряда веществ, уже используемых в этом качестве или предварительно исследуемых, позволяют объективно судить о большинстве патофизиологических процессов в почках. В наиболее примитивном, но до сих пор значимом для клиники варианте об остром нарушении функции почек (в основном о снижении или прекращении клубочковой фильтрации) можно судить путем постоянного **мониторинга объема выделяющейся мочи**. Известно, что он уменьшается при снижении почечного кровотока, но в силу зависимости от множества других параметров может служить лишь «интегральным» показателем дисфункции почек, требующим дополнительного уточнения механизмов и локализации повреждения почечной ткани.

В представляемом обзоре приводятся современные данные об известных и новых перспективных веществах, способных быть биомаркерами функционального и структурного повреждения почек.

Маркеры нарушения экскреторной функции почек

Креатинин сыворотки/плазмы крови является наиболее часто исследуемым маркером функции почек на протяжении последних 40 лет. Он поступает в кровь из ткани мышц, так что скорость поступления в кровь и индивидуальная плазменная концентрация креатинина относительно постоянны и зависят от мышечной массы, пола и возраста (у детей его уровень ниже, чем у взрослых, по видимому, из-за относительно меньшего объема мышечной ткани). Креатинин не связан с белками плазмы, свободно фильтруется в клубочках и почти не реабсорбируется проксимальными канальцами, но в небольших количествах секретруется ими в мочу. По мере возрастания концентрации креатинина в плазме увеличивается его канальцевая секреция, что в пробе Реберга ведет к ложному завышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с умеренным и выраженным ее снижением (<50 мл/мин). Нелинейная зависимость между концентрацией креатинина в плазме и значением СКФ не позволяет обнаружить небольшое снижение фильтрационных процессов в клубочках; диапазон СКФ от 120 до 50-60 мл/мин считается «слепым»

для креатинина. Значимое увеличение его концентрации может не выявляться, по крайней мере, в течение 24 ч. после острого повреждения почек в связи со значительной «инерционностью» этого показателя [3]. В то же время он считается одним из наиболее надежных в отношении диагностики устойчивых нарушений клубочковой фильтрации.

Цистатин С — белок массой 13 кДа, входящий в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретируется в них [4]. Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность использования цистатина С в качестве маркера почечной экскреторной функции у взрослых пациентов. Преимущество исследования цистатина С как более раннего по сравнению с креатинином маркера повреждения почек (даже незначительного) обусловлено малой зависимостью его плазменного уровня от мышечной массы, пола и возраста (кроме детей до 1 года), а также практическим отсутствием канальцевой реабсорбции и секреции. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения почек составляет 86%, специфичность — 82%. Определение плазменной/сывороточной концентрации цистатина С при остром некрозе канальцев позволяет лучше прогнозировать потребность в почечной заместительной терапии, чем сывороточная концентрация креатинина [3].

Концентрация цистатина С в плазме крови наряду с креатинином служит основой для расчетного определения СКФ, в частности по считающейся наиболее точной и современной формуле СКД-ЕРІ 2009 [5]. Однако имеются данные и о том, что уровень цистатина С несколько изменяется в пожилом возрасте, у людей различного пола, веса, роста, в зависимости от курения, нарушений функции щитовидной железы, при воспалении с высоким уровнем С-реактивного белка, применении иммуносупрессивных средств и при злокачественных опухолях [6], что не может не отразиться на расчетной величине СКФ.

Маркеры структурного повреждения почек

Воспаление может сопровождаться снижением локального кровотока во внешнем мозговом слое почек с неблагоприятными последствиями для функции и жизнеспособности канальцев; при этом в состоянии «стресса» клетки почечных канальцев, как и многие другие в организме, синтезируют и выделяют провоспалительные цитокины. Рост их уровня в плазме крови сопровождается повреждением любых тканей и органов, в том числе и почек. Однако цитокины не являются рутинными лабораторными маркерами повреждения клеток и тканей, в частности из-за короткого периода полужизни, значительной индивидуальной вариабельности уровня и неспецифичности в отношении тканей и органов. Тем не менее среди цитокинов можно выделить молекулы, рассматриваемые в качестве потенциальных маркеров почечного повреждения.

