

Диагностическое значение экскреции биомаркеров в оценке морфологических повреждений при первичных гломерулопатиях

Е.С. Саганова✉, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, О.В. Галкина, В.Г. Сиповский, А.В. Смирнов
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация

Цель. Изучить диагностическую значимость биомаркеров в оценке степени выраженности склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме при первичных гломерулопатиях.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов. В 9 (9%) случаев выявлена болезнь минимальных изменений, в 28 (28%) – фокально-сегментарный гломерулосклероз, в 26 (26%) – мембранозная нефропатия, в 37 (37%) – иммуноглобулин А-нефропатия. Проведены оценка клинического течения нефропатии, стандартные лабораторные исследования, определена суточная экскреция с мочой цистатина С, α_1 -микроглобулина, β_2 -микроглобулина и липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (NGAL). Степень выраженности гломерулосклероза оценивалась количественно, тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев – полуколичественно.

Результаты. По результатам как линейного корреляционного, так и ROC-анализа экскреции цистатина С и α_1 -микроглобулина с мочой обладали диагностической значимостью в отношении ранних признаков тубулоинтерстициального склероза (пороговые уровни 319,9 и 10,94 мг/сут соответственно). Экскреция β_2 -микроглобулина отражала начальные проявления атрофии эпителия канальцев при пороговом значении 0,224 мкг/сут, а также склероз тубулоинтерстиция различной степени выраженности (пороговый уровень 0,224 и 0,240 мкг/сут). NGAL мочи являлся единственным маркером ранних проявлений гломерулосклероза при его экскреции более 1445,4 нг/сут и атрофии эпителия канальцев выраженностью 50% и более (пороговый уровень 4897,8 нг/сут).

Заключение. Комплексная оценка наличия склеротических и атрофических повреждений в почечной паренхиме может проводиться с использованием набора традиционных (скорость клубочковой фильтрации, уровень суточной протеинурии) и специфических биомаркеров (α_1 -, β_2 -микроглобулины, цистатин С, NGAL). Кроме того, оценка панели различных маркеров может быть использована и в тех клинических ситуациях, когда проведение нефробиопсии затруднено.

Ключевые слова: биомаркеры, протеинурия, цистатин С, α_1 -микроглобулин, β_2 -микроглобулин, NGAL, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Саганова Е.С., Зубина И.М., Богданова Е.О., Галкина О.В., Сиповский В.Г., Смирнов А.В. Диагностическое значение экскреции биомаркеров в оценке морфологических повреждений при первичных гломерулопатиях. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 699–705. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200850

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic value of urinary biomarkers excretion in estimation of morphological lesions in patients with primary glomerulopathies

Elena S. Saganova✉, Irina M. Zubina, Evdokiia O. Bogdanova, Olga V. Galkina, Vasilii G. Sipovskii, Aleksei V. Smirnov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To investigate the diagnostic value of biomarkers in assessing the severity of sclerotic and atrophic lesions in primary glomerulopathies.

Materials and methods. One hundred patients were included in the study, according to the results of kidney biopsy in 9 (9%) cases minimal change disease was diagnosed, in 28 (28%) – focal segmental glomerulosclerosis, in 26 (26%) – membranous nephropathy and in 37 (37%) – IgA nephropathy. The clinical course of nephropathy was evaluated, standard laboratory tests were performed, and urinary excretions of cystatin C, α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin and NGAL were measured. The degree of glomerulosclerosis was assessed quantitatively, tubulointerstitial sclerosis and tubular atrophy – semiquantitatively.

Results. According to the results of linear correlations and ROC-analysis, urinary excretion of cystatin C and α_1 -microglobulin had diagnostic value for early degree of tubulointerstitial sclerosis (cut-off value 319.9 and 10.94 mg/day, respectively). Urinary excretion of β_2 -microglobulin reflected the initial degree of tubular atrophy (cut-off value of 0.224 mcg/day), as well as tubulointerstitial sclerosis of various degrees of severity (cut-off value 0.224 and 0.240 mkg/day). NGAL urinary excretion was the only marker of early degree of glomerulosclerosis with its excretion of more than 1445.4 ng/day and tubular atrophy, with a severity of 50% or more (cut-off value 4897.8 ng/day).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саганова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, врач-нефролог. Тел.: +7(952)237-72-01; e-mail: nephrolog1985@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9850-1107

Зубина Ирина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Богданова Евдокия Олеговна – канд. биол. наук, науч. сотр. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Галкина Ольга Владимировна – канд. биол. наук, зав. лаб. биохимического гомеостаза. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Сиповский Василий Георгиевич – канд. мед. наук, зав. лаб. морфологии и клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-1512-8037

Смирнов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., дир. ORCID: 0000-0001-7863-9080

✉ Elena S. Saganova. E-mail: nephrolog1985@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9850-1107

Irina M. Zubina. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Evdokiia O. Bogdanova. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Olga V. Galkina. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Vasilii G. Sipovskii. ORCID: 0000-0002-1512-8037

Aleksei V. Smirnov. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Conclusion. A comprehensive assessment of sclerotic and atrophic lesions in the renal parenchyma, can be performed using a panel of traditional (GFR, proteinuria) and specific biomarkers (α_1 -, β_2 -microglobulins, cystatin C, NGAL) to implement a comprehensive, personalized approach, as well as to assess the prognosis of nephropathy. In addition, the evaluation of the panel of different biomarkers can be used in those clinical situations where kidney biopsy can not be performed.

Keywords: biomarkers, proteinuria, cystatin C, α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin NGAL, chronic kidney disease

For citation: Saganova ES, Zubina IM, Bogdanova EO, Galkina OV, Sipovskii VG, Smirnov AV. Diagnostic value of urinary biomarkers excretion in estimation of morphological lesions in patients with primary glomerulopathies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 699–705. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200850

Введение

Основным методом диагностики при первичной гломерулярной патологии, позволяющим не только установить характер и выраженность морфологических изменений, но и оценить активность заболевания, прогноз течения нефропатии, скорость прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), в настоящее время является нефробиопсия. Однако нефробиопсия является инвазивной процедурой, имеющей, хоть и в небольшом проценте случаев, серьезные осложнения. Она отражает патоморфологические изменения лишь в ограниченном объеме почечной паренхимы, не позволяет оценивать динамику патологического процесса, за редким исключением выполнения повторных биопсий [1, 2]. Чаще всего в клинической практике ориентируются на суррогатные показатели (скорость клубочковой фильтрации – СКФ, величина протеинурии и др.). Однако традиционные маркеры могут оставаться в пределах нормы и ориентировать врача на благоприятное течение болезни, в то время как гистологически отмечается развитие склеротических и атрофических процессов почечной паренхимы [3, 4].

В настоящее время все больше исследований направлено на поиск неинвазивных диагностических методик, позволяющих оценивать не только прогноз течения нефропатии, развитие терминальной почечной недостаточности, но характер и выраженность морфологических изменений в почечной паренхиме. Так, наиболее активно изучаемым направлением является оценка белкового профиля мочи («жидкостная биопсия»), основанная на применении протеомного анализа. Согласно ряду работ показано, что белковый состав мочи пациентов с ХБП значимо отличается от здоровых лиц, а также тесно ассоциирован с величиной СКФ, прогрессией ХБП, а в ряде случаев позволяет проводить дифференциальную диагностику заболеваний [5, 6]. Протеомный анализ также является основным источником новых белковых молекул, претендующих на роль биомаркеров [7, 8]. В то же время применение протеомного анализа в рутинной клинической практике затруднительно ввиду трудоемкости и дороговизны методики. Следует отметить, что исследований, которые бы связывали валидность того или иного маркера непосредственно с конкретными морфологическими изменениями, а не со скоростью прогрессирования ХБП, в особенности у пациентов с первичной гломерулярной патологией, крайне мало, а их результаты зачастую носят противоречивый характер.

В нашей работе мы остановили свое внимание на исследовании экскреции некоторых протеинов, продемонстрировавших свое диагностическое и прогностическое значение в ряде других клинических ситуаций (например, при остром повреждении почек), а также достаточно доступных для применения в рутинной клинической практике, таких как: цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин.

Цель исследования – изучить диагностическую значимость данных показателей в оценке степени выраженности склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме при первичных гломерулопатиях.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, находящиеся в клинике НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», с подтвержденным по данным нефробиопсии диагнозом первичной гломерулярной патологии.

Оценивался клинический вариант течения нефропатии, выполнялись стандартные клинические лабораторные и инструментальные методы обследования согласно стандартам для пациентов с заболеваниями почек.

Исследование уровня биомаркеров проводилось в моче, собранной за сутки накануне выполнения нефробиопсии. Биоматериал собран согласно стандартной методике. Определялись суточные экскреции с мочой цистатина С, α_1 -микроглобулина, β_2 -микроглобулина – на автоматическом биохимическом анализаторе Furuno CA-90 (Furuno Electric Co., Ltd., Япония) методом иммунотурбидиметрии – и NGAL (методом иммуноферментного анализа).

Анализ морфологических данных проводился с использованием светооптического, иммунофлуоресцентного, а также ультраструктурного исследований [9]. Патоморфологические изменения оценивались количественно (общий гломерулосклероз) и полуколичественно (тубулоинтерстициальный склероз и атрофия эпителия канальцев). Исследования проводились на базе НИЛ клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» (заведующий лабораторией – кандидат медицинских наук В.Г. Сиповский).

Полный статистический анализ проведен с использованием статистических программ Statistica v.12 (Statsoft Inc., США) и MedCalc Statistical Software v.15.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Бельгия). Для оценки различий между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляций между количественными переменными вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Оценка диагностической значимости маркеров проводилась в два этапа. На I этапе анализа данных для проведения ROC-анализа, а также для выявления различий в уровне мочевой экскреции маркеров в зависимости от выраженности морфологических изменений все пациенты разделены на подгруппы по степени выраженности морфологических изменений (общего гломерулосклероза, склероза тубулоинтерстиция, атрофии эпителия канальцев): 0 – соответствовало наличию <25% исследуемых морфологических изменений биоптате; 1 – соответствовало \geq 25% исследуемых морфологических изменений биоптата. На II этапе разделение пациентов на подгруппы проводилось по сходной методике, степень выраженности данных морфологических изменений соответствовала менее или более 50% выраженности.

Для качественной оценки значимости биомаркеров в диагностике морфологических изменений проводился ROC-анализ. ROC-кривые строились отдельно для каждого показателя биомаркеров относительно морфологических показателей (гломерулосклероза, тубулоинтерстициального склероза и атрофии эпителия канальцев). Опре-

Таблица 1. Основные лабораторные показатели
Table 1. Baseline laboratory characteristics

Показатель	БМИ (N=9)	ФСГС (N=28)	МН (N=26)	IgA-нефропатия (N=37)	Общая группа (N=100)	Межгрупповые различия <i>p</i>
	1	2	3	4		
Общий белок сыворотки крови, г/л	39	54	50	65	57	<i>p</i> (1/4)<0,001
<i>Me</i> (25–75%)	(37; 51)	(38,5; 64,5)	(41; 60)	(58; 70)	(44; 66)	<i>p</i> (2/4)=0,001 <i>p</i> (3/4)<0,001
Альбумин сыворотки крови, г/л	11,8	26	23,5	35	29,1	<i>p</i> (1/2)=0,018
<i>Me</i> (25–75%)	(9,6; 19)	(14,05; 33)	(16; 32,5)	(30; 38)	(17; 35,8)	<i>p</i> (1/3)=0,018 <i>p</i> (1/4)<0,001 <i>p</i> (2/4)<0,001 <i>p</i> (3/4)<0,001
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	11,61	7,83	8,08	5,45	7,02	<i>p</i> (1/3)=0,030
<i>Me</i> (25–75%)	(7,38; 14,33)	(6,71; 10,22)	(6,16; 10,65)	(4,98; 6,84)	(5,55; 9,00)	<i>p</i> (1/4)<0,001 <i>p</i> (2/4)<0,001 <i>p</i> (3/4)=0,001
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,063	0,115	0,102	0,092	0,101	<i>p</i> (1/2)=0,005
<i>Me</i> (25–75%)	(0,055; 0,086)	(0,083; 0,160)	(0,075; 0,114)	(0,077; 0,150)	(0,076; 0,129)	<i>p</i> (1/3)=0,015 <i>p</i> (1/4)=0,005
СПБ, г/сут	9,54	7,20	5,59	2,30	4,82	<i>p</i> (1/3)=0,029
<i>Me</i> (25–75%)	(5,76; 13,00)	(3,89; 15,23)	(3,43; 12,00)	(1,22; 3,92)	(1,82; 10,86)	<i>p</i> (1/4)<0,001 <i>p</i> (2/4)<0,001 <i>p</i> (3/4)=0,008
СКФ (СКД-EPICr-2009), мл/мин	120,00	61,28	70,99	72,07	72,99	<i>p</i> (1/2)=0,002
<i>Me</i> (25–75%)	(88,00; 128,72)	(38,27; 86,39)	(51,01; 95,97)	(50,96; 90,24)	(50,13; 95,83)	<i>p</i> (1/3)=0,004 <i>p</i> (1/4)=0,001

Примечание. *Me* (25–75%) – медиана и межквартильный размах.

деление оптимального порога отсечения (cut-off value) проводилось на основании критериев требования максимальной суммарной чувствительности и специфичности с учетом индекса Йодена. Окончательно на основании полученных результатов с учетом исследовательского характера данной работы значения $p < 0,05$ принимались статистически значимыми.

Результаты

В исследуемую группу вошли 100 человек с первичной гломерулярной патологией: болезнь минимальных изменений – БМИ ($n=9$), идиопатический фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС ($n=28$), мембранозная нефропатия – МН ($n=26$) и иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-нефропатия) ($n=37$). Среди них 48 (48%) женщин

и 52 (52%) мужчины, 34% составили пациенты молодого возраста (от 20 до 30 лет), минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 83 года, медиана – 39 лет.

Пациенты с МН – более старшего возраста ($Me=56$) по сравнению с группами больных с ФСГС ($Me=36$; $p=0,030$) и IgA-нефропатией ($Me=33$; $p<0,001$). Продолжительность заболевания одинакова среди групп пациентов с БМИ и МН и оказалась значимо меньше при МН ($Me=12$ мес) при сравнении с ФСГС ($Me=29$; $p=0,027$) и IgA-нефропатией ($Me=48$; $p<0,001$). На момент включения в исследование у 51 (51%) пациента диагностирован нефротический синдром (НС), у 49 (49%) – он отсутствовал. Группу с НС преимущественно – 44 (44%) человека – составили больные с непролиферативными гломерулопатиями (БМИ, ФСГС, МН), причем среди данных морфологических форм НС отмечался чаще у пациентов с БМИ.

Таблица 2. Диагностическая значимость экскреции биомаркеров с мочой в оценке морфологических повреждений**Table 2. Diagnostic value of various urinary biomarkers excretions in assessment of morphological lesions**

	Суточная протеинурия, г/сут									
	ПЗ СПБ	ЧВ, %	СП, %	ДТ, %	AUC	ППЦ	ОПЦ	ПОП	ООП	<i>p</i>
ТИ склероз 25%	1,82	81,8	48,4	70,3	0,684	75,4	57,7	1,58	0,38	0,002
Атрофия канальцев 50%	6,10	51,4	73,2	64,8	0,626	54,5	70,7	1,92	0,66	0,036
<i>Суточная экскреция цистатина С с мочой, мг/сут</i>										
ТИ склероз 25%	319,9	65,0	74,9	68,1	0,662	83,0	52,3	2,52	0,47	0,005
<i>Суточная экскреция NGAL с мочой, нг/сут</i>										
Гломерулосклероз 25%	1445,4	90,6	56,3	73,4	0,743	67,40	85,7	2,07	0,17	<0,001
Атрофия канальцев 50%	4897,8	81,8	64,3	70,3	0,739	54,5	87,1	2,29	0,28	<0,001
<i>Суточная экскреция α_1-микроглобулина с мочой, мг/сут</i>										
ТИ склероз 25%	10,94	66,7	77,4	70,3	0,763	85,1	54,5	2,95	0,43	<0,001
<i>Суточная экскреция β_2-микроглобулина с мочой, мкг/сут</i>										
ТИ склероз 25%	0,224	60,0	84,0	68,2	0,691	87,8	52,0	3,72	0,48	<0,001
Атрофия канальцев 25%	0,224	51,3	92,3	58,3	0,695	97,6	24,0	6,67	0,53	0,002
Гломерулосклероз 50%	0,224	89,5	66,7	71,5	0,760	41,5	96,0	2,68	0,16	<0,001
ТИ склероз 50%	0,240	69,2	66,2	67,0	0,668	45,0	84,3	2,05	0,47	0,011

Примечание. ТИ – тубулоинтерстициальный склероз, СПБ – суточная потеря белка, г/сут, *p* – уровень статистической значимости, ПЗ – пороговое значение показателя, ЧВ – чувствительность, СП – специфичность, ДТ – диагностическая точность, AUC – площадь под ROC-кривой, ПОП – положительное отношение правдоподобия, ООП – отрицательное отношение правдоподобия, ППЦ – положительная прогностическая ценность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.

У пациентов с БМИ ($p < 0,001$), ФСГС ($p < 0,001$), МН ($p = 0,001$) при сравнении с IgA-нефропатией выявлены более высокие уровни холестерина, суточной протеинурии и более низкие значения общего белка и альбумина сыворотки, что объяснялось преобладанием в этих группах пациентов с НС (табл. 1).

Уровень креатининемии выше в группах с ФСГС ($p = 0,005$), МН ($p = 0,015$), IgA-нефропатией ($p = 0,005$), чем при БМИ, что подтверждает представление о благоприятном течении БМИ в отношении развития и прогрессирования почечной дисфункции. Различия между морфологическими формами гломерулярной патологии по величине СКФ соответствовали результатам сравнения между группами по уровню креатинина сыворотки (т.е. величина СКФ выше при БМИ, чем при других нозологиях).

В исследуемой группе преобладали пациенты с ранними стадиями ХБП (ХБП стадии 1–2) – 65 (65%) человек. Поздние же стадии ХБП (стадии 4–5) диагностированы только в 13 (13%) случаях.

Статистически значимые прямые корреляции получены между экскрецией с мочой цистатина С ($p < 0,001$, $r = 0,44$), α_1 - и β_2 -микроглобулинов ($p < 0,001$, $r = 0,33$ и $p < 0,001$, $r = 0,56$ соответственно), NGAL ($p < 0,001$, $r = 0,46$) и суточной протеинурией. В свою очередь, уровень СКФ обратно коррелировал с концентрацией в моче цистатина С ($p = 0,009$, $r = -0,26$), β_2 -микроглобулина ($p < 0,001$, $r = -0,35$) и NGAL ($p < 0,001$, $r = -0,53$).

Величина суточной протеинурии ассоциирована только с выраженностью тубулоинтерстициального склероза ($r = 0,24$,

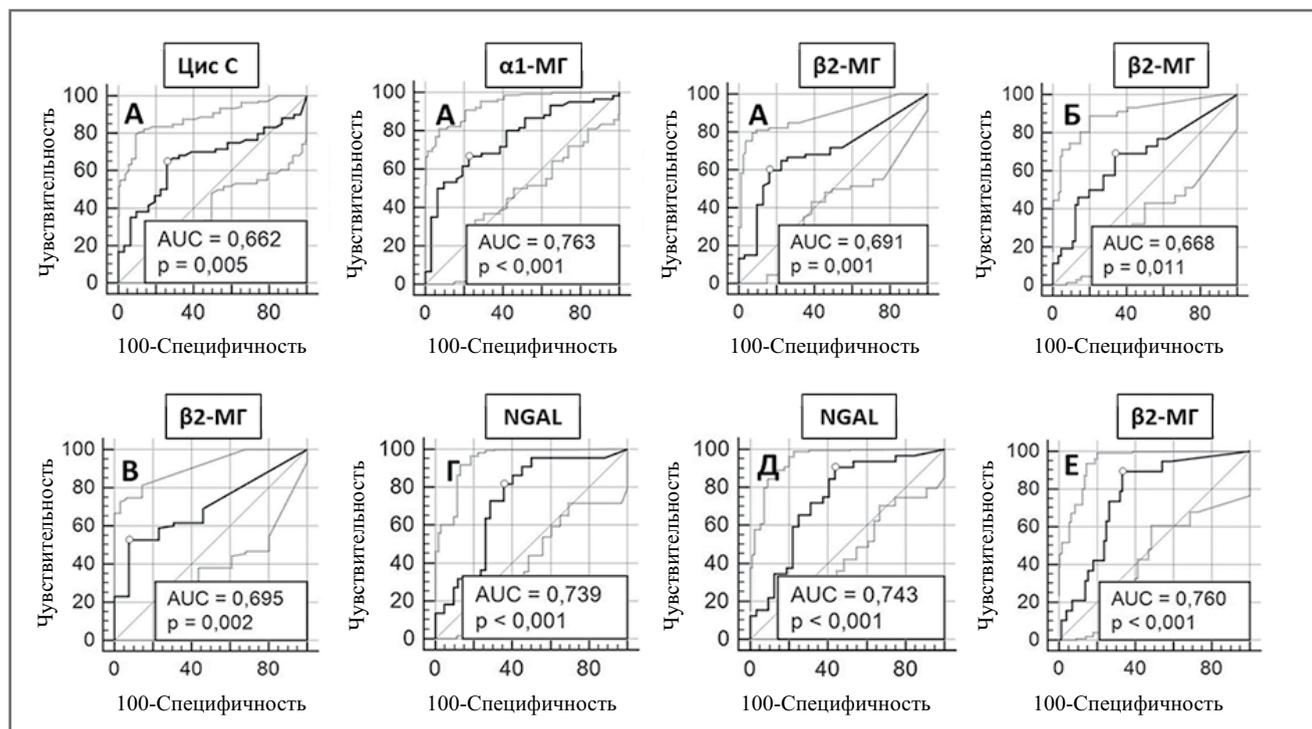
$p = 0,024$). При проведении ROC-анализа подтверждено, что суточная экскреция белка с мочой не отражает выраженность гломерулосклероза, а может свидетельствовать о начальных проявлениях тубулоинтерстициального склероза выраженностью до 25% и продвинутых стадий (выраженностью 50% и более) атрофии канальцевого эпителия при пороговых значениях 1,82 и 6,10 г/сут соответственно (табл. 2).

По результатам линейного корреляционного анализа выявлены следующие ассоциации между величиной экскреции биомаркеров и морфологическими изменениями:

- экскреция цистатина С с мочой коррелировала с выраженностью тубулоинтерстициального склероза ($p = 0,024$, $r = 0,24$);
- экскреция α_1 -микроглобулина с мочой – с выраженностью тубулоинтерстициального склероза ($p < 0,001$, $r = 0,37$);
- экскреция β_2 -микроглобулина с мочой – с выраженностью гломерулосклероза ($p = 0,001$, $r = 0,34$), тубулоинтерстициального склероза ($p = 0,001$, $r = 0,33$) и атрофией эпителия канальцев ($p = 0,002$, $r = 0,32$);
- экскреция NGAL с мочой – с выраженностью гломерулосклероза ($p < 0,001$, $r = 0,48$) и атрофией эпителия канальцев ($p = 0,002$, $r = 0,39$).

Анализ диагностической значимости исследуемых биомаркеров в отношении предикции морфологических изменений представлен в табл. 2 и на рис. 1.

При проведении ROC-анализа установлено, что цистатин С и α_1 -микроглобулина мочи обладают диагностической ценностью только в отношении тубулоинтерстициального склероза. При нарастании экскреции цистатина С более 319,9 мг/сут, а α_1 -микроглобулина – более 10,94 мг/сут



Примечание. А – тубулоинтерстициальный склероз выраженностью 25%, Б – тубулоинтерстициальный склероз выраженностью 50%, В – атрофия эпителия канальцев выраженностью 25%, Г – атрофия эпителия канальцев выраженностью 50%, Д – гломерулосклероз выраженностью 25%, Е – гломерулосклероз выраженностью 50%.

Рис. 1. ROC-кривые с 95% доверительным интервалом (пунктирные линии) для различных биомаркеров относительно морфологических изменений.

Fig. 1. ROC-curves with 95% confidence interval of AUC of various biomarkers in prediction of morphological lesions.

можно с достаточно высокой вероятностью говорить о наличии склероза тубулоинтерстиция в нефробиоптате 25% выраженности и более. Экскреция β ₂-микроглобулина, равная 0,224 мкг/сут, обладала предиктивной способностью в отношении гломерулосклероза выраженностью 50%, тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев выраженностью 25%, а при нарастании экскреции более 0,240 мкг/сут данный маркер свидетельствовал о наличии тубулоинтерстициального склероза выраженностью 50%.

По результатам ROC-анализа NGAL мочи не обладал прогностической ценностью в отношении тубулоинтерстициального склероза, но являлся высокочувствительным маркером гломерулосклероза в 25% (экскреция NGAL менее 1445,4 нг/сут с достаточно высокой достоверностью может свидетельствовать об отсутствии в нефробиоптате гломерулосклероза выраженностью 25%). В случае экскреции NGAL менее 4897,9 нг/сут можно говорить об отсутствии в биоптате атрофии канальцев 50% выраженности.

Обсуждение

В настоящее время накоплена доказательная база в отношении ряда биомаркеров (NGAL, α ₁-, β ₂-микроглобулины, цистатин С, уромодулин и др.), использующихся в ранней диагностике ХБП, а также в отношении возможности применения данных показателей в качестве прогностических параметров, позволяющих оценить течение нефропатии и ее исходы [10–17]. В то же время основным суррогатным показателем, относительно которого построена основная часть таких работ, являются величина СКФ и динамика ее снижения. Однако в ряде клинических ситуаций темпы

снижения СКФ «запаздывают» по отношению к тем необратимым морфологическим изменениям, которые уже имеются в почечной паренхиме. Это происходит вследствие того, что оставшиеся неповрежденными клубочки берут на себя функцию «погибших» нефронов, что приводит к развитию гиперфильтрации в каждом отдельно взятом клубочке, и тем самым общее функциональное состояние почек, оцененное по СКФ, остается в пределах нормы.

Согласно результатам исследований, установлено, что высокий уровень протеинурии ассоциирован с более выраженными морфологическими повреждениями при IgA-нефропатии, а в настоящее время данный тезис превратился в аксиому, которую практический врач использует в клинике не только для IgA-нефропатии, но и в отношении других видов гломерулярной патологии [15, 18]. В то же время существует мнение о том, что традиционные маркеры, в том числе суточная протеинурия, СКФ, могут оставаться в пределах нормы и свидетельствовать о благоприятном течении болезни, тогда как гистологически при этом формируются склеротические изменения как гломерул, так и тубулоинтерстиция [3].

Данные обстоятельства послужили основанием для использования в нашей работе несколько иного подхода, а именно оценке валидности ряда биомаркеров в отношении развития склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме, лежащих в основе прогрессирования ХБП.

Анализ полученных нами данных показал, что уровень суточной протеинурии обладал весьма умеренной диагностической значимостью в отношении начальных проявлений тубулоинтерстициального склероза и поздних проявлений

атрофии канальцевого эпителия, что позволяет использовать ее в качестве скринингового теста на начальном этапе обследования пациента с первичной гломерулярной патологией для суждения о наличии данных морфологических изменений.

Среди большого числа исследований, посвященных исследованию предикторной роли экскреции с мочой α_1 - β_2 -микроглобулинов, а также цистатина С, показано, что данные маркеры могут выступать надежными показателями прогрессирования почечной дисфункции лишь при МН [13, 19–21]. В отношении же предикции морфологических изменений существуют единичные работы, указывающие на возможную ассоциацию экскреции α_1 - и β_2 -микроглобулинов и тубулоинтерстициального повреждения [20, 21]. Во то же время у пациентов с IgA-нефропатии данные факты не подтверждены [14, 22].

По результатам проведенного нами исследования показано, что α_1 -микроглобулин и цистатин С ассоциированы с начальными признаками тубулоинтерстициального склероза. Наиболее универсальным маркером оказался β_2 -микроглобулин, позволяющий оценить не только склероз тубулоинтерстиция различной степени выраженности, но и отражающий начальные проявления атрофии канальцевого эпителия. Тесная взаимосвязь между увеличением экскреции данных низкомолекулярных белков с состоянием тубулоинтерстициального компартмента нефрона, вероятнее всего, может быть объяснена существующим патофизиологическим представлением о непосредственном участии клеток эпителия проксимальных канальцев в реабсорбции α_1 - β_2 -микроглобулинов и цистатина С посредством кубин-мегаиноспредованного эндоцитоза [23].

Традиционно принято считать, что экскреция NGAL с мочой является предиктором прогрессирования ХБП и развития терминальной почечной недостаточности [11, 24, 25]. Также в единичных работах продемонстрирована связь NGAL с морфологическими повреждениями, характеризующими хронические изменения, прежде всего тубулоинтерстициальный склероз и тубулярную атрофию [26, 27].

В одной из наших ранних работ мы подчеркивали выявленную на меньшей группе пациентов связь экскреции NGAL с мочой с выраженностью гломерулосклероза [28]. Данное обстоятельство подтверждено и в настоящем исследовании.

Так, NGAL мочи оказался единственным из исследованных нами маркеров, обладающим диагностической значимостью в отношении ранних признаков гломерулосклероза при пороговом значении 1445,4 нг/сут, а нарастание его концентрации в моче более 4897,8 нг/сут свидетельствовало о продвинутой степени атрофии эпителия канальцев. Если принимать во внимание сложную кинетику NGAL, повышение его концентрации в моче может быть обусловлено как нарушением его реабсорбции, так и непосредственным увеличением продукции в дистальном отделе нефрона. Полученные нами данные об ассоциации гломерулосклероза, атрофии канальцевого эпителия и экскреции NGAL с мочой позволяют предполагать, что нарушение реабсорбции NGAL в эпителиоцитах проксимальных канальцев, обусловленное ишемией данного отдела нефрона из-за прогрессирующего гломерулосклероза, играет ключевую роль в увеличении экскреции данного пептида с мочой. В пользу данного обстоятельства говорят также и результаты экспериментальных работ, свидетельствующие о снижении продукции мРНК NGAL в почках по мере формирования фиброза тубулоинтерстиция и атрофии эпителиоцитов [29].

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют говорить о том, что комплексная оценка наличия склеротических и атрофических изменений в почечной паренхиме, в том числе при динамическом наблюдении пациента с первичной гломерулярной патологией, может проводиться с использованием как набора традиционных (СКФ, уровень суточной протеинурии), так и экскреции специфических биомаркеров (α_1 - β_2 -микроглобулины, цистатин С, NGAL) с целью осуществления всестороннего персонализированного подхода, а также оценки прогноза течения нефропатии. Кроме того, оценка панели различных маркеров может быть использована и в тех клинических ситуациях, когда проведение нефробиопсии затруднено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БМИ – болезнь минимальных изменений
МН – мембранозная нефропатия
НС – нефротический синдром
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП – хроническая болезнь почек
IgA – иммуноглобулин А
NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):404-15. DOI:10.1053/j.ajkd.2018.10.011
- Glasscock RJ. Con: Kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):528-31. DOI:10.1093/ndt/gfv044
- Tan M, Li W, Zou G, et al. Clinicopathological features and outcomes of IgA nephropathy with hematuria and/or minimal proteinuria. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(2):200-6. DOI:10.1159/000368495
- Ren H, Shen P, Li X, et al. Treatment and prognosis of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol.* 2013;181:109-18. DOI:10.1159/000348468
- Mischak H, Delles C, Vlahou A, Vanholder R. Proteomic biomarkers in kidney disease: issues in development and implementation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(4):221-32. DOI:10.1038/nrneph.2014.247
- Siwy J, Zürbig P, Argiles A, et al. Noninvasive diagnosis of chronic kidney diseases using urinary proteome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(12):2079-89. DOI:10.1093/ndt/gfw337
- Good DM, Zürbig P, Argiles A, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics.* 2010;9(11):2424-37. DOI:10.1074/mcp.M110.001917
- Gold L, Ayers D, Bertino J, et al. Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PLoS One.* 2010;5(12):e15004. DOI:10.1371/journal.pone.0015004
- Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., и др. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях. *Терапевтический архив.* 2013;85(6):10-6 [Proletov IYu, Saganova ES, Galkina OV, et al. Diagnostic value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in primary glomerulopathies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(6):10-6 (in Russian)].

10. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int*. 2011;80(8):806-21. DOI:10.1038/ki.2011.198
11. Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):337-44. DOI:10.2215/CJN.03530708
12. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г., и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология*. 2015;19(2):49-54 [Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG, et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nephrology*. 2015;19(2):49-54 (in Russian)].
13. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JFM. Low-molecular-weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2846-53. DOI:10.2215/CJN.04020411
14. Peters HPE, van den Brand JA, Wetzels JFM. Urinary excretion of low-molecular-weight proteins as prognostic markers in IgA nephropathy. *Neth J Med*. 2009;67(2):54-61
15. Kee YK, Yoon C-Y, Kim SJ, et al. Determination of the optimal target level of proteinuria in the management of patients with glomerular diseases by using different definitions of proteinuria. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8154. DOI:10.1097/MD.00000000000008154
16. Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных с подагрой. *Нефрология*. 2018;22(1):75-82 [Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Govorin AV, Mishko MY. Cystatin c in the diagnosis of pre-clinical kidney injury in patients with gout. *Nephrology*. 2018;22(1):75-82 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-1-75-82
17. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., и др. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы). *Нефрология*. 2018;22(4):50-6 [Eremeeva AV, Dlin VV, Korsunsky AA, et al. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review). *Nephrology*. 2018;22(4):50-6 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56
18. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3177-83. DOI:10.1681/ASN.2007050526
19. Bazzi C, Rizza V, Casellato D, et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness. *BMC Nephrol*. 2014;15:74. DOI:10.1186/1471-2369-15-74
20. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(2):240-8. DOI: 10.1053/ajkd.2001.26080
21. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):169-74. DOI:10.1681/ASN.2004040287
22. Shin JR, Kim SM, Yoo JS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin as a prognostic marker in immunoglobulin A nephropathy. *Korean J Intern Med*. 2014;29(3):334-40. DOI:10.3904/kjim.2014.29.3.334
23. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int*. 2016;89(1):58-67. DOI:10.1016/j.kint.2015.11.007
24. Patel ML, Sachan R, Verma A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2016;26(2):125-30. DOI:10.4103/0971-4065.157799
25. Patel ML, Sachan R, Misra R, et al. Prognostic significance of urinary NGAL in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015;8:139-44. DOI:10.2147/IJNRD.S87423
26. Nickolas TL, Forster CS, Sise ME, et al. NGAL (Lcn2) monomer is associated with tubulointerstitial damage in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82(6):718-22. DOI:10.1038/ki.2012.195
27. Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol*. 2007;123(2):227-34. DOI:10.1016/j.clim.2007.01.010
28. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Нефрология*. 2013;17(1):60-9 [Proletov Y, Saganova ES, Galkina OV, et al. The role of several biomarkers in estimation of kidney injury in patients with primary glomerulopathies. *Nephrology*. 2013;17(1):60-9 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2013-17-1-60-69
29. Rhee H, Shin N, Shin MJ, et al. High serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are independent predictors of renal progression in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Korean J Intern Med*. 2015;30(3):354-61. DOI:10.3904/kjim.2015.30.3.354

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2020



OMNIDOCTOR.RU