

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Г.В. Бачурин, Ю.С. Коломоец

Запорожский государственный медицинский университет

Важность проблемы мочекаменной болезни огромная, поскольку это одно из самых распространенных урологических заболеваний, склонное к рецидивам и нередко к упорному, тяжелому течению (В.В. Черненко, 2015).

Мочекаменная болезнь — болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и экзогенными причинами, нередко носит наследственный характер и определяется наличием камня в мочевыводящей системе (В. В. Черненко, 2015).

Распространение мочекаменной болезни в Украине занимает второе место среди всех урологических заболеваний после инфекции мочевых путей (Возианов А.Ф., Пасечников С.П., 1999, Баранник С.И., 1997, Ahlawar R., Bhandari M., 1991) и составляет более 40% от всей урологической патологии (Ahlawar R., Whitfield H., 1996).

До назначения консервативного и/или оперативного лечения необходимо провести обследование для определения функционального состояния почек, печени, сывороточной концентрации и почечной, суточной экскреции камнеобразующих веществ и микробиологического состояния мочевыводящей системы (В. В. Черненко, 2015).

При наличии инфекционно-воспалительного процесса в мочевыводящей системе 1 раз в 3 месяца проводится микробиологический анализ мочи с определением чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам. В дальнейшем, комплексный контроль проводится 1 раз каждые 6 месяцев (В. В. Черненко, 2015).

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 (Л.И.Уразаева, А.Н. Максудова, 2014).

Белки, проходящие через клубочковую базальную мембрану почек, подвергаются фильтрации, объем которой обратно пропорционален молекулярному весу (для альбумина — 0,6%, для миоглобина — 75%). Тем не менее, только минимальные количества белков детектируются в моче, потому что большая их часть реабсорбируется в канальцах. Повышенная клубочковая проницаемость и большая тубулярная потеря плазменных белков могут быть дифференцированы при измерении количества и спектра элиминированных белков разного молекулярного веса в моче. Поражение клубочков диагностируется в том случае, если в моче преобладают альбумины (м.м. 66 кДа) и более высокомолекулярные бел-

ки. Канальцевый тип нарушений характеризуется наличием в моче низкомолекулярных белков — микроглобулинов (β_2 -, α_1 - и ретинолсвязывающий белок; м.м. <40 кДа), которые фильтруются клубочками и практически полностью реабсорбируются и катаболизируются в проксимальных канальцах. Смешанное поражение (клубочков и канальцев) выявляется в случае присутствия в моче и высоко- и низкомолекулярных белков.

Определение концентрации и спектра белков в моче используется в диагностике нефропатий, дифференциальной диагностике гломерулопатий, бактериальных и абактериальных тубулоинтерстициальных нефритов.

Структура выделяемых с мочой белков дает информацию о типе протеинурии: клубочковой или канальцевой:

1. Белки, проходящие через клубочковую базальную мембрану почек, подвергаются фильтрации.

2. Величина обратно пропорциональна молекулярному весу (для альбумина около 0,6%, для миоглобина около 75%).

3. Минимальные количества детектируются в моче, потому что большая часть белков реабсорбируется в канальцах.

4. Потери плазменных белков могут быть дифференцированы при измерении количества и спектра белков в разной ММ в моче.

Поражение клубочков — если в моче преобладает альбумин (ММ 66 кДа) и более высокомолекулярные белки;

Канальцевый тип нарушения — если в моче обнаруживают низкомолекулярные белки — микроглобулины (β_2 -, α_1 — ретинолсвязывающий белок; ММ<40 кДа), которые фильтруются клубочками и в норме практически полностью реабсорбируются и катаболизируются в проксимальных канальцах.

Смешанное поражение (клубочковой и канальцевой) выявляется в случае присутствия в моче и высоко- и низкомолекулярных белков.

Структура выделяемых с мочой белков дает информацию:

1. О повышенной элиминации белков.

2. О дифференциации протеинурии по количеству белка в моче.

3. О предварительной диагностике нарушений почечной функции.

4. О типе протеинурии: клубочковой или канальцевой.

Как описано несколькими авторами, не менее важно то, что многие биомаркеры раннего повреждения почек могут приобрести важное

клиническое значение, если рассматривать их в качестве прогностических факторов тяжести и прогрессирования заболеваний, связанных с острой и/или хронической болезнями почек.

КИМ—1 (Kidney Injury Molecule — 1, молекула повреждения почек — 1). КИМ—1 — трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина. Впервые описан в 1998 г. (J. Biol. Chem., 1998). В неповрежденной почечной ткани содержится в небольшом количестве, но после ишемии уровень в регенерирующих проксимальных каналах значительно возрастает. Как было показано на экспериментальных моделях, повышение уровня КИМ—1 связано с ишемическим воздействием на почки и не всегда сопровождается повышением содержания азота мочевины и креатинина в крови (Vaidya V.S., Bobadila N.A., Bonventre J.V., 2006; Vaidya V.S., Ford G.M., Waikar S.S. et al., 2009). КИМ-1 определяют с помощью иммуноферментного анализа. Информативность КИМ-1 как биомаркера острого ишемического некроза канальцев почек у людей была впервые продемонстрирована авторами в 2002 году (Han W.K., Bailly V., Bonventre J.V., 2002). КИМ-1 — признанный маркер канальцевого повреждения почек при острой патологии почек. На данный момент КИМ—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 КИМ—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), КИМ—1 не достигает нормального значения, что подтверждает продолжающееся повреждение канальцевого аппарата почек (Femke Waanders M.D. et al., 2009). Jungbauer C.G. и соавт., обследовав группу пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), определили, что КИМ—1 был значительно повышен в группе пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами. КИМ—1 значительно вырос со снижением функции левого желудочка. КИМ—1 был также предиктором смертности от всех причин и повторной госпитализации по сердечной недостаточности. Jungbauer C.G. и соавт. предположили, что канальцевые поражения почек при ХСН могут присутствовать и у пациентов с нормальной функцией почек. Таким образом, КИМ—1 является потенциальным маркером кардиоренального