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) секретируется и почти полностью расщепляется в проксимальных канальцах почек; при их повреждении он попадает в мочу и может быть обнаружен в ней. Уровень ИЛ-18 в моче значительно повышается у пациентов с установленным ОПП, в отличие от инфекции мочевыводящих путей, хронических заболеваний почек,

нефротического синдрома или преренальной азотемии. Повышение уровня ИЛ-18 в моче позволяет констатировать развитие ОПП за 24 часа до подъема уровня креатинина в сыворотке и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии.

Вместе с тем плазменный уровень ИЛ-18 увеличивается не только при ОПП, но и при других патологических состояниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и системная красная волчанка. Снижение СКФ наряду с ростом уровня ИЛ-18 сопровождается также возрастанием концентрации ИЛ-8 и ИЛ-1 β в плазме крови. Кроме того, повышение уровней «провоспалительных» цитокинов в моче характерно не только для ОПП, но и для сепсиса с поражением печени и легких, даже в отсутствие повреждения почек [7].

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек) — трансмембранный гликопротеин с м.м. 90 кДа. Молекулы KIM-1 не обнаруживаются в нормальных тканях почки, но экспрессируются на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения; при этом увеличение сывороточной концентрации KIM-1 опережает рост уровня мочевины и креатинина. Концентрация KIM-1 в моче увеличивается даже при небольшом повреждении почек (включая действие нефротоксических веществ), что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. KIM-1 считается перспективным для ранней диагностики острой почечной недостаточности (ОПН). У пациентов с установленным ОПП рост уровня KIM-1 в моче позволяет предсказать развитие неблагоприятных клинических исходов, включая потребность в диализе и смертность. Кроме того, мочевого концентрация KIM-1 увеличивается при ряде хронических заболеваний почек [8]. Уровень KIM-1 во взятых образцах мочи достаточно стабилен; его исследование не требует проведения экспресс-процедур.

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов) — белок с молекулярной массой 25 кДа, образующийся во всех клетках организма; его синтез возрастает при попадании клеток в «стрессовые» условия. Вероятная биологическая значимость NGAL состоит в связывании ионов железа и торможении размножения микроорганизмов в очаге повреждения, угнетении процессов апоптоза и стимуляции пролиферативного и репаративного ответа клеток. Из плазмы крови NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, а далее в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза и расщепляется. В связи с этим экскреция с мочой плазменного NGAL может иметь место только при повреждении проксимальных канальцев почки, ведущем к снижению реабсорбции липокалина и, что важнее, увеличению синтеза NGAL в клетках самих канальцев. Кроме того, при ОПП обнаружена экспрессия mPINK NGAL в дистальных отделах нефрона — в восходящей ветви петли Генле и собирательных трубочках, а также в отдаленных органах. Ген *NGAL* в клетках почек один из наиболее активируемых вскоре после острой травмы, ишемического или токсического повреждения органа [9].

Уровень NGAL в моче и сыворотке крови коррелирует с уровнем креатинина крови и данными гистологического анализа изменений почечных структур у пациентов с ОПН. Так, концентрация NGAL в моче у пациентов с преренальной ОПН оказывается существенно выше, чем у пациентов без ОПН, несмо-

тря на отсутствие гистологических признаков структурных повреждений канальцев. Тяжелая форма ОПН ассоциирована с диффузным повреждением почечных канальцев (некроз), и маркеры повреждения дистальных почечных канальцев (NGAL и глутатион-S-трансфераза) могут быть информативными для обнаружения и этого вида патологии [10].

У некоторых пациентов при нормальном плазменном уровне креатинина рост концентрации NGAL способен указывать на субклиническое ОПП и быть индикатором повышенного риска неблагоприятного исхода. Примерно у 20% больных с ранним повышением концентрации NGAL вообще не отмечается роста уровня креатинина. Важно отметить, что в этой подгруппе «NGAL-позитивных креатинин-негативных» пациентов существенно увеличен риск неблагоприятных клинических исходов, включая смертность от всех причин, потребность в диализе, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и длительность госпитализации в целом [11].

NGAL мочи также рассматривается в качестве маркера хронической болезни почек (ХБП) и ее тяжести. При ХБП / ХПН повышение уровня NGAL в моче достоверно коррелирует с ростом концентрации сывороточного креатинина, степенью снижения СКФ и выраженностью протеинурии. Согласно результатам недавнего исследования, у пациентов с диабетической нефропатией уровни NGAL в моче были значительно выше по сравнению с контрольной группой [12]. NGAL мочи может также служить ранним маркером почечной травмы у пациентов с IgA-нефропатией, гипертонической нефропатией, волчаночным нефритом и инфекцией мочевыводящих путей, но уровни NGAL в подобных ситуациях оказываются значительно более низкими по сравнению с обычно определяемыми при ОПП [2, 13].

