

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-128-135

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-128-135>

О.Л. Морозова, В.В. Ростовская, Л.Д. Мальцева, Н.С. Морозова, А.В. Бадаева,
В.Д. Макарова, Н.Г. Сейланова

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК С ПОЗИЦИЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется быстро прогрессирующей дисфункцией органа, которая нередко заканчивается развитием хронической болезни почек. Существуют трудности в диагностике начальных стадий повреждения почек, которые, как правило, обратимы. Молекулярная диагностика является чувствительным методом, способным обнаружить ранние, не выявляемые обычными методами (оценкой сывороточного креатинина и уровня альбуминов в моче, диуреза) изменения нефронов до снижения фильтрационной функции почки. В обзоре рассмотрены маркеры ключевых этапов развития ОПП: ишемии (молекула повреждения почек 1 (Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)), кластерин (Clusterin)), гипоксии (фактор роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)), фактор, индуцируемый гипоксией (Hypoxia-Inducible Factor (HIF))), воспаления (моноцитарный хемотаксический фактор-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)), интерлейкин 18 (Interleukin-18 (IL18))), повреждения почечных канальцев: проксимальных (бета-2-микроглобулин (Beta-2-Microglobulin (B2M)), Cystatin C, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL))), дистальных (NGAL, Calbindin, Osteopontin). Исследование данных биомаркеров в моче у детей можно рекомендовать для неинвазивного скрининга, диагностики и мониторинга ОПП.

Ключевые слова: повреждение почек, биомаркеры, молекулярная диагностика, дети.

Цит.: О.Л. Морозова, В.В. Ростовская, Л.Д. Мальцева, Н.С. Морозова, А.В. Бадаева, В.Д. Макарова, Н.Г. Сейланова. Диагностика острого повреждения почек с позиций молекулярной медицины. Педиатрия. 2019; 98 (5): 128–135.

O.L. Morozova, V.V. Rostovskaya, L.D. Maltseva, N.S. Morozova, A.V. Badayeva,
V.D. Makarova, N.G. Seylanova

DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY DAMAGE FROM THE PERSPECTIVE OF MOLECULAR MEDICINE

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Acute kidney damage (AKD) is characterized by rapidly progressing organ dysfunction, which often results in development of chronic kidney disease. There are difficulties in diagnosing initial stages of kidney damage, which are usually reversible. Molecular diagnostics is a sensitive method that can detect early nephron changes that are not detectable by conventional methods (by assessing serum creatinine and urinary albumin in urine, diuresis) before renal filtration function decrease. The review examines markers of AKD development key stages: ischemia (Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Clusterin), hypoxia (Vascular Endothelial Growth Factor), Hypoxia

Контактная информация:

Морозова Ольга Леонидовна – д.м.н., проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)
Адрес: Россия, 199991, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: (499) 622-96-47, E-mail: morozova.ol@list.ru
Статья поступила 5.12.18,
принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Morozova Olga Leonidovna – MD., prof. of Pathophysiology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 199991, Moscow,
Trubetskaya str., 8/2
Tel.: (499) 622-96-47, E-mail: morozova.ol@list.ru
Received on Dec. 5, 2018,
submitted for publication on Sep. 20, 2019.

Inducible Factor (HIF)), inflammation (Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), Interleukin 18 (IL18)), kidney tubule damage proximal (Beta-2-Microglobulin (B2M), Cystatin C, Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)), distal (NGAL, Calbindin, Osteopontin). The study of these biomarkers in children's urine can be recommended for non-invasive screening, diagnosis and monitoring of AKD.

Keywords: kidney damage, biomarkers, molecular diagnostics, children.

Quote: O.L. Morozova, V.V. Rostovskaya, L.D. Maltseva, N.S. Morozova, A.V. Badayeva, V.D. Makarova, N.G. Seylanova. Diagnosis of acute kidney damage from the perspective of molecular medicine. *Pediatria*. 2019; 98 (5): 128–135.

Острое повреждение почек (ОПП) возникает у 33,7% находящихся на стационарном лечении детей в результате воздействия ренальных и экстаренальных повреждающих факторов и характеризуется быстро прогрессирующей дисфункцией органа [1], при отсутствии своевременной терапии ОПП нередко приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП) и неблагоприятным исходам [2]. На начальном этапе ОПП, которое не идентифицируется обычными тестами (оценкой клиренса креатинина и уровня альбуминов в моче, диуреза), развивается последовательная цепь событий: ишемия, циркуляторная гипоксия и воспаление с повреждением отдельных структур нефrona. Данные изменения могут быть обратимы на ранней стадии [3], поэтому перед клиницистами стоит задача своевременной диагностики, мониторинга и оценки эффективности проводимого лечения ОПП с учетом ключевых звеньев патогенеза.

Одним из направлений современной диагностики ОПП является определение содержания специфических молекул в сыворотке крови и моче, отражающих течение патологического процесса [4]. Основные требования, которым должны соответствовать методы молекулярной диагностики (МД): высокая производительность и специфичность, низкая стоимость, простота использования и максимальная автоматизация процесса [5].

В настоящее время возможно применение следующих методов: проточная цитометрия, масс-спектрометрия, мультиплексный и иммуноферментный анализ (ИФА).

Вопрос об использовании проточной цитометрии дискутируется, так как данная методика позволяет определить по сигналам светорассеяния и флуоресценции только количество частиц. Данный метод в основном используется для оценки клеточных популяций и не пригоден для анализа специфических белков в биологических жидкостях [6].

Другой метод МД – масс-спектрометрия – путем ионизации молекул и определения отношения массы вещества к заряду ионов позволяет идентифицировать белки [7]. Для анализа необходимо малое количество образца, что является преимуществом для исследования биологических жидкостей, но также и дорогостоящее оборудование, ограничивающее использование данного метода в клинике. Помимо этого, в масс-спектрометрии исследуются расщепленные ферментами пептиды, не позволяющие точно оце-

нить концентрацию белков. Поэтому данный метод подходит в основном для поиска определенного белка.

Наибольшее распространение в клинической практике получил ИФА, совмещающий в себе достоинства предыдущих методов – как качественного, так и количественного анализа белков. Простой метод выявления комплекса «антigen-антитело» и детекции за счет цветной ферментативной реакции позволяет быстро и точно определить искомый белок [8]. Однако ИФА имеет ряд недостатков, связанных с идентификацией лишь одного белка в образце, что затрудняет диагностику патологии, ассоцииированную с десятками белковых молекул. В данном случае такой метод является неудобным и недостаточно быстрым для правильной постановки диагноза.

Мультиплексный анализ наиболее соответствует современным требованиям МД, так как совмещает в себе ИФА и проточную цитометрию. Этот метод позволяет быстро определять множество различных анализаторов в малом объеме образца [9]. Мультиплексный анализ является перспективной альтернативой традиционному ИФА ввиду своей информативности, экономичности и высокой производительности.

Подходящей биологической средой для МД ОПП является моча, в которой можно обнаружить специфические белки, отражающие минимальные структурные изменения нефrona. Неинвазивный метод с использованием мочи достаточно прост и эффективен для мониторинга состояния почек. Он позволяет определить характер и стадию развития патологического процесса, выраженность воспаления, интенсивность фиброгенеза для постановки диагноза на ранней стадии и прогнозирования клинических исходов [10].

С одной стороны, МД важна для скрининга, диагностики и мониторинга ОПП и перспективна для внедрения в широкую педиатрическую практику, с другой стороны, имеет ряд ограничений, в частности у детей. Необходимо принимать во внимание различные уровни концентрации белков в зависимости от возраста, сопутствующей патологии и точечно искать диагностически значимые зоны, что позволяет высокая специфичность и чувствительность данного метода. Таким образом, важной задачей являются определение эффективности, последовательности измерения уровня конкретных биомаркеров в моче, подбор их для МД в зависимости от патогенеза заболевания.

Потенциальные диагностические мишени ОПП

Основываясь на ключевых звеньях патогенеза ОПП (ишемия, гипоксия, воспаление, повреждение структур нефрона), можно условно разделить диагностические маркеры на 4 группы: маркеры ишемии (молекула повреждения почек 1 (Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)), кластерин (Clusterin)), маркеры гипоксии (фактор роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), фактор, индуцируемый гипоксией (Hypoxia-Inducible Factor (HIF)), маркеры воспаления (моноцитарный хемотаксический фактор-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), интерлейкин 18 (interleukin-18 (IL18))), маркеры повреждения почечных каналцев: проксимальных (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)), бета-2-микроглобулин (Beta-2-Microglobulin (B2M), цистатин C (Cystatin C) и дистальных (Calbindin, Osteopontin).

Маркеры ишемии

Нарушение регионарной гемодинамики почки сопровождается ишемией, которая характеризуется локальной гипоксией и метаболическими, структурными и функциональными изменениями почечных каналцев. Персистенция повреждающего фактора, развитие интерстициального отека, миграция лейкоцитов и макрофагов в область повреждения приводят к развитию некроза эпителия каналцев [2]. Наиболее чувствительными к ишемии маркерами являются KIM-1 и Кластерин.

KIM-1 – трансмембранный протеин эпителия проксимальных каналцев. В норме он содержится в почечной ткани в небольшом количестве, а в ответ на ишемию его концентрация в моче быстро повышается уже в первые 12 ч. KIM-1 позволяет эпителиальным клеткам проксимальных каналцев распознавать и фагоцитировать мертвые клетки в постишемической почке, которые способствуют обструкции просвета каналцев [11]. Таким образом, повышенное содержание KIM-1 в моче отражает защитную реакцию эпителия проксимальных каналцев на ишемию.

В экспериментах на модели острой почечной ишемии у мышей было выявлено повышение содержания KIM-1, не всегда сопровождавшееся повышением креатинина и азота мочевины [12]. Группой исследователей было доказано, что определение мочевых уровней KIM-1 особо значимо для диагностики почечного повреждения и прогнозирования нефропатии у детей с обструктивными уропатиями. Достоверное снижение уровня KIM-1 было зарегистрировано спустя 3 мес после оперативного вмешательства [13]. В рамках недавнего исследования показано, что у детей с тяжелым врожденным гидронефрозом выявлено значительное повышение концентрации KIM-1 в моче по сравнению с группой контроля, а измерение KIM-1 через 72 ч после операции позволяет оценить состояние почечной

паренхимы [14]. S. Chaturvedi и соавт. обнаружили, что высокая экспрессия KIM-1 сохраняется до полного восстановления функции каналцев, что объясняет медленное снижение уровня KIM-1 [15].

При исследовании биоптатов почек у пациентов с гломерулосклерозом, IgA-нефропатией и мембранозным гломерулонефритом было показано, что экспрессия KIM-1 коррелирует с почечным фиброзом и интерстициальным воспалением. В подгруппе пациентов, у которых исследование мочи проводилось на момент биопсии почки, уровни KIM-1 в моче коррелировали с экспрессией KIM-1 в ткани [16]. Это указывает на возможность использования KIM-1 в качестве маркера не только ишемии, но и воспаления, фиброза почек.

Кластерин – мембранный гликопротеин плазмы, мочи и других биологических жидкостей, образуется в эпителии проксимальных каналцев в ответ на ишемию различного генеза, а также под воздействием нефротоксических веществ [17]. В норме молекулярная масса данного белка препятствует его клубочковой фильтрации в здоровой почке [18].

При исследовании уровня кластерина в моче у новорожденных с использованием панели MSD Human Kidney Injury Panel 3 было обнаружено, что в группе с ОПП данный показатель был выше, чем в группе без ОПП. Сопоставление уровней креатинина в исследуемых группах не выявило значимых различий [19].

Повышение кластерина в моче, отражающее ишемические процессы в почке на ранних стадиях, имеет более высокую чувствительность в сравнении с уровнем креатинина и мочевины в крови, что позволяет использовать его в качестве потенциального биомаркера в МД повреждения почек.

Маркеры гипоксии

В результате ишемии возникает продолжительная гипоксия почечной паренхимы с локальным повреждением эпителия каналцев. В ответ на данный процесс выделяются факторы, способствующие адаптации нефрона к недостатку кислорода [20]. VEGF и HIF являются наиболее специфичными маркерами локальной гипоксии почки.

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, синтезируется подоцитами как отлик на повышение концентрации ангиотензина II и принимает участие в регуляции ангиогенеза и лимфогенеза [21]. VEGF включает в себя ряд фракций – VEGF-B, -C, -D и -E [22]. Все фракции экспрессируются клетками почечной паренхимы, однако при анализе тканевой специфичности VEGF уровень экспрессии фракции VEGF-C значительно превышает остальные фракции.

VEGF поддерживает перитубулярный кровоток и целостность эндотелия через вазодилатирующий эффект путем активации эндотелиальной NO-синтазы [23]. У пациентов с артериальной гипертензией VEGF в моче обнаруживается до патологической альбуминурии, что, по мнению K.S. Hodgkins и M. Schnaper, позволяет

отнести VEGF к перспективным ранним маркерам гипоксического повреждения почечной паренхимы [24].

Недавние исследования показали, что при синдроме интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) у новорожденных, приводящем к ОПП, уровень экспрессии VEGF подоцитами возрастает [25]. В клинических исследованиях у 14 пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек был диагностирован ускоренный рост сосудов, а также обнаружена повышенная экспрессия VEGF в эпителиальных клетках кист [26]. Перечисленное может свидетельствовать о том, что повышенная экспрессия VEGF обусловлена локальной гипоксией почечной паренхимы.

VEGF выявляет гипоксическое повреждение почек на раннем этапе, что позволяет отследить обратимые изменения почечной паренхимы.

HIF – индуцируемый гипоксией фактор, синтезируется почками в ответ на местную гипоксию, регулирует регионарный кровоток и адаптацию почечной паренхимы к недостатку кислорода [20]. HIF включает в себя несколько фракций: HIF-1(a), HIF-2(a) и HIF-3; HIF-1 синтезируется тубулярным интерстицием, HIF-2 – перитубулярным интерстицием, клетками эндотелия сосудов клубочка, HIF-1(a) является регулятором развития клубочков, HIF-2(a) – его капилляров [27].

Исследователи доказали, что HIF является одним из первых маркеров гипоксического повреждения почек, как ишемического, так и не ишемического генеза. Высокий уровень HIF наблюдается при ОПП, причем и в начальной фазе, и в фазе восстановления. HIF является индуктором экспрессии фактора ангиогенеза VEGF, поэтому играет защитную роль в патогенезе ОПП [28].

При ХБП паренхима органа также подвержена воздействию факторов гипоксии различного генеза. Однако С. Rosenberger и соавт. показали, что доказательства экспрессии HIF при данной патологии весьма спорные. Неясно, выделяется ли фактор на протяжении всего периода заболевания или же оказывает поддерживающее действие в отдельные его периоды, стимулируя ангиогенез посредством повышения экспрессии VEGF вследствие хронической гипоксии почки [29].

В исследовании D.F. Higgins и соавт. было выявлено повышение концентрации HIF-1 в ткани почек у пациентов с IgA-нефропатией. В работе было показано, что повышение концентрации тубулярного HIF-1 коррелирует с тяжестью повреждения почечной паренхимы и фиброзом. Приведенные данные позволяют судить о HIF-1, как об одном из маркеров фиброза почки различного генеза [30].

Таким образом, HIF отражает как ранние, так и поздние гипоксические повреждения почек, фиброз почечной паренхимы.

Маркеры воспаления

В ишемизированной зоне повышается продукция хемокинов и цитокинов, которые запу-

скают воспалительный процесс и обеспечивают миграцию нейтрофилов и мононуклеарных клеток. Накопление большого количества макрофагов в интерстициальном пространстве приводит к нарушению внутрипочечной гемодинамики и усугубляет поражение ткани органа [2]. Потенциальными маркерами воспаления являются MCP-1 и IL18.

MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 экспрессируется в проксимальных канальцах нефrona и потенцирует секрецию провоспалительных цитокинов, обеспечивает миграцию лейкоцитов в инфильтрат, а также трансдифференцировку тубулярных клеток в миофибробласты. Он является мощным хемокином и активатором клеток системы мононуклеарных фагоцитов, что способствует инициации и прогрессированию тубулоинтерстициального повреждения, позволяя использовать MCP-1 в качестве маркера воспаления [31]. В исследовании *in vitro* доказано активирующее влияние MCP-1 на эндотелиальные, мезангимальные клетки и интерстициальные фибробласты почечной ткани [32]. Таким образом, MCP-1 не только является релевантным маркером воспаления при повреждении почек, но и может быть использован для мониторинга развития фиброза в интерстиции почки.

В исследовании D. Morozov и соавт. выявлено повышение уровня MCP-1 в сыворотке крови и моче у новорожденных с врожденными пороками развития, коррекция которых приводила к развитию СИАГ и ишемическому повреждению почек. Увеличение этого маркера отражало наличие воспалительных изменений и коррелировало с тяжестью клинических проявлений [33].

Таким образом, MCP-1 является перспективным маркером воспаления, отражающим инфильтрацию почечной паренхимы макрофагами.

Интерлейкин 18 (IL18) – провоспалительный цитокин, активирующийся под действием каспазы-1 при ОПП. IL18 выделяется макрофагами, дендритными клетками, моноцитами, эпителиальными клетками почек и опосредует привлечение нейтрофилов, тем самым усиливает повреждение в почечной паренхиме [34].

Доказано, что уровень IL18 не зависит от гестационного возраста. Это является преимуществом для применения у новорожденных с разной степенью недоношенности [35]. Y. Li и соавт. продемонстрировали, что уровни этого биомаркера в моче у новорожденных с ОПП в критическом состоянии значительно выше по сравнению с контрольной группой [36]. В другом исследовании у детей, перенесших операции на сердце, уровень IL18 повышался в первые 24 ч и коррелировал с развитием ОПП [37]. В мультицентровом исследовании в Канаде у 81 пациента (в возрасте от 1 мес до 18 лет), находившихся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), IL18 являлся предиктором развития ОПП уже в 1-й день госпитализации [38].

Существует ограничение чувствительности и специфичности IL18 в группах пациентов с сепсисом, воспалительными, аутоиммунными заболеваниями в связи с участием этого цитокина в патогенезе данных состояний и соответственным повышением его уровня вне зависимости от наличия ОПП, что было отмечено в некоторых работах [38, 39]. В исследовании E.D. Siew и соавт. было показано, что IL18 хорошо зарекомендовал себя в выявлении ОПП в гетерогенной группе детей, находившихся в ОИТ, при условии исключения из группы пациентов с сепсисом [40].

Таким образом, IL18 является достаточно эффективным биомаркером воспаления для выявления ОПП у детей, однако имеются существенные ограничения его применения при наличии некоторых сопутствующих патологий (сепсиса, аутоиммунных заболеваний и др.).

Маркеры повреждения почечных канальцев

Ишемия и гипоксия почечной паренхимы приводят к повреждению отдельных структур нефрона. Первыми поражаются клетки эпителия проксимальных канальцев, так как они мгновенно реагируют на нарушение энергетического гомеостаза в виду высокой метаболической активности. Дистальные компартменты нефрона являются более устойчивыми и поражаются на более поздних этапах, при персистенции повреждающего фактора [2]. Топическая диагностика повреждения структурных компонентов нефрона позволяет оценить степень поражения нефрона для определения тактики терапии.

Маркеры повреждения проксимальных канальцев

Ранними маркерами повреждения проксимальных канальцев являются B2M, Cystatin C, NGAL.

B2M – бета-2-микроглобулин является белком иммунной системы человека, обычно выделяется в кровь и тканевую жидкость организма [41]. В норме B2M проходит через почечный клубочек и реабсорбируется в проксимальных канальцах нефрона. Лишь небольшие количества B2M выделяются с мочой в норме. Однако при разрушении проксимальных канальцев нефрона наблюдается резкое увеличение концентрации микроглобулина в моче. В случае тяжелого повреждения почечного клубочка и, как следствие, его неспособности отфильтровывать B2M концентрация микроглобулина в сыворотке крови значительно возрастает [42].

X. Zeng и соавт. показали, что B2M является высокочувствительным маркером как острого, так и хронического повреждения почек. Отмечено, что многократное увеличение концентрации B2M свидетельствует о терминальной стадии заболевания почек вследствие склерозирования большинства нефронов с полной потерей их функции [43].

Cystatin C – цистатин С – негликозилированный протеин из суперсемейства цистатина, который продуцируется всеми ядроодержащими клетками. В норме цистатин С стабильно выделяется в кровь, свободно фильтруется почечны-

ми клубочками и в полном объеме реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством мегалин-опосредованного эндоцитоза. Таким образом, появление цистатина С в моче может являться признаком повреждения проксимальных канальцев [39].

В работе D.U. Sweetman и соавт. у новорожденных с неонатальной энцефалопатией уровень цистатина С в моче был достоверно выше в 1-й, 2-й, 3-й и 7-й дни при наличии ОПП [44]. Среди недоношенных новорожденных максимальный уровень цистатина С в моче также был значительно выше у детей с ОПП, чем у детей без ОПП [19]. Показано, что уровень цистатина С в моче варьирует среди новорожденных – выявлены обратная корреляция с гестационным возрастом [35], зависимость от возраста и отсутствие ее от пола [45].

В мета-анализе, включавшем 24 исследования с суммарным количеством 1948 детей младше 18 лет, из которых 645 человек с установленной ОПП, выявлено значимое повышение цистатина С мочи при ОПП. Оценка эффективности сывороточного и мочевого цистатина С в этой работе показала более высокую чувствительность и специфичность последнего в диагностике ОПП [46].

Таким образом, эффективность мочевого цистатина С как чувствительного маркера повреждения проксимальных канальцев почек была показана во многих исследованиях.

NGAL – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, представлен двумя видами: вненефральным, который синтезируется активированными нейтрофилами при воспалении и обнаруживается в сыворотке крови, и нефральным, выявляемым в моче при ишемии почечной паренхимы [47]. Источниками нефрального NGAL являются его синтез de novo клетками восходящей части петли Генле, дистальных канальцев и собирательных трубочек, а также нарушение эндоцитоза на апикальной мемbrane проксимальных канальцев и попадание в мочу плазменного NGAL [48]. Нефральный NGAL, полностью экскретируемый в мочу и отражающий деструкцию почечных канальцев, может быть использован в качестве потенциального маркера раннего повреждения почек.

Исследования продемонстрировали важность ранних измерений NGAL для прогнозирования тяжести и клинических исходов ОПП. У детей, перенесших операцию на сердце, ранние послеоперационные уровни NGAL в моче коррелировали с длительностью и тяжестью ОПП, продолжительностью пребывания в стационаре и смертностью [49]. Снижение концентрации NGAL через 3 мес после оперативного вмешательства выявлено у детей с врожденным гидroneфрозом, вызванным обструкцией мочевых путей [13], что подтверждает диагностическую значимость данного биомаркера в оценке клинических исходов у детей.

NGAL представляет собой перспективный маркер широкого спектра использования в педиатрической нефрологической практике. Он зарекомендовал себя как ранний предиктор ОПП,

позволяющий оценить тяжесть и клинические исходы почечных патологий.

Маркеры повреждения дистальных канальцев

Osteopontin, Calbindin являются потенциальными маркерами повреждения дистальных канальцев почек.

Calbindin – кальбиндин экспрессируется в эпителиальных клетках дистального канальца нефrona и собирательных трубочках почки, является витамин-D-зависимым кальций-связывающим белком и маркером повреждения дистальных канальцев нефrona [50, 51].

Так, S. Abdullatif и соавт. показали, что при ОПП, вследствие повышения внутрибрюшного давления, наблюдается рост концентрации кальбиндина. Полученные данные обусловлены повреждением дистальных отделов нефrona, выходом внутриклеточного белка-переносчика в просвет канальца и его попаданием в мочу [52]. Результаты исследования свидетельствуют о кальбиндине, как о возможном маркере ОПП гипертонического генеза.

Однако T. Iida и соавт. в исследовании мочи крыс с ХБП обнаружили, что при прогрессировании патологии концентрация кальбиндина в моче снижается в сравнении с нормой [53]. Аналогичные данные получены при исследовании мочи пациентов с протеинурией, обусловленной IgA-нефропатией. Снижение концентрации кальбиндина отражает разрушение эпителия дистальных канальцев, что позволяет предположить, что кальбиндин является маркером ХБП [53].

По данным N.M. Serwin и соавт., изменение концентрации кальбиндина является точным и эффективным показателем почечной дисфункции, как при ХБП, так и при ОПП [54].

Кальбиндин отражает и ранние, и поздние этапы повреждения почек, что позволяет отслеживать обратимые изменения почечной паренхимы различного генеза.

Osteopontin – остеопонтин – секреторный гликопротеин, обнаруживаемый во многих биологических жидкостях, в т.ч. и в моче. В норме в основном синтезируется в петле Генле и дистальных отделах нефrona, однако после повреждения уровень его экспрессии может значительно увеличиваться на всем протяжении почечных канальцев [55]. Повышение уровня остеопонтина индуцируется при ОПП, где он играет как роль провоспалительного цитокина, активатора факторов клеточного иммунитета [56], так и проявляет некоторые ренопротекторные свойства путем повышения толерантности к острой ишемии, подавления синтеза оксида азота, снижения уровня пероксида в клетках и апоптоза клеток и участвуя в процессах регенерации [55].

В работе D.J. Askenazi и соавт. уровень остеопонтина был выше у недоношенных новорожденных с ОПП по сравнению с контролем; данный маркер был также эффективен для прогнозирования смертности [57]. Исследование уровня биомаркеров в группе из 30 новорожденных

с ОПП, развившимся на фоне перинатальной асфиксии, показало более высокое содержание остеопонтина в моче в 2-й, 3-й и 7-й дни по сравнению с новорожденными без ОПП [44]. Также уровень остеопонтина, измеряемый в первые 5 дней жизни, увеличился в 1,7 раза у глубоко недоношенных новорожденных с ОПП, развившимся в течение первых недель жизни по сравнению с детьми из этой же группы без ОПП [19].

Важно учитывать, что уровень остеопонтина может варьировать в зависимости от сроков гестации и возраста новорожденного – его значения в моче выше у глубоко недоношенных новорожденных [35, 45].

Остеопонтин может использоваться как биомаркер ОПП у новорожденных как для выявления ОПП, так и для прогнозирования исходов. Однако необходимо учитывать возможную зависимость его уровня от степени недоношенности.

Заключение

Таким образом, эффективность измерения биомаркеров ОПП для диагностики и прогнозирования его исхода была определена во многих исследованиях. Доказаны их преимущества перед классическими показателями (уровнем сывороточного креатинина, измерением диуреза) за счет высокой чувствительности и более раннего появления в моче. Биомаркеры позволяют выявить начальные обратимые изменения почечных структур и оценить эффективность проводимой терапии. Преимуществом также является то, что большинство биомаркеров определяется в моче, избегая стресса у ребенка и нежелательных осложнений, связанных с забором крови.

Однако открытым остается ряд вопросов, связанных со стратификацией и стандартизацией результатов исследования биомаркеров, также необходимо учитывать состояние ребенка, степень недоношенности и сопутствующие формы патологии для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Исследование биомаркеров в моче, отражающих изменения почек на молекулярном уровне до появления клинической картины патологии, можно рекомендовать для неинвазивной оценки и мониторирования степени повреждения почек в педиатрической практике.

Определение биомаркеров мочи у детей с ОПП является персонализированной стратегией ведения пациентов, что должно способствовать минимизации осложнений, неблагоприятных исходов и улучшению качества жизни ребенка.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Morozova O.L. ID 0000-0003-2453-1319
 Rostovskaya V.V. ID 0000-0002-3718-8911
 Maltseva L.D. ID 0000-0002-4380-4522
 Morozova N.S. ID 0000-0002-6453-1615
 Badayeva A.V. ID 0000-0002-9870-4414
 Makarova V.D. ID 0000-0001-6918-4934
 Seylanova N.G. ID 0000-0001-7523-5427

Литература

1. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerdá J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN.* 2013; 8 (9): 1482–1493.
2. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr. Physiol.* 2012; 2 (2): 1303–1353.
3. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin. Biochem. Rev.* 2016; 37 (2): 85–98.
4. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2004; 1 (2): 182–188.
5. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.* 2012; 159 (4): 277–289.
6. Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2017; 37 (2): 163–176.
7. Yates JR, Ruse CI, Nakorchevsky A. Proteomics by mass spectrometry: approaches, advances, and applications. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2009; 11: 49–79.
8. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides.* 2015; 72: 4–15.
9. Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008; 63 (8): 879–884.
10. Mischaik H, Delles C, Vlahou A, Vanholder R. Proteomic biomarkers in kidney disease: issues in development and implementation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11 (4): 221–232.
11. Ichimura T, Asseldonk EJPV, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (5): 1657–1668.
12. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 290 (2): F517–529.
13. Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W, Kuroczycka-Saniutycz E. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 2011; 26 (4): 579–586.
14. Xue W, Xie Y, Wang Q, Xu W, Mou S, Ni Z. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient. *Nephrol. Carlton Vic.* 2014; 19 (4): 186–194.
15. Chaturvedi S, Farmer T, Kapke GF. Assay validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Int. J. Biol. Sci.* 2009; 5 (2): 128–134.
16. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Baily V, Bakker SJL, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J. Pathol.* 2007; 212 (2): 209–217.
17. Guo J, Guan Q, Liu X, Wang H, Gleave ME, Nguan CYC, Du C. Relationship of clusterin with renal inflammation and fibrosis after the recovery phase of ischemia-reperfusion injury. *BMC Nephrol.* 2016 Dec; 17 (1): 133. doi: 10.1186/s12882-016-0348-x. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0348-x>
18. Dieterle F, Perentes E, Cordier A, Roth DR, Verdes P, Grenet O, Pantano S, Moulin P, Wahl D, Mahl A, End P, Staedtler F, Legay F, Carl K, Laurie D, Chibout SD, Vonderscher J, Maurer J. Urinary clusterin, cystatin C, β 2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28 (5): 463–469.
19. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute Kidney Injury Urine Biomarkers in Very Low-Birth-Weight Infants. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11 (9): 1527–1535.
20. Eckardt K-U, Bernhardt WM, Weidemann A, Warnecke C, Rosenberger C, Wiesener MS, Willam C. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney Int.* 2005; 99 (Suppl.): 46–51.
21. Hoffmann D, Fuchs TC, Henzler T, Mattheis KA, Herget T, Dekant W, Hewitt P, Mally A. Evaluation of a urinary kidney biomarker panel in rat models of acute and subchronic nephrotoxicity. *Toxicology.* 2010; 277 (1–3): 49–58.
22. Caron J, Michel P-A, Dussaule J-C, Chatziantoniou C, Ronco P, Boffa J-J. Extracorporeal shock wave therapy does not improve hypertensive nephropathy. *Physiol. Rep.* 2016; 4 (11): pii: e12699. doi: 10.14814/phy2.12699.
23. Gu J-W, Manning RD, Young E, Shparago M, Sartin B, Bailey AP. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 297 (1): 142–148.
24. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 2012; 27 (6): 901–909.
25. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Цыплаков А.А., Захарова Н.Б., Будник И.А. Молекулярные маркеры повреждения почек у новорожденных с синдромом интраабдоминальной гипертензии. *Педиатрия.* 2015; 94 (3): 182–187.
26. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2001; 60 (1): 37–45.
27. Han W-Q, Zhu Q, Hu J, Li P-L, Zhang F, Li N. Hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase-2 mediates transforming growth factor beta 1-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833 (6): 1454–1462.
28. Wong W, Goehring AS, Kapiloff MS, Langeberg LK, Scott JD. mAKAP compartmentalizes oxygen-dependent control of HIF-1alpha. *Sci. Signal.* 2008; 1 (51): 18.
29. Rosenberger C, Goldfarb M, Shina A, Bachmann S, Frei U, Eckardt K-U, Schrader T, Rosen S, Heyman SN. Evidence for sustained renal hypoxia and transient hypoxia adaptation in experimental rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant. Off Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc.* 2008; 23 (4): 1135–1143.
30. Higgins DF, Kimura K, Iwano M, Haase VH. Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis. *Cell Cycle Georget. Tex.* 2008; 7 (9): 1128–1132.
31. Rice JC, Spence JS, Yetman DL, Safirstein RL. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with monocyte infiltration in the post-ischemic kidney. *Ren. Fail.* 2002; 24 (6): 703–723.
32. Viedt C, Orth SR. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol. Dial. Transplant. Off Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. Eur. Ren. Assoc.* 2002; 17 (12): 2043–2047.
33. Morozov D, Morozova O, Pervouchine D, Severgina L, Tsyplakov A, Zakharova N, Sushentsev N, Maltseva L, Budnik I. Hypoxic renal injury in newborns with abdominal compartment syndrome (clinical and experimental study). *Pediatr. Res.* 2018; 83 (2): 520–526.
34. Melnikov VY, Faubel S, Siegmund B, Lucia MS, Ljubanovic D, Edelstein CL. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1 and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2002; 110 (8): 1083–1091.
35. Askenazi DJ, Koralkar R, Levitan EB, Goldstein SL, Devarajan P, Khandrika S, Mehta RL, Ambalavanan N. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr. Res.* 2011; 70 (3): 302–306.
36. Li Y, Fu C, Zhou X, Xiao Z, Zhu X, Jin M, Li X, Feng X. Urine interleukin-18 and cystatin-C as biomarkers of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* 2012; 27 (5): 851–860.
37. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen-Philbrook H, Li S, Kim RW, Koyner JL, Coca SG, Edelstein CL, Shlipak MG, Garg AX, Krawczeski CD, TRIBE-AKI Consortium. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Pediatric Cardiac Surgery. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2011; 22 (9): 1737–1747.
38. Palermo J, Dart AB, De Mello A, Devarajan P, Gottesman R, Garcia Guerra G, Hansen G, Joffe AR, Mammen C, Majesic N, Morgan C, Skippen P, Pizzi M, Paljian A, Zappitelli M. Biomarkers for Early Acute Kidney Injury Diagnosis and Severity Prediction: A Pilot Multicenter Canadian Study of Children Admitted to the ICU. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2017; 18 (6): e235–244.
39. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; Apr; 50 (4): 705–713. doi: 10.1007/s11255-017-1781-x.
40. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, Shintani A, Wickersham N, Bossert F, Peterson JF, Parikh CR, May AK,

- Ware LB. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN. 2010; 5 (8): 1497–1505.
41. Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference - 13th Edition [Internet]. (дата обращения 25.03.2018). Available from: <https://www.elsevier.com/books/mosbys-diagnostic-and-laboratory-test-reference/pagana/978-0-323-39957-9>
42. B2M – Overview: Beta-2-Microglobulin (Beta-2-M), Serum [Internet]. (дата обращения 25.03.2018). Available from: <https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Overview/9234>
43. Zeng X, Hossain D, Bostwick DG, Herrera GA, Zhang PL. Urinary β2-Microglobulin Is a Good Indicator of Proximal Tubule Injury: A Correlative Study with Renal Biopsies [Internet]. Journal of Biomarkers. 2014; 492838. doi: 10.1155/2014/492838.
44. Sweetman DU, Onwuneme C, Watson WR, O'Neill A, Murphy JFA, Molloy EJ. Renal function and novel urinary biomarkers in infants with neonatal encephalopathy. Acta Paediatr. Oslo Nor. 2016; 105 (11): e513–519.
45. Saeidi B, Koralkar R, Griffin RL, Halloran B, Ambalavanan N, Askenazi DJ. Impact of gestational age, sex, and postnatal age on urine biomarkers in premature neonates. Pediatr. Nephrol. Berl. Ger. 2015; 30 (11): 2037–2044.
46. Nakhjavani-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, Baikpour M, Ataei F, Bazargani B, Abbasi A, Ghelichkhani P, Javidilarjani F, Hosseini M. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2017; 18 (1): 120.
47. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J. Am. Soc. Nephrol. JASN. 2007; 18 (2): 407–413.
48. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. Kidney Int. 2009; 75 (3): 285–294.
49. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch H, Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN. 2008; 3 (3): 665–673.
50. Hoffmann D, Fuchs TC, Henzler T, Mattheis KA, Herget T, Dekant W, Hewitt P, Mally A. Evaluation of a urinary kidney biomarker panel in rat models of acute and subchronic nephrotoxicity. Toxicology. 2010; 277 (1–3): 49–58.
51. Takashi M, Zhu Y, Miyake K, Kato K. Urinary 28-kD Calbindin-D as a New Marker for Damage to Distal Renal Tubules Caused by Cisplatin-Based Chemotherapy. Urol. Int. 1996; 56 (3): 174–179.
52. Eltounali SA, Moodley J, Naicker T. Role of kidney biomarkers [Kidney injury molecule-1, Calbindin, Interleukin-18 and Monocyte chemoattractant protein-1] in HIV associated pre-eclampsia. Hypertens. Pregnancy. 2017; 36 (4): 288–294.
53. Iida T, Fujinaka H, Xu B, Zhang Y, Magdeldin S, Nameta M, Liu Z, Yoshida Y, Yaoita E, Tomizawa S, Saito A, Yamamoto T. Decreased urinary calbindin 1 levels in proteinuric rats and humans with distal nephron segment injuries. Clin. Exp. Nephrol. 2014; 18 (3): 432–443.
54. Serwin NM, Wiśniewska M, Jesionowska A, Skwirczynska E, Marcinowska Z, Dolęgowska B. Serum levels of 12 renal function and injury markers in patients with glomerulonephritis. Pol. Arch. Med. Wewn. 2016; 126 (7–8): 483–493.
55. Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, Narita I, Arakawa M, Gejyo F. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. Kidney Int. 2001; 60 (5): 1645–1657.
56. Cen C, Aziz M, Yang W-L, Nicastro JM, Coppa GF, Wang P. Osteopontin Blockade Attenuates Renal Injury After Ischemia Reperfusion by Inhibiting NK Cell Infiltration. Shock Augusta Ga. 2017; 47 (1): 52–60.
57. Askenazi DJ, Montesanti A, Hunley H, Koralkar R, Pawar P, Shuaib F, Liwo A, Devarajan P, Ambalavanan N. Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants. J. Pediatr. 2011; 159 (6): 907–912.e1.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-135-146
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-135-146>

Н.С. Подчерняева. М.С. Коневина, М.И. Тихая

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЧАСТЬ 2: ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



В статье авторы представляют актуальную информацию о критериях оценки активности ювенильного дерматомиозита (ЮДМ) и современных подходах к его лечению. В клинической практике в настоящее время используют различные шкалы для оценки общей активности ЮДМ и тяжести поражения различных органов, в первую очередь мышц и кожи. Подробно изложены современные рекомендации по лечению ЮДМ – использование глюкокортикоидов, болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (метотрексат, ингиби-

Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н., проф., проф. каф. детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет)

Адрес: Россия, 199991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19

Тел.: (916) 327-27-20, **E-mail:** n-cherny2011@mail.ru

Статья поступила 17.06.19,
принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – MD., prof., head of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address: Russia, Moscow, 199991, B. Pirogovskaya str., 19

Tel.: (916) 327-27-20, **E-mail:** n-cherny2011@mail.ru

Received on Jun. 17, 2019,
submitted for publication on Sep. 20, 2019.