синдрома с дополнительной прогностической ценностью (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., 2011).

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 (yL-FABP) — чувствительный маркер повреждения. При острой патологии почек, вызванном цисплатиной, L-FABP растет в первые 24 часа, а сывороточный креатинин — только через 72 часа. Концентрация L-FABP коррелирует с временем ишемии трансплантированной 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 часа у пациентов с острой патологией почек после операции на сердце. Концентрация L-FABP в моче повышена у пациентов с недиабетической хронической болезнью почек, ранней диабетической нефропатией, идиопатическим фокальным гломерулосклерозом и поликистозом почки. Другое обстоятельство, связанное с его ограниченным применением как маркера острой патологии почек, заключается в том, что белок значительно экспрессируется в печени, свободно фильтруется клубочками, но большая часть быстро реабсорбируется мегалинзависимым механизмом в проксимальных канальцах. Появились первые обнадеживающие данные о том, что вклад L-FABP из плазмы при хронической болезни почек — только около 3%, что свидетельствует о специфичности определения маркера именно для повреждения почек. В клинических исследованиях среди пациентов с хронической болезнью почек, yL-FABP точно отражает степень тубулоинтерстициального повреждения и коррелирует со скоростью прогрессирования хронической болезни почек. Кроме того, многоцентровое исследование показано, что yL-FABP более чувствителен, чем протеинурия в прогнозировании прогрессирования хронической болезни почек. В отношении диабетической нефропатии и острой патологии почек, yL-FABP является маркером ранней диагностики заболевания почек или предиктором ранней почечной патологии (Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова, 2014). После многих клинических исследований, yL-FABP был утвержден в качестве нового канальцевого биомаркера, одобренного Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии (Kamijō-

Ikemori A., Ichikawa D., Matsui K., Yokoyama T., Sugaya T., Kimura K., 2013).

Коллаген IV типа в моче. Коллаген IV типа является основным компонентом базальной мембраны, считается, что он составляет основу ее структуры. В почках коллаген IV формирует большую часть гломерулярной базальной мембраны. Коллаген IV — новый, чувствительный маркер почечного фиброза и повреждения почечных клубочков. Уровень белка в моче увеличен при ренальных фиброзах и хронической почечной недостаточности. Определение коллагена IV имеет значение у пациентов на ранней стадии нефропатии, когда еще не выражена микроальбуминурия. Уровень коллагена коррелируется со стадией болезни.

π -глутатион S-трансфераза (π -GST) в моче. В почках π GST находится в дистальных канальцах и в норме экскретируется в мочу. Повышенные уровни π GST в моче являются индикаторами повреждения дистальных канальцев при отторжении трансплантата почки, нефротоксичности, инфекции, диабете и хронических заболеваниях почек.

α -глутатион S-трансфераза (α -GST) в моче. α GST локализуется в проксимальных канальцах нефрона, тогда как π GST содержится в основном в дистальных канальцах. α GST экскретируется в мочу здоровых людей и повышается при повреждении проксимальных канальцев при нефротоксичности, связанной с внешними факторами, ишемической реперфузией, диабетом, острой почечной недостаточностью, трансплантацией почки.

Уровень GSTs в моче — очень чувствительный индикатор текущего повреждения почки и может выявлять патологию почек тогда, когда другие маркеры, например, креатинин в сыворотке или азот мочевины крови, остаются неизменными. Таким образом, одновременное определение концентрации π GST и α GST позволяют проводить дифференциальную диагностику нарушений проксимального и дистального канальцев.

Вышерассмотренные в данном обзоре KIM—1, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма, коллаген IV типа в моче, π -глутатион S-трансфераза (π -GST) в моче, α -глутатион S-трансфераза (α -GST) в моче принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании острой и /или хронической болезни почек при различных заболеваниях почек и обладают достаточно весомым диагностическим потенциалом. Внедрение биомаркеров раннего повреждения почек в клиничес-

кую практику существенно расширило бы возможность диагностики острой и /или хронической болезни почек, позволило бы проводить неинвазивный мониторинг прогрессирования данной патологии и контроль эффективности проведенной терапии. Однако в данный момент недостаточно изучена степень участия KIM—1, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма, коллаген IV типа в моче,

γ -глутатион S-трансфераза (γ -GST) в моче, α -глутатион S-трансфераза (α -GST) при вторичных нефропатиях (гипертоническая, диабетическая, подагрическая нефропатия), роль которых в структуре хронической болезни почек неуклонно растет. В связи с этим перспективным является дальнейшее изучение значений данных биомаркеров в диагностике острой и/или хронической болезни почек.