Недавнее серийное исследование NGAL мочи после трансплантации почек умерших доноров показало, что повышение уровня NGAL предсказывает отторжение трансплантата даже у пациентов с хорошим диурезом и снижающимся уровнем креатинина сыворотки [14]. У детей с гемолитико-уремическим синдромом измерение уровня NGAL в моче позволило с высокой чувствительностью обнаруживать тяжелое ОПП и предсказывать необходимость диализа. Серийные измерения нескольких мочевого биомаркеров после кардиохирургических вмешательств в педиатрии показали определенную последовательность повышения их уровня при ОПП: спустя 2-4 часа после начала искусственного кровообращения — NGAL и БСЖК (белок, связывающий жирные кислоты) L-типа, через 6-12 часов после операции — KIM-1 и ИЛ-18 [2].

Следует, однако, отметить, что концентрация NGAL в моче сильно варьирует и зависит от клинических условий, ведущих к повреждению ткани почек (хронические заболевания почек, гипертония, системные инфекции, воспалительные заболевания, анемия, гипоксия, злокачественные опухоли и др.). Информативность анализа NGAL мочи снижается при диагностике ОПП у пациентов с уже существующими заболеваниями почек, и при СКФ < 60 мл/мин [15].

Уромодулин экспрессируется исключительно в почках и является одним из основных белков мочи здорового человека. Предполагается, что этот белок участвует в формировании почечных камней, развитии нефропатии при миеломной болезни, в местной иммунологической защите и в модуляции системных иммунных реакций. При исследовании



почечных аллотрансплантатов после их острого отторжения, экстратубулярный уромодулин был выявлен в 63,6% образцов, или у 76,1% пациентов. Скорость мочевого экскреции уромодулина коррелирует со СКФ, но механизмы этой взаимосвязи неизвестны, так как уромодулин в клубочках не фильтруется [16].

При изучении системы мочевых белков (мочевое протеома) у пациентов с сахарным диабетом был выявлен новый почечный биомаркер — **Е-кадгерин**, концентрация которого в моче была повышенной по сравнению с контрольной группой, соответственно, в 1,3, 5,2 и 8,5 раз при нормо-, микро- и макроальбуминурии. Кроме того, отношение концентрации растворимого в моче sE-кадгерина (фрагмента Е-кадгерина с м.м. 80 кДа) к креатинину также значительно увеличивается в группах с микро- и макроальбуминурией по сравнению с нормоальбуминурическими пациентами. Чувствительность и специфичность определения мочевого sE-кадгерина для диагностики диабетической нефропатии составляет, соответственно, 78,8 и 80%. Кроме того, иммуногистохимический анализ показывает заметное уменьшение содержания Е-кадгерина в клетках почечных канальцев при диабетической нефропатии [17].

У пациентов с диабетической нефропатией установлено более чем восьмикратное повышение в моче концентрации **орозомукоида** (альфа-1-кислый гликопротеин). Скорость экскреции мочевого орозомукоида (UOER) постепенно растет по мере развития диабетической нефропатии, увеличиваясь уже на ранней ее стадии. Кроме того, была обнаружена положительная корреляция UOER с экскрецией альбумина с мочой, уровнем креатинина и С-реактивного белка сыворотки крови. Повышение UOER является независимым фактором риска развития диабетической нефропатии [18].

β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ) — белок с молекулярной массой 12 кДа, является частью легкой цепи мембраносвязанных HLA-антигенов. Небольшой размер позволяет β_2 -МГ проходить через мембрану клубочков, после чего он почти полностью поглощается в проксимальных канальцах. При патологии клубочков замедляется скорость фильтрации β_2 -МГ, поэтому его концентрация увеличивается в крови и уменьшается в моче. При повреждении канальцев уменьшается количество реабсорбированного β_2 -МГ, поэтому его уровень в моче растет, а в крови падает. Чувствительность анализа мочевого β_2 -микроглобулина в отношении прогноза отторжения почечного трансплантата — 83,3%, специфичность — 80%, положительная прогностическая ценность анализа — 89%, отрицательная — 70,6%. β_2 -микроглобулин неустойчив в кислой среде, поэтому pH мочи должно быть доведено до нейтрального сразу после сбора [19].

CYR61 (CCN1) — белок, связанный с внеклеточным матриксом и играющий важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации, экспрессии генов, дифференцировке и выживании клеток после повреждения. Синтез CYR61 в проксимальных канальцах начинается в течение одного часа после эпизода ишемии, достигает максимума через 4-8 часов и остается повышенным, по крайней мере, 24 часа. Впоследствии, несмотря на прогрессирование ОПП, уровень мочевого CYR61 снижается [20].

Кластерин — димерный гликопротеин, недавно квалифицированный как потенциальный биомаркер канальцевой травмы. Кластерин подавляет апоптоз

и участвует в агрегации клеток. В здоровых почках мРНК кластерина не обнаруживается. Его экспрессия возрастает после нефрэктомии, односторонней обструкции мочеточника, почечной ишемии-реперфузии и при воздействии нефротоксических веществ. Ozer с соавт. (2010) обнаружил, что повышенный уровень мочевого кластерина и KIM-1 сохраняется и во время регенерации почечных структур. Определение мочевого экскреции кластерина полезно как при мониторинге длительного повреждения почек, так и в последующем (в периоде восстановления). Однако не наблюдалось роста концентрации кластерина при нефротоксин-индуцированном ОПП вплоть до пятых суток повреждения [21, 22].

Ванин-1 — эпителиальный фермент, участвующий в развитии и поддержании воспаления путем индукции медиаторов окислительного стресса. Ванин-1 экспрессируется главным образом в почках, кишечнике и печени [23]. В недавних исследованиях установлена значимость ванина-1 мочи в качестве раннего биомаркера острого ОПП, индуцированного нефротоксическими препаратами: у крыс, получавших низкие дозы цисплатина или гентамицина, мочевого концентрация ванина-1, KIM-1 и NGAL была значительно повышена, в то время как сывороточный уровень креатинина и активность мочевого N-ацетилглюкозаминидазы (NAG) не менялись на протяжении всего периода исследования. После введения высоких доз цисплатина (10 мг/кг) или гентамицина (120 мг/кг) ванин-1 обнаруживался в моче раньше, чем другие биомаркеры. В то же время в клетках канальцев после введения нефротоксинов содержание ванина-1 было снижено, что может указывать на его «утечку» в мочу [24].

Белок теплового шока HSP72. При ОПП активируются клеточные механизмы, помогающие восстановить нарушенный гомеостаз. Одним из таких компенсаторных механизмов является выработка белков теплового шока (HSP). Продукция HSP72 в ответ на клеточный стресс резко возрастает, составляя до 15% от общего клеточного белка. В нескольких исследованиях было показано, что синтез HSP72 в клетках почечных канальцев усиливается после их ишемического и токсического повреждения. Мочевой HSP72 может быть надежным ранним биомаркером ОПП, обладая достаточной чувствительностью для стратификации тяжести травмы канальцев почек и мониторинга их восстановления после ОПП. Увеличение концентрации HSP72 в моче у пациентов с ОПП развивается за 48 ч. до повышения сывороточного уровня креатинина. Мочевой уровень HSP72 значительно увеличивался в эксперименте после ОПП, индуцированного 10-мин. ишемией почек, и дополнительно нарастал по мере увеличения времени пережатия почечной артерии. Следовательно, индукция этого белка в почках пропорциональна степени повреждения их ткани. Количество HSP72 в моче также отражало степень повреждения почечных канальцев в периоды реперфузии и регенерации [25].

Ретинол-связывающий белок (РСБ) — низкомолекулярный (21 кДа) белок-липокалин, который является основным переносчиком и депо витамина А в крови, помогая организму адаптироваться к колебаниям поступления ретинола с пищей. РСБ в моче может быть перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек, пригодным для неинвазивной диагностики и мониторинга этой патологии. РСБ может также использоваться в качестве раннего маркера дисфункции

трансплантата после пересадки почки. Уровень РСБ мочи значительно повышается при гипертонической нефропатии [13]. Мочевые РСБ, NAG и кластерин более чувствительны, чем сывороточный креатинин и мочевины, в качестве индикаторов ранней почечной травмы; их чувствительность снижается в ряду РСБ>NAG>кластерин [26].

Альбумин мочи. Ранее считалось, что альбуминурия развивается исключительно в результате повреждения базальной мембраны клубочков почек. Но недавние экспериментальные исследования показали, что альбумин у крыс фильтруется через неповрежденную клубочковую базальную мембрану и эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах, то есть альбуминурия, скорее, отражает повреждение проксимальных канальцев, а не клубочков. Было также показано [27], что значимость альбуминурии в диагностике травм проксимальных канальцев сопоставима с таковой для глутатион-S-трансферазы и кластерина.

Альбуминурия также может быть ответом на различные физиологические и патологические состояния, такие как значительная физическая нагрузка, лихорадка, обезвоживание, сахарный диабет или гипертония [28]. Экскреция альбумина с мочой может наблюдаться даже без повреждения проксимальных канальцев — просто при ингибировании поглощения белка клетками последних, что ограничивает использование альбуминурии в качестве биомаркера ОПП [22].

L-тип белка (Liver, печеночный), связывающий жирные кислоты (L-FABP), в основном экспрессируется в тканях с активным метаболизмом жирных кислот. Его основная функция — участие во внутриклеточном транспорте длинноцепочечных жирных кислот, подвергающихся затем β -окислению в митохондриях. L-FABP почти не обнаруживается в моче здорового человека, но его экскреция значительно возрастает при ишемии. Повышенная экспрессия L-FABP в клетках канальцев и его выделение с мочой были описаны на животных моделях ОПП [4]. Показан защитный эффект L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почки при перегрузке проксимальных канальцев белком, а также при односторонней обструкции мочеточника [29].

В клинических исследованиях установлена роль мочевого L-FABP как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и ОПН. Уровень L-FABP в моче значительно возрастал у пациентов с потребностью в заместительной почечной терапии или перед смертью. При септическом шоке и ОПП мочевого L-FABP при поступлении был значительно выше у пациентов, которые впоследствии погибли. Концентрация L-FABP, а также NGAL, IL-18, NAG и альбумина у пациентов с преренальной ОПН были существенно выше, чем у пациентов без ОПН, несмотря на отсутствие гистологических признаков структурных повреждений при микроскопии. Уровень мочевого L-FABP повышается при установленном ОПП различной этиологии, в том числе, острым некрозе канальцев, сепсисе и введении нефротоксинов [30].

Глутатион-S-трансфераза (GST) и N-ацетилглюкозаминидаза (NAG). Острая травма почек может привести к увеличению активности этих ферментов в моче в связи с цитолизом — утечкой из клеток из-за разрушения мембран и компенсаторным увеличением синтеза [3]. GST — фермент детоксикации, присутствующий в почках в виде различных изоформ. Иммуногистохимические исследования показали, что основной изоформой в

проксимальных канальцах является α -GST, в дистальных — ρ -GST. В норме эти ферменты в моче, как правило, не выявляются. Экскреция изоформ GST была предложена в качестве маркера поражения почечных канальцев в целом, а также для получения информации о преимущественном повреждении отделов нефрона [22]. Установлена диагностическая значимость ρ -GST мочи как раннего маркера тяжелой ОПН [31]. Установлено также, что α -GST мочи может быть полезной в качестве потенциального маркера ОПП, в частности после операции на сердце; более того, ее активность помогала предсказывать ОПП на предоперационном этапе. Однако оценка повышения уровня α -GST сложна, поскольку обнаружены изменения этого биомаркера в ответ на травму проксимальных канальцев и собирательных трубочек разнонаправлены (увеличение и уменьшение соответственно), что затрудняет интерпретацию данных [22].

NAG — лизосомальный фермент с м.м. >130 кДа, локализованный главным образом в почечных канальцах. Он не фильтруется в клубочках и, следовательно, в моче имеет исключительно канальцевое происхождение. NAG является потенциальным биомаркером ОПП, его тяжести и исходов. Повышение активности / количества NAG в моче указывает на повреждение канальцев, но может также отражать высвобождение лизосомальных ферментов без разрушения клеток. Активность NAG в моче увеличивается при повреждении клеток проксимальных канальцев вследствие клубочковой протеинурии, гипергликемии, почечнокаменной болезни, интерстициального нефрита, отторжения трансплантата или действия нефротоксичных агентов [4].

Количество подоцитов в моче. Снижение числа клеток-подоцитов в клубочках почек вносит вклад в развитие гломерулосклероза при большинстве видов клубочковой патологии. Недавние исследования показали, что после повреждения подоциты способны войти в цикл деления; при этом снижается их адгезия к базальной мембране клубочков и возрастает потеря подоцитов с мочой, причем экскретируются как жизнеспособные, так и апоптотические клетки. Следовательно, подоцитурия также может отражать повреждение клубочков. Один из наиболее надежных биомаркеров, используемых для выявления подоцитов в моче — специфический белок **подокаликсин** — является гликопротеином, экспрессирующимся на поверхности подоцитов [32].

Связь между количеством подоцитов в моче и почечными заболеваниями подтверждается обнаружением подоцитурии у пациентов с IgA-нефропатией, системным нефритом при болезни Шенлейна — Геноха, волчаночным нефритом, диабетической нефропатией, фокальным сегментарным гломерулосклерозом [33]. Уровень подокаликсина в моче при воспалительной патологии клубочков почек был выше, чем при невоспалительных гломерулопатиях, а в острой фазе воспаления значительно выше, чем в хронической. Сохраняющийся высокий уровень подокаликсина в моче сопутствует прогрессированию клубочковой патологии, подтвержденному гистологически [34]. При сахарном диабете наблюдается положительная корреляция между концентрацией мочевого подокаликсина и уровнем HbA1c в крови, β_2 -микроглобулина, α_1 -микроглобулина и NAG в моче. В то же время с некоторыми другими показателями (артериальное давление, сывороточный уровень холестерина, триглицеридов, креатинина, СКФ)

уровень подокаликсина не коррелирует [35].

В настоящее время роль биомаркеров в принятии клинических решений является недостаточно определенной. Неоправданное «случайное» использование различных биомаркеров может отвлекать врачей от адекватной оценки клинической ситуации, вести к удорожанию диагностического и лечебного процесса и ухудшению результатов лечения пациента [30]. Тем не менее новые биомаркеры реально способны стать более чувствительными средствами для обнаружения ОПП, чем предлагают существующие подходы. Клиническое обследование больного может включать использование различных панелей биомаркеров, каждая из которых информирует о клубочковой и/или канальцевой дисфункции, либо интерстициальном повреждении почек. В некоторых случаях биомаркеры помогают обнаружить умеренную почечную дисфункцию, которая в настоящее время часто остается неза-

меченной [2, 3].

Вместе с тем клиническая значимость многих потенциальных маркеров ОПП нуждается в уточнении. Требуется доказательство, что изменение тактики лечения пациентов с ОПП, основанное на определении / измерении уровня биомаркеров, приводит к снижению смертности и быстрейшему восстановлению функций почек [30]. Необходимо уточнение методологии исследований, более глубокое понимание физиологической и патофизиологической роли биомаркеров, определение их клинической чувствительности и специфичности при поражении различных частей нефрона при ОПП и в период восстановления, а также при неоднократном и хроническом повреждении почек, и, самое главное, целесообразность их использования при различных видах патологии почек [22].

ЛИТЕРАТУРА

- Heung M., Chawla L.S. Predicting progression to chronic kidney disease after recovery from acute kidney injury // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2012 Nov. — Vol. 21 (6). — P. 628-34.
- Devarajan P. Biomarkers for the Early Detection of Acute Kidney Injury // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2011 April. — Vol. 23 (2). — P. 194-200.
- Waring W.S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury // *Clin. Toxicol.* — 2011 Oct. — Vol. 49 (8). — P. 720-8.
- Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes, and Jan Bakker Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* — 2012 April. — Vol. 5 (2). — P. 102-108.
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150 (9). — P. 604-12.
- Okura T., Jotoku M., Irita J. et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2010. — Vol. 14. — P. 584-588.
- Hiramoto J.S., Katz R., Peralta C.A. et al. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012 Aug. — Vol. 60 (2). — P. 225-32.
- Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118. — P. 1657-1668.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2008. — Vol. 68. — P. 89-94.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury // *Biomark. Med.* — 2010 April. — Vol. 4 (2). — P. 265-280.
- Clerico A., Galli C., Fortunato A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2012 Feb 15. — Vol. 50 (9). — P. 1505-17.
- Kwang-Sook Woo, Jae-Lim Choi, Bo-Ram Kim et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in Comparison with Glomerular Filtration Rate for Evaluation of Renal Function in Patients with Diabetic Chronic Kidney Disease // *Diabetes Metab. J.* — 2012 August. — Vol. 36 (4). — P. 307-313.
- Blumczynski A., Sołtysiak J., Lipkowska K. et al. Hypertensive nephropathy in children — do we diagnose early enough? // *Blood Press.* — 2012 Aug. — Vol. 21 (4). — P. 233-9.
- Hollmen M.E., Kyllonen L.E., Inkinen K.A., Lalla M.L., Salmela K.T. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation // *Kidney Int.* — 2011. — Vol. 79. — P. 89-98.
- McIlroy D.R., Wagener G., Lee H.T. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 5. — P. 211-219.
- Luis F. Quintana, Josep M. Campistol, Maria P. Alcolea et al. Application of Label-free Quantitative Peptidomics for the Identification of Urinary Biomarkers of Kidney Chronic Allograft Dysfunction // *Mol. Cell Proteomics.* — 2009 July. — Vol. 8 (7). — P. 1658-1673.
- Jiang H., Guan G., Zhang R. et al. Identification of urinary soluble E-cadherin as a novel biomarker for diabetic nephropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2009 Mar. — Vol. 25 (3). — P. 232-41.
- Jiang H., Guan G., Zhang R. et al. Increased urinary excretion of orosomucoid is a risk predictor of diabetic nephropathy // *Nephrology (Carlton).* — 2009 Apr. — Vol. 14 (3). — P. 332-7.
- Lehmann C.A. Saunders Manual of Clinical Laboratory Science. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — 1297 p.
- Muramatsu Y., Tsujie M., Kohda Y. et al. Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury // *Kidney Int.* — 2002 Nov. — Vol. 62 (5). — P. 1601-10.
- Ozer J.S., Dieterle F., Troth S. et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function // *Nat. Biotechnol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 486-494.
- Ernie Harpur, Daniela Ennulat, David Hoffman, et al. Biological Qualification of Biomarkers of Chemical-Induced Renal Toxicity in Two Strains of Male Rat // *Toxicol. Sci.* — 2011. — Vol. 122 (2). — P. 235-252.
- Kaskow B.J., Proffitt J.M., Blangero J. et al. Diverse Biological Activities of the Vascular Non-Inflammatory Molecules — The Vanin Pantetheinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012 January 13. — Vol. 417 (2). — P. 653-658.
- Hosohata K., Ando H., Fujimura A. Early detection of renal injury using urinary vanin-1 in rats with experimental colitis. // *J. Appl. Toxicol.* — 2013 Jan 11.
- Jonatan Barrera-Chimal, Rosalba Pérez-Villalva, Cesar Cortés-González et al. Hsp72 is an early and sensitive biomarker to detect acute kidney injury // *EMBO Mol. Med.* — 2011 January. — Vol. 3 (1). — P. 5-20.
- Lu Y., He R., Xu Q. et al. Comparative study on external use of mercury-containing preparation badu shengji san in sensitive monitoring indicators of induced early renal injury // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* — 2012 Mar. — Vol. 37 (6). — P. 706-10.
- Gautier J.C., Riefke B., Walter J. et al. Evaluation of novel biomarkers of nephrotoxicity in two strains of rat treated with Cisplatin // *Toxicol. Pathol.* — 2010. — Vol. 38. — P. 943-956.
- Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmodder R. et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity // *Nat. Biotechnol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 436-440.
- Michael A. Ferguson, Vishal S. Vaidya, Sushrut S. Waikar et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury // *Kidney Int.* — 2010 April. — Vol. 77 (8). — P. 708-714.
- Schiffel H., Lang S.M. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? // *Mol. Diagn. Ther.* — 2012 Aug 1. — Vol. 16 (4). — P. 199-207.
- Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults // *Ann. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 88. — P. 124-130.
- Petermann A., Floege J. Podocyte damage resulting in podocyturia: a potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity // *Nephron. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 106 (2). — P. c61-6.
- Sun D., Zhao X., Meng L. Relationship between urinary podocytes and kidney diseases // *Ren. Fail.* — 2012. — Vol. 34 (3). — P. 403-7.
- Kanno K., Kawachi H., Uchida Y. et al. Urinary sediment podocalyxin in children with glomerular diseases // *Nephron. Clin. Pract.* — 2003. — Vol. 95 (3). — P. c91-9.
- Hara M., Yamagata K., Tomino Y. et al. Urinary podocalyxin is an early marker for podocyte injury in patients with diabetes: establishment of a highly sensitive ELISA to detect urinary podocalyxin // *Diabetologia.* — 2012 November. — Vol. 55 (11). — P. 2913-2919.