

УДК 616.61–008.6–079.4

Doi: 10.25005/3078-5022-2024-1-3-316-337

РЕЗЮМЕ

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО–ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕФРОПАТИЙ
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ (Обзор литературы)**

О.З. Олимов

ГУ «Республиканский научно клинический центр урологии»,

Душанбе, Таджикистан

В данной обзорной статье представлены последние данные о дисметаболических, диабетических, туберкулезных, лекарственных и иммуноглобулин А нефропатиях. Отмечено, что несмотря на огромное многообразие этио–патогенетических механизмов развития нефропатий, при грамотно построенном диагностическом алгоритме и при учетывании всех доступных современных критериев диагностики, можно идентифицировать тот или иной вид нефропатии, что чрезвычайно важно для правильного выбора режима терапии больных с этими сложными заболеваниями.

Ключевые слова. Дисметаболические, диабетические, туберкулезные, лекарственные и иммуноглобулин А нефропатии.

Для цитирования: Наимов С.Р. Дифференциально–диагностические критерии нефропатий различной этиологии. Наука и образование. 2024;1(3):318-337. <https://doi.org/10.25005/3078-5022-2024-1-3-318-337>

ХУЛОСА

**МЕЪЁРҲОИ ТАШХИСИ ДИФФЕРЕНСИАЛИИ НЕФРОПАТИЯИ
ЭТИОЛОГИЯҲОИ ГУНОГУН (ШАРҲИ АДАБИЁТ)**

О.З. Олимов

Муассисаи давлатии «Маркази ҷумҳуриявии илмӣи клиникӣи урология», Душанбе,

Тоҷикистон

Дар мақолаи мазкур баррасии маълумоти охири дар бораи нефропатияҳои дисметаболикӣ, диабетикӣ, силӣ, вобаста аз доруҳо ва иммуноглобулини А пешниҳод карда шудааст. Қайд карда мешавад, ки сарфи назар аз гуногунии зиёди механизмҳои этиопатогенетикии рушди нефропатия, бо алгоритми дақиқи таиҳис ва бо дарназардошти тамоми меъёрҳои муносири таиҳис, муайян кардан мумкин аст, ки ин ё он намуди нефропатия барои бемории нефропатия ниҳоят муҳим аст. Интиҳоби дурусти рӯзаи табобат барои беморони гирифтори ин бемориҳои мураккаб мебошад.

Калимаҳои калидӣ. Нефропатияи дисметаболикӣ, диабетикӣ, сил, маводи муҳаддир ва иммуноглобулини А.

***DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR NEPHROPATHY OF VARIOUS
ETIOLOGIES (LITERATURE REVIEW)***

O.Z. Olimov

State Institution "Republican Scientific Clinical Center of Urology",

Dushanbe, Tajikistan

This review article presents the latest data on dysmetabolic, diabetic, tuberculosis, drug and immunoglobulin A nephropathy. It is noted that despite the huge variety of etio-pathogenetic mechanisms for the development of nephropathy, with a well-designed diagnostic algorithm and taking into account all available modern diagnostic criteria, it is possible to identify one or another type of nephropathy, which is extremely important for the correct choice of therapy for patients with these complex diseases.

Keywords. *Dysmetabolic, diabetic, tuberculosis, drug and immunoglobulin A nephropathy.*

Нефропатия — представляет собой поражение клубочкового аппарата и паренхимы почек различной этиологии.

Дисметаболическая нефропатия – группа обменных расстройств, при которой в почках наблюдаются структурные и функциональные изменения. Почти всегда патологический процесс протекает с кристаллурией – образованием в моче солей. В дальнейшем при отсутствии лечения такое состояние может привести к формированию мочекаменной болезни [1].

Диабетическая нефропатия (ДН) является распространенным осложнением диабета и становится все более распространенным по мере роста заболеваемости диабетом. ДН стала ведущей причиной хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН). Даже на ранних стадиях ДН риск сердечно-сосудистых событий значительно увеличивается. Это серьезная проблема, поскольку сердечно-сосудистые

события являются основными факторами снижения продолжительности жизни человека и качества жизни. Исторически диагноз ДН основывался преимущественно на клинической диагностике. Однако, после разработок в технологии биопсии почек, стало очевидно, что некоторые пациенты с клиническим диагнозом ДН, особенно с сахарным диабетом 2 типа (СД2), не соответствовали ожидаемым результатам патологического диагноза. У пациентов с диабетом также может развиваться недиабетическое заболевание почек (НДЗП), которое может присутствовать отдельно или в сочетании с ДН. Интересно, что наличие НДЗП у пациентов с диабетом, как известно, различается в зависимости от географического местоположения и этнической принадлежности. Согласно статистическим данным, примерно 50% пациентов с диабетом во всем мире имеют ХБП; однако только 20–40% пациентов имеют ДН [2, 3].

ДН имеет четкое естественное течение и развивается у пациентов, которые страдают диабетом более 10 лет. У этих пациентов развивается микроальбуминурия после начальной гломерулярной гиперперфузии, которая постепенно развивается в доминирующую протеинурию. Однако большинство этих исследований проводились на популяциях пациентов с СД1. Этот процесс нетипичен для пациентов с СД2 из-за постепенного начала СД2. В последние годы эпидемиологические исследования пациентов с СД2 с ДН сообщили о некоторых существенных изменениях. Например, ряд исследований выявил снижение частоты протеинурии и диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов с ДН [4, 5].

В другом исследовании сообщалось о тенденции, показывающей, что СД2 и ДН все чаще регистрируются у молодых пациентов. В ряде исследований было обнаружено, что по сравнению с пациентами с ДН, у пациентов с НДЗ или ДН+НДЗ показали значительные улучшения протеинурии и функции почек после системного лечения глюкокортикоидами, иммунодепрессантами, цитотоксическими препаратами, препаратами, контролирующими артериальное давление и липиды. Кроме того, несмотря на участие различных причинных

факторов и своевременное лечение, у пациентов с ДН не наблюдалось значительных улучшений функции почек по сравнению с пациентами с НДЗ или ДН+НДЗ; Также сообщалось, что почечная выживаемость была ниже у пациентов с ДН.

Следовательно, существует настоятельная необходимость для врачей разработать детальное понимание патофизиологии ДН и иметь возможность точно различать пациентов с диабетом с НДЗП и ДН [6, 7].

В настоящее время золотым стандартом диагностики ДН является патоморфологическое исследование биопсий почек. Однако биопсия почек является инвазивной процедурой, характеризующейся рядом ограничений. В частности, биопсия почек трудно выполнима в неспециализированных больницах.

Иммуноглобулин А нефропатия (IgAN) относится к набору клинических синдромов с отложением иммунных комплексов IgA в мезангиальных областях и (или) капиллярных петлях. Это состояние сопровождается различной степенью пролиферации мезангиальных клеток и мезангиального матрикса. IgAN был обнаружен в 40% образцов биопсии почек, полученных от пациентов с первичным гломерулонефритом в Китае и Японии, 30% в Европе и 20% в Соединенных Штатах. Примерно у трети пациентов с IgAN через 10 лет после постановки диагноза разовьется почечная недостаточность. В большинстве случаев причина IgAN остается неясной. Были зарегистрированы случаи вторичной IgAN, и основные экологические триггеры связаны с IgAN. Вторичный IgAN чаще всего находится у пациентов с заболеваниями печени или воспалением слизистой оболочки.⁴ Как правило, IgAN может рецидивировать или обостряться после инфекции верхних дыхательных путей или желудочно-кишечной инфекции. Тонзиллэктомия может улучшить функцию почек у пациентов с IgAN. IgA1 часто откладывается в почках в форме полимерного IgA1, который в основном вырабатывается плазматическими клетками, локализованными в слизистой оболочке [8, 9].

Микобактерии туберкулеза (МТБ) могут инфицировать мочевыводящие пути и может также быть связана с возникновением IgAN. У пациентов может наблюдаться гломерулярное заболевание вместо классического почечного туберкулеза. В настоящее время зарегистрировано несколько случаев IgAN, связанного с туберкулезом (ТБ IgAN). Ранняя диагностика и лечение туберкулеза могут помочь снизить риск обострения инфекции, поскольку для IgAN назначаются иммунодепрессанты. Точный патогенез ТБ–IgAN недостаточно определен, и соответствующая модель заболевания отсутствует. Иммунный ответ против МТБ традиционно считался клеточным иммунитетом. Недавнее исследование показало, что гуморальный иммунитет играет жизненно важную роль в иммунном ответе на МТБ. Активный туберкулез часто связан с существенным повышением уровня IgA в сыворотке, потому что генерация специфического IgA направлена на микобактериальный антиген А–60. Циркулирующие иммунные комплексы с IgA и микобактериальными антигенами были отделены в сыворотке от пациентов с ТБ. Следовательно, отложение этих иммунных комплексов в почках, активация альтернативного пути комплемента и лектинового пути может вызвать IgAN. Клетки CDT являются основными субпопуляциями лимфоцитов, которые регулируют и иницируют противоинфекционные иммунные ответы [10–12].

Пациенты с туберкулезом демонстрируют значительное увеличение числа клеток CDT в инфицированных местах. Кроме того, после повторного заражения возникает значительная реