

Уромодулин сыворотки как ранний биомаркер атрофии канальцев и интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями

А.В. СМІРНОВ, М. ХАСУН, И.Г. КАЮКОВ, О.В. ГАЛКИНА, В.Г. СИПОВСКИЙ, М.М. ПАРАСТАЕВА, Е.О. БОГДАНОВА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить значимость концентрации уромодулина (белка Тамма–Хорсфалла – ТХБ) в сыворотке крови как биомаркера тубулярной атрофии (ТА) и интерстициального фиброза (ИФ) почек у пациентов с гломерулопатиями.

Материалы и методы. Обследовано 84 человека с гломерулопатиями и 11 практически здоровых лиц (контроль). У всех измерены концентрации уромодулина в сыворотке крови (Sumo) и моче (Uumo), установлены показатели почечной экскреции этого белка, величины расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и проведена полуколичественная оценка нефробиоптата.

Результаты и обсуждение. Sumo снижалась при минимальной выраженности ТА или ИФ, когда величины рСКФ еще остаются нормальными. Вариации таких показателей экскреции ТХБ, как Uumo, суточная экскреция и отношение уромодулин мочи / креатинин мочи, в зависимости от степени атрофии или фиброза аналогичного тренда не проявлялись.

Заключение. Sumo перспективна в качестве раннего биомаркера фиброзно-атрофических повреждений почек. Параметры реальной экскреции ТХБ таким свойством, скорее всего, не обладают. Причиной запаздывания снижения Uumo при прогрессировании хронической болезни почек по сравнению с уменьшением Sumo, по-видимому, является необходимость поддерживать при-емлемую Uumo для противодействия инфицированию мочевыводящих путей и камнеобразованию.

Ключевые слова: уромодулин, белок Тамма–Хорсфалла, концентрация, сыворотка крови, моча, гломерулопатии.

Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies

A.V. SMIRNOV, M. KHASUN, I.G. KAYUKOV, O.V. GALKINA, V.G. SIPOVSKI, M.M. PARASTAEVA, E.O. BOGDANOVA

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Aim. To assess the significance of the serum uromodulin (Tamm–Horsfall protein – THP) concentration (Sumo) as an early biomarker of tubular atrophy (TA) and interstitial renal fibrosis (IF) in patients with glomerulopathies.

Materials and methods. 84 patients with glomerulopathy and 11 practically healthy persons (control) were examined. Uromodulin concentrations in serum and urine (Uumo) were measured, renal excretion of this protein and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) were established. A semi-quantitative assessment of nephrobiopates was performed.

Results and discussion. Sumo decreases with a minimum expression of tubular atrophy (TA) or interstitial fibrosis (IF), when the values of eGFR still remain normal. Variations of such excretory parameters of THP as Uumo, daily excretion, and ratio: urinary uromodulin / urinary creatinine, did not manifest a similar trend.

Conclusion. Sumo is promising as an early biomarker of fibrotic and atrophic renal damage. The parameters of renal excretion of THP do not seem to have this property. The reason for the delay in the decline of Uumo in the progression of CKD as compared to the decrease in Sumo seems to be the need to maintain a sufficient Uumo to counteract urinary tract infection and stone formation.

Key words: uromodulin, Tamm–Horsfall protein, serum, concentration, kidney diseases.

БМИ – болезнь минимальных изменений
ДПСК – доля полностью склерозированных клубочков
ИФ – интерстициальный фиброз
МН – мембранозная нефропатия
МПГН – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКВ – системная красная волчанка
ТА – тубулярная атрофия

ТХБ – белок Тамма–Хорсфалла
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦисС – цистатин С
IgA – иммуноглобулин А
Sumo – концентрация уромодулина в сыворотке крови
Ucr – концентрация креатинина в моче
Uumo – концентрация уромодулина в моче

Уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла; Umo; ТХБ) – специфический почечный протеин, синтезирующийся исключительно в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле и начального отдела дистального извитого канальца. ТХБ секретируется преимущественно в просвет канальца и далее попадает в мочу. Меньшая часть уромодулина секретируется через базолатеральную мембрану в почечный интерстиций и, в конечном итоге, поступает в системный кровоток [1–4].

ТХБ приписывают много важных физиологических свойств: противодействие камнеобразованию, развитию ин-

фекций мочевыводящих путей, участие в регуляции тубулярного транспорта натрия, воды, двухвалентных катионов, уровня артериального давления и реализации иммунного ответа в интерстиции почек. Уромодулин, по-видимому, может оказывать как нефропротекторное, так и повреждающее действие на почки («парадоксы уромодулина» по Т.М. El-Achkar и X.R. Wu [4]). Например, при изменении своих физико-химических свойств он может стать промоутером кристаллизации мочи, а при поступлении в интерстиций – провоцировать или усиливать воспалительную реакцию, усугубляя тубулоинтерстициальные повреждения и фиброз [3–6].

Таблица 1. Характеристики продукции/эксcreции уро модулина, использованные в работе

| Наименование | Аббревиатура | Размерность | Примечание |
|--|--------------|-------------|--|
| Концентрация уро модулина в сыворотке крови | Sumo | нг/мл | – |
| Концентрация уро модулина в моче | Uumo | мг/л | – |
| Отношение: концентрация уро модулина в моче / концентрация креатинина в моче | Uumo/Ucr | мг/г | В определенной мере характеризует абсолютную эксcreцию уро модулина |
| Концентрационный индекс уро модулина | Uumo/Sumo | – | Отношение: концентрация уро модулина в моче / концентрация уро модулина в сыворотке крови |
| Эксcreтируемая фракция (фракционная эксcreция) уро модулина | EFumo | % | Рассчитана по отношению к клиренсу креатинина |
| Суточная эксcreция уро модулина | Uumo24 | мг/сут | – |
| «Уро модулиновый индекс» | Uumo/pСКФ | мг/мл | Эксcreция уро модулина в пересчете на 1 мл клубочкового фильтрата. По отношению к величине pСКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI |

Результаты ряда [7, 8], хотя и не всех [9, 10], работ свидетельствуют о том, что концентрация уро модулина в моче (Uumo) и эксcreция ТХБ позитивно, хотя и сравнительно слабо, связаны с уровнем СКФ. Напротив, в одном исследовании показано, что высокий уровень Uumo является предиктором развития хронической болезни почек (ХБП) [11].

В последние годы возрос интерес к концентрации уро модулина в сыворотке крови, которая, как оказалось тесно прямо коррелирует с величиной расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ). Кроме того, оказалось, что величина сывороточной концентрации ТХБ может являться более ранним и чувствительным маркером хронической почечной дисфункции, чем некоторые другие общепризнанные показатели (например, цистатин С – ЦисС) [12–15].

Тем не менее многие стороны проблемы использования сывороточного ТХБ как индекса состояния почек остаются нерешенными. Например, крайне мало изучена связь между концентрацией уро модулина в сыворотке крови и выраженностью морфологических повреждений паренхимы почек у пациентов с заболеваниями почек. В связи с этим мы и провели настоящее исследование.

Материалы и методы

Работа основана на обследовании 84 человек (41 мужчина, 43 женщины), возраст – 17–78 лет. По диагнозам участники исследования распределены следующим образом: группа первичных и вторичных гломерулопатий: IgA-нефропатия (IgA, $n=18$), мембрано-пролиферативный гломеруло-нефрит (МППГН, $n=12$), фокально-сегментарный гломеруло-склероз (ФСГС, $n=19$), болезнь минимальных изменений

(БМИ, $n=14$), мембранозная нефропатия (МН, $n=12$), системная красная волчанка (СКВ, $n=6$) и системные васкулиты ($n=3$) с поражением почек. Контрольную группу здоровые лица (контроль, $n=11$). Все пациенты проходили стационарное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование согласно внутренним стандартам для пациентов с заболеваниями почек ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Рутинные клинико-биохимические параметры (концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови и моче, концентрация белка в моче и др.) устанавливались с помощью современных лабораторных анализаторов, строго согласно существующим инструкциям.

Концентрации ТХБ в сыворотке крови (Sumo) и моче, собранной за сутки (Uumo), измерялись иммуноферментным способом с использованием наборов Human Uromodulin ELISA (BioVendor, Брно, Словакия). Все операции проводились в соответствии с действующими наставлениями к наборам. В конечном итоге, на основе выполненных измерений, получены характеристики метаболизма ТХБ, представленные в табл. 1.

Содержание ЦисС в сыворотке крови определяли методом иммунотурбидиметрии (наборы фирмы Alfresa Pharma Corporation, Япония) на приборе Furuno CA-90 (Furuno Electric Co., Ltd., Япония) согласно действующим инструкциям.

Величина СКФ рассчитывалась по формуле СКD-EPI с помощью официальных интернет-калькуляторов на основе концентраций сывороточного креатинина (pСКФ), ЦисС (pСКФсус) и комбинации концентраций креатинина и ЦисС (pСКФср/сус) в сыворотке крови [16]. Кроме того, выполнялось определение величины почечного клиренса эндогенного креатинина (проба Тареева–Реберга; Ccr). Во внимание принимались значения величин СКФ, приведенные к стандартной площади поверхности тела 1,73 м².

Морфологическое исследование ткани почки включало анализ изменений на светооптическом уровне (семь стандартных окрасок). В нефробиоптатах устанавливалось об-

Сведения об авторах:

Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., проф., директор НИИ нефрологии

Хасун Мохамед – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней
Галкина Ольга Владимировна – к.б.н., зав. лаб. биохимического гомеостаза НИИ нефрологии

Сиповский Василий Георгиевич – к.м.н., зав. лаб. морфологии и иммунологии НИИ нефрологии

Парастаева Марина Магрезовна – к.б.н., с.н.с. НИИ нефрологии

Богданова Евдокия Олеговна – м.н.с. НИИ нефрологии

Контактная информация:

Каюков Иван Глебович – д.м.н., проф., зав. лаб. клинической физиологии почек НИИ нефрологии; тел.: +7(981)815-39-49; e-mail: kvaka55@mail.ru; ORCID 0000-0003-0793-5629

Таблица 2. Взаимосвязи между рСКФ и Sumo

| Коррелируемые показатели | RS | p |
|--------------------------|-------|--------|
| рСКФ – Sumo | 0,588 | 0,0000 |
| Ccr – Sumo | 0,512 | 0,0000 |
| рСКФcys – Sumo | 0,424 | 0,0002 |
| рСКФccr/cys – Sumo | 0,518 | 0,0000 |

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена между рСКФ, Sumo, показателями почечного транспорта этого белка и характеристиками повреждений почек у пациентов с гломерулопатиями (n=81)

| Показатели | ДПСК | ТА | ИФ |
|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| рСКФ | -0,59 <i>p</i> <0,00001 | -0,61 <i>p</i> <0,00001 | -0,68 <i>p</i> <0,00001 |
| Sumo | -0,27 <i>p</i> =0,016 | -0,42 <i>p</i> <0,0001 | -0,45 <i>p</i> <0,0001 |
| Uumo | -0,16 <i>p</i> =0,147 | -0,32 <i>p</i> =0,003 | -0,32 <i>p</i> =0,004 |
| Uumo/Ucr | -0,17 <i>p</i> =0,132 | -0,21 <i>p</i> =0,058 | -0,23 <i>p</i> =0,038 |
| Uumo/Sumo | 0,07 <i>p</i> =0,559 | 0,00 <i>p</i> =0,970 | 0,03 <i>p</i> =0,823 |
| FEumo | 0,26 <i>p</i> =0,018 | 0,34 <i>p</i> =0,002 | 0,37 <i>p</i> <0,001 |
| Uumo24 | -0,13 <i>p</i> =0,243 | -0,24 <i>p</i> =0,032 | -0,27 <i>p</i> =0,014 |
| Uumo/рСКФ | 0,00 <i>p</i> =0,980 | 0,09 <i>p</i> =0,443 | 0,08 <i>p</i> =0,485 |

Примечание. Значимые корреляции выделены жирным шрифтом.

шее число клубочков, рассчитывалась доля (%) полностью склерозированных клубочков (ДПСК). Тяжесть выраженности тубулярной атрофии (ТА) и очагового интерстициального фиброза (ИФ) оценивалась полуколичественно в баллах от 0 (отсутствие изменений) до 3 (значительная выраженность изменений) по системе, разработанной в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Полностью пригодными для детального морфологического анализа оказались 82 биоптата из 84.

Статистический анализ полученных первичных данных выполнялся с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 20. Предварительная оценка первичных данных показала, что статистическое распределение подавляющего большинства изученных параметров не соответствует нормальному. Поэтому для статистического анализа применялись непараметрические методы: критерии Манна–Уитни, непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Применялся также малочувствительный к характеру статистического распределения независимых переменных метод – ROC-анализ. В необходимых случаях проводилось сравнение значимости коэффициентов корреляции с помощью z-преобразования Фишера и вводились поправки на множественность сравнений с использованием False Discovery Rate (FDR) теста [17]. Как и во многих других медико-биологических исследованиях, уровень статистической значимости *p* составлял <0,05.

Результаты

У обследованных пациентов с гломерулопатиями имела место прямая высоко статистически значимая связь между оценками СКФ и Sumo (табл. 2).

Наибольшие значения коэффициента ранговой корреляции Спирмена свойственны рСКФ, оцененной по формуле СКД-ЕРІ на основе креатинина. Наименьшие значения

коэффициента Спирмена отмечались между рСКФ, вычисленной на основе сывороточной концентрации ЦисС, и величиной Sumo (RS=0,424; см. табл. 2). При этом оно значимо не отличалось от величины коэффициента корреляции для рСКФ на основе креатинина (*p*=0,172). Очевидно, что значения других коэффициентов корреляции, представленных в табл. 2, еще более близки и различия между ними не могут иметь должной статистической значимости.

Таким образом, оказалось, что теснота связи между расчетной СКФ, вычисленной по формуле СКД-ЕРІ на основе сывороточного креатинина, и концентрацией уромодулина в сыворотке крови, по крайней мере, не меньше, чем сила связи между другими изученными оценками скорости гломерулярной фильтрации и Sumo. В силу данного обстоятельства для дальнейшего анализа нами использована именно величина рСКФ (СКД-ЕРІ) на основе креатинина.

Было установлено, что между рСКФ и показателями почечного транспорта ТХБ, в расчете которых непосредственно не участвуют значения СКФ, имеются статистически значимые связи. В частности, рСКФ прямо коррелировала с Uumo (RS=0,253; *p*=0,0219) и Uumo24 (RS=0,245; *p*=0,0268). Однако значения этих коэффициентов корреляции оказались статистически существенно более низкими (*p*=0,0093 и *p*=0,008, соответственно), чем величина коэффициента Спирмена между рСКФ и Sumo (см. табл. 2).

Величина рСКФ высоко значимо обратно связана с ДПСК, ТА и ИФ (табл. 3). Характер ассоциаций Sumo с теми же морфологическими параметрами аналогичный (см. табл. 3), хотя теснота связи в данном случае оказалась несколько меньше. При этом величина коэффициента Спирмена между рСКФ и ДПСК была значимо больше, чем между Sumo и ДПСК (*p*=0,017). Таким же образом ситуация складывалась в отношении корреляций между рСКФ – ИФ и Sumo – ИФ (*p*=0,033). Доказать наличие статистической значимости различий в величинах коэффици-

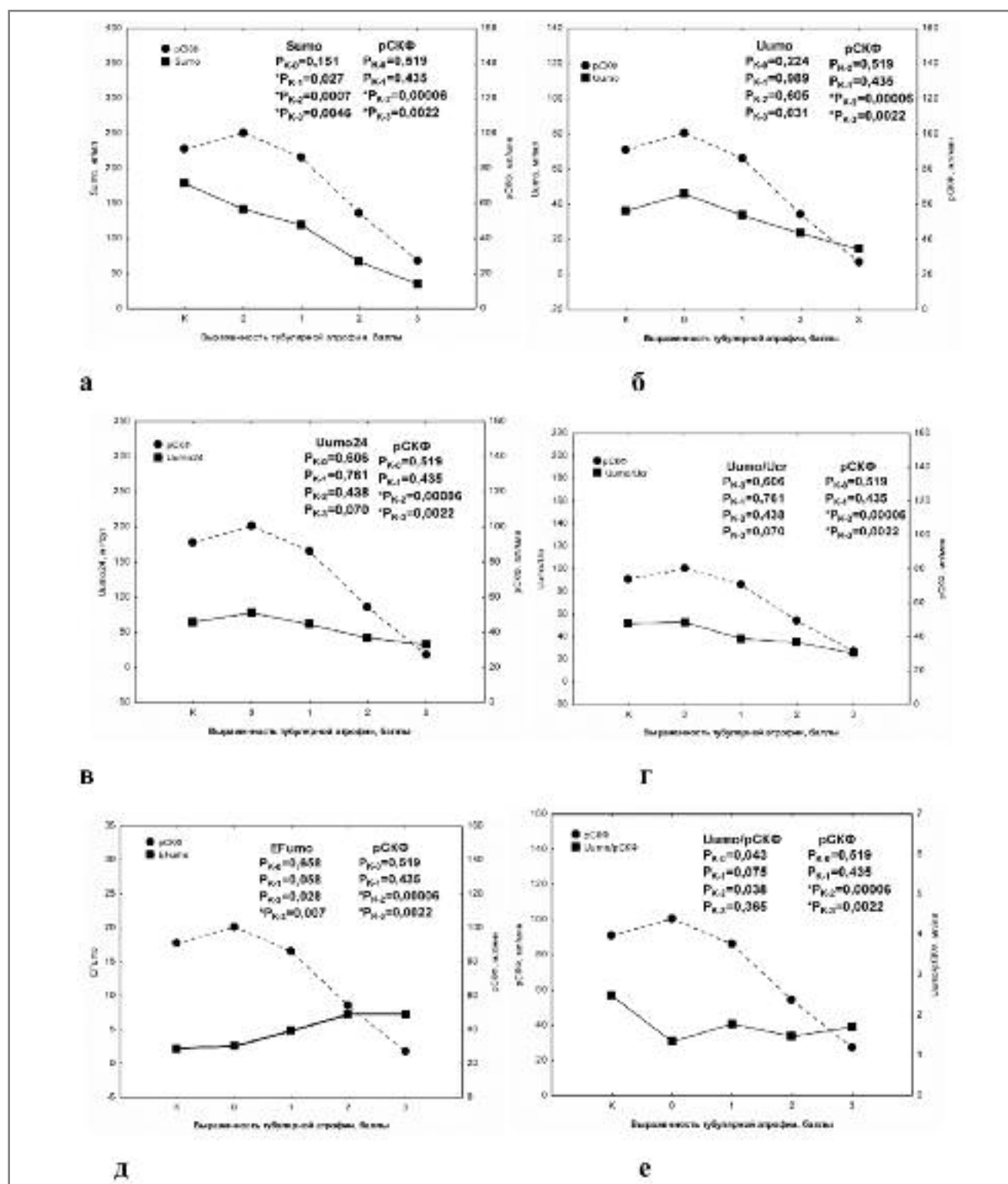


Рис. 1. Уровни рСКФ, концентрации ТХБ в сыворотке крови, параметры почечного транспорта уромодулина (медианы) в зависимости от выраженности тубулярной атрофии у пациентов с гломерулопатиями.

К – контроль (здоровые лица), 0 – больные гломерулопатиями с отсутствием ТА; 1, 2, 3 – больные гломерулопатиями с незначительной, умеренной и выраженной степенью ТА соответственно. Критерий Манна–Уитни. * – статистическая значимость подтверждена поправкой на множественность сравнений по FDR-методу

ента Спирмена в отношении связей рСКФ – ТА и Sumo – ТА не удалось ($p=0,107$).

Ассоциации Uumo с морфологическими параметрами оказались менее тесными, чем связи Sumo с теми же показателями (см. табл. 3). При этом значимой корреляции

между Uumo и ДПСК вообще не обнаружено (см. табл. 3). Однако величины коэффициентов корреляции Sumo – ТА и Sumo – ИФ существенно не превышали значения коэффициентов Uumo – ТА и Uumo – ИФ ($p=0,470$ и $p=0,341$, соответственно).

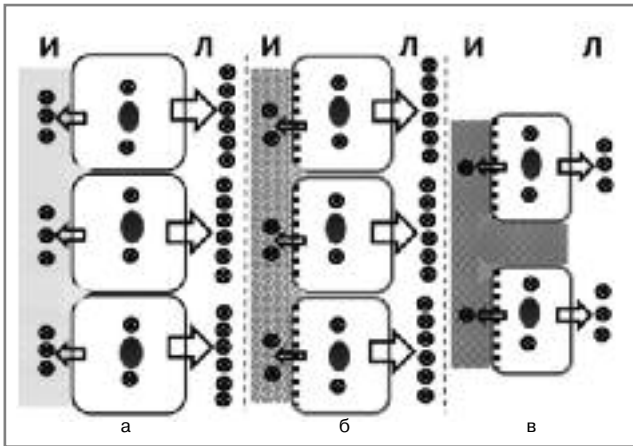


Рис. 2. Изменения почечной кинетики уромодулина при прогрессировании хронической патологии почек и нарастании выраженной тубулярной атрофии и интерстициального фиброза (объяснения в тексте).

И – интерстиций, Л – «люмен»

Ассоциации EF_{Umo} с признаками повреждений паренхимы почек имели примерно тот же характер и ту же силу, что и корреляции в отношении $Sumo$, но противоположную направленность (см. табл. 3). В свою очередь, связи $U_{\text{mo}24}$ с морфологическими параметрами практически воспроизводили картину, характерную для U_{mo} (см. табл. 3).

Оказалось, что у больных гломерулопатиями, даже при отсутствии ТА, по сравнению с контролем наблюдается тенденция к уменьшению $Sumo$ (рис. 1, а), которая, однако, не достигает заданного уровня статистической значимости, тогда как величины $rСКФ$ практически не изменяются. При выявлении уже незначительных признаков атрофии канальцев $Sumo$ становится значимо ниже, чем у здоровых людей (см. рис. 1, а). СКФ у этих же пациентов по-прежнему существенно не отличается от наблюдаемой в контрольной группе (см. рис. 1, а). При дальнейших степенях атрофии и $Sumo$, и $rСКФ$ совместно уменьшаются (см. рис. 1, а).

Ассоциации таких показателей экскреции ТХБ, как U_{mo} , $U_{\text{mo}24}$ или $U_{\text{mo}}/U_{\text{scr}}$, аналогичных взаимосвязей с выраженностью атрофии канальцев не проявляли. При этом концентрация ТХБ в моче становилась значимо ниже, чем в контроле, только у больных с 3-й степенью тубулярной атрофии (рис. 1, б–г).

Величина EF_{Umo} имела тенденцию, к нарастанию по сравнению с контролем начиная с 1-й степени ТА, которая достигала статистической значимости, подтвержденной поправкой на множественность сравнений, при максимальной выраженности атрофии канальцев (см. рис. 1, д).

Изменения уромодулинового индекса ($U_{\text{mo}}/rСКФ$) в зависимости от тяжести ТА были незакономерными. В ряде случаев они формально достигали статистической значимости, которая, однако, не подтверждалась при введении поправки на множественность сравнений (см. рис. 1, е).

Ассоциации $Sumo$ с выраженностью фиброза почечного интерстиция практически повторяли картину, выявленную для ТА.

При применении ROC-анализа для сравнения площадей под кривыми (Area Under Curve – AUC) для $Sumo$ и $rСКФ$ оказалось, что у пациентов с гломерулопатиями, даже при отсутствии признаков тубулярной атрофии, величина AUC для концентрации ТХБ в сыворотке крови составляет $0,656 \pm 0,101$ (средняя \pm стандартная ошибка), а для $rСКФ$ –

только $0,429 \pm 0,099$. Напомним, что, согласно некоторым подходам к оценке результатов ROC-анализа, величина AUC на уровне 0,6–0,7 соответствует среднему качеству модели, а сам показатель AUC наиболее приемлем для сравнения нескольких моделей [18]. Однако ни $Sumo$, ни, тем более, $rСКФ$ в данном случае не позволяли надежно дифференцировать здоровых людей и пациентов с отсутствием явных признаков тубулярной атрофии ($p=0,146$ и $p=0,508$, соответственно).

Еще более впечатляющими оказались сравнения результатов ROC-анализа в отношении $rСКФ$ и $Sumo$ в контрольной группе и у больных с незначительной степенью атрофических изменений канальцев. Здесь значение AUC для $Sumo$ достигло $0,725 \pm 0,090$ ($p=0,027$, хорошее качество модели), а для $rСКФ$ – только $0,580 \pm 0,083$ ($p=0,428$), что близко к «бесполезному классификатору» [18].

Что касается здоровых лиц и пациентов с умеренной и выраженной степенью ТА (больные с умеренной и выраженной ТА здесь объединены из-за небольшого числа последних), то на основе и $rСКФ$, и $Sumo$ их можно разграничивать со степенью уверенности (AUC – $0,920 \pm 0,055$; $p < 0,0001$ и AUC – $0,873 \pm 0,059$; $p < 0,0001$, соответственно), близкой к «идеальной» модели [18].

Аналогичный анализ в отношении ИФ дал почти идентичные результаты.

Обсуждение

Результаты наших исследований четко указывают на то, что концентрация ТХБ в сыворотке крови пациентов с ХБП значимо прямо связана с различными оценками СКФ. Эти данные полностью согласуются с результатами большинства последних исследований, выполненных на современном методическом уровне [12–15] и включивших большое число наблюдений (от 165 [15] до 426 [14]) и с результатами нашего пилотного исследования [19]. Только в одной сравнительно недавней работе не найдено отчетливой ассоциации между $rСКФ$ и концентрацией уромодулина в сыворотке крови [7].

Также результаты наших исследований показали, что между $rСКФ$ и U_{mo} или $U_{\text{mo}24}$ значения коэффициентов корреляции статистически существенно ниже, чем величина коэффициента Спирмена между $rСКФ$ и $Sumo$.

Данные литературы по этому вопросу ограничены и противоречивы, но они скорее согласуются с тем, что связь между экскрецией уромодулина и СКФ если и существует, то выражена она значительно меньше, чем корреляция между $rСКФ$ и $Sumo$ [7–10].

Мы обнаружили, что величина СКФ у пациентов с гломерулопатиями примерно с одной силой связана как с клубочковыми (ДПСК), так и с тубулоинтерстициальными поражениями (ТА или ИФ – см. табл. 3). Стоит иметь в виду, что наличие тесных связей оценок СКФ с выраженностью тубулоинтерстициальных изменений (подчас более тесных, чем связи между СКФ и повреждениями гломерул) – факт давно и хорошо установленный [20, 21].

Результаты ряда исследований, несмотря на некоторые расхождения, свидетельствуют о том, что концентрация уромодулина в сыворотке крови может уменьшаться уже на ранних стадиях ХБП, когда $rСКФ$ еще нормальна или незначительно снижена [12–15]. При этом полученные нами данные однозначно указывают на то, что уровень уромодулина в сыворотке крови может быть маркером наличия незначительно выраженной ТА и ИФ. Они в определенной степени согласуются с результатами морфологических ультраструктурных исследований J.E. Scherberich и соавт.

[15], которые позволили предположить, что «Sumo является ранним индикатором, характеризующим функциональную целостность и жизнеспособность толстого восходящего отдела петли Генле». Поэтому клиническая значимость сывороточной концентрации ТХБ как диагностического теста для выявления начальных повреждений паренхимы почек (в том числе атрофически-фибротических) должна заслуживать самого пристального внимания.

Интересно, что показатели мочевого экскреции уромодулина в таком ключе, по-видимому, рассматриваться не могут, поскольку они если и начинают снижаться, то только при выраженной атрофии и фиброзе, когда отчетливо реагирует и величина рСКФ (см. рис. 1).

Исходя из результатов собственных исследований и представлений о двунаправленной (люменальной и базолатеральной) секреции уромодулина в толстом восходящем отделе петли Генле, J.E. Scherberich и соавт. [15] предложили схематическую модель, описывающую механизм снижения Sumo по мере нарастания тяжести хронического повреждения почек. Мы считаем, что она не учитывает важный факт – запаздывание снижения экскреции уромодулина с мочой по сравнению со снижением его концентрации в сыворотке крови при прогрессировании ХБП, которое четко установлено в настоящем исследовании. Наши результаты дали основание дополнить и несколько уточнить представления об изменении почечного транспорта ТХБ при нарастании проявлений хронической структурно-функциональной дезинтеграции почек (рис. 2).

В здоровой почке (рис. 2, а) в клетках толстого восходящего отдела петли Генле происходит биосинтез уромодулина (черные кружки), большая часть которого секретруется в просвет канальца (Л – «люмен» на рис. 2) и далее выделяется с мочой. Меньшее количество ТХБ попадает в интерстиций (И – на рис. 2) и затем по перитубулярным капиллярам поступает в системный кровоток (см. рис. 2, а).

При прогрессировании хронической патологии почек, развитии начальных проявлений тубулярной атрофии и интерстициального фиброза базолатеральная секреция ТХБ существенно снижается (рис. 2, б), что, в конечном итоге, вызывает уменьшение Sumo. Выделение этого гликопротеина в просвет канальца и, соответственно, его экскреция с мочой еще значительно не страдают (см. рис. 2, б).

На поздних этапах ХБП развиваются выраженные ТА и ИФ, уменьшается число клеток толстого восходящего отдела петли Генле вследствие сокращения массы действующих нефронов (рис. 2, в). В такой ситуации базолатеральный транспорт уромодулина и его сывороточная концентрация снижаются еще больше (см. рис. 2, в). Секреция ТХБ в просвет канальца и дальнейшее поступление в мочу

также начинают уменьшаться, хотя бы за счет гибели части клеток-продуцентов (см. рис. 2, в). При этом пока не известно, как ведет себя биосинтез уромодулина в отдельной клетке. Логично предположить, что в поврежденной клетке продукция этого белка должна снижаться. Однако нельзя отвести и противоположное предположение о том, что в оставшейся клеточной популяции толстого восходящего отдела петли Генле биосинтез ТХБ компенсаторно возрастает, хотя такое возрастание оказывается недостаточным для того, чтобы «перекрыть» уменьшение продукции, вызванное редукцией массы функционирующих нефронов. Для решения данного вопроса нужны дополнительные исследования.

Мы полагаем, что более медленное снижение экскреции уромодулина по сравнению с уменьшением его сывороточной концентрации при прогрессировании ХБП имеет существенный биологический смысл. Хорошо известно, что, помимо прочего, ТХБ выступает в роли важного нефропротектора. Уромодулин противодействует развитию инфекций мочевых путей, вызывая слипание и деструкцию бактериальных фимбрий типов 1 и S [22–24]. Кроме того, ТХБ в моче препятствует камнеобразованию [25]. В связи с этим организм, по-видимому, должен стремиться поддерживать концентрацию уромодулина в моче на приемлемом уровне при снижении функции почек. В противном случае у пациентов с ХБП с наличием даже незначительной или умеренной почечной дисфункции можно ожидать драматического нарастания частоты инфекций мочевых путей или конкрементов, чего обычно не наблюдается в реальности.

Заключение

Таким образом, концентрация уромодулина в сыворотке крови начинает снижаться при минимальной выраженности ТА или интерстициального почечного фиброза, когда величины рСКФ еще остаются нормальными. Поэтому Sumo перспективна в качестве раннего биомаркера фиброзно-атрофических повреждений почек. Параметры ренальной экскреции ТХБ таким свойством, по-видимому, не обладают. Причиной запаздывания снижения мочевого экскреции уромодулина при прогрессировании ХБП по сравнению с уменьшением сывороточной концентрации этого белка, вероятно, является необходимость поддерживать достаточно высокую концентрацию ТХБ в моче для противодействия инфицированию мочевыводящих путей и камнеобразованию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80:338-47. doi: 10.1038/ki.2011.134
- Mount DB. Thick ascending limb of the loop of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1974-86. doi: 10.2215/CJN.04480413
- Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(5):393-8. doi: 10.1159/000320681
- El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am J Kidney Dis.* 2012;59:452-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054
- Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология.* 2010;14(1):29-49 [Zverev YaF, Zharikov AYu, Bryuhanov VM, Lampatov VV. Modulators of oxalate nephrolithiasis. Crystallization Inhibitors. *Nefrologiya.* 2010;14(1):29-49 (In Russ.)].
- Youhanna S, Weber J, Beaujean V, et al. Determination of uromodulin in human urine: influence of storage and processing. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:136-45. doi: 10.1093/ndt/gft345
- Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1896-903. doi: 10.1093/ndt/gfp748

8. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int.* 2015;88:1126–34. doi: 10.1038/ki.2015.192
9. Shlipak MG, Li Y, Fox C, et al. Uromodulin concentrations are not associated with incident CKD among persons with coronary artery disease. *BMC Nephrol.* 2011;12:2. doi: 10.1186/1471-2369-12-2
10. Zhou J, Chen Y, Liu Y, et al. Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy. *PLoS One.* 2013;8:e71023. doi: 10.1371/journal.pone.0071023
11. Kottgen A, Hwang SJ, Larson MG, et al. Uromodulin levels associate with common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:337-44. doi: 10.1681/ASN.2009070725
12. Risch L, Lhotta K, Meier D, Medina-Escobar P, et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(12):1755-61. doi: 10.1515/cclm-2014-0505
13. Fedak D, Kuźniewski M, Fugiel A, et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Intern Med.* 2016;126(12):995-1004. doi: 10.20452/pamw.3712
14. Steubl D, Block M, Herbst H, et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine.* 2016;95:e3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011
15. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Feb 16. doi: 10.1093/ndt/gfw422
16. National Kidney Foundation. Glomerular Filtration Rate (GFR) Calculators. Доступно по ссылке: <https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr> (Ссылка активна на 27.11.2017).
17. Рубанович А.В. Статистика множественных сравнений в ассоциативных исследованиях полиморфизма ДНК: Кошмар Бонферрони [Rubanovich AV. Statistics of multiple comparisons in associative studies of DNA polymorphism: The Nightmare of Bonferroni (In Russ.)]. Доступно по ссылке: <http://www.myshared.ru/slide/45790/> (Ссылка активна на 27.11.2017).
18. Паклин Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат. Доступно по ссылке: <https://basegroup.ru/community/articles/logistic> (Ссылка активна на 27.11.2017) [Paklin N. Logistic regression and ROC analysis – mathematical apparatus (In Russ.)]. Available from: <https://basegroup.ru/community/articles/logistic>.
19. 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, Hasun M, Kayukov IG, et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nefrologiya.* 2015;19(2):49-54 (In Russ.)].
20. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract.* 1990;186(1):135-44. doi: 10.1016/S0344-0338(11)81021-6
21. Mackensen-Haen S, Bohle A, Christensen J, et al. The consequences for renal function of widening of the interstitium and changes in the tubular epithelium of the renal cortex and outer medulla in various renal diseases. *Clin Nephrol.* 1992;37(2):70-7.
22. Pak J, Pu X, Zhang ZT, et al. Tamm–Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevent *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem.* 2001;276:9924-30. doi: 10.1074/jbc.M008610200
23. Raffi HS, Bates JM Jr, Laszik Z, et al. Tamm–Horsfall protein protects against urinary tract infection by *Proteus mirabilis*. *J Urol.* 2009;181:2332-8. doi: 10.1016/j.juro.2009.01.014
24. Serafini-Cessa F, Monti A, Cavallone D. N-glycans carried by Tamm–Horsfall glycoprotein have a crucial role in the defense against urinary tract diseases. *Glycoconjugate J.* 2005;22:383-94.
25. Mo L, Huang HY, Zhu XH, et al. Tamm–Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int.* 2004;66:1159-66. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x

Поступила 09.01.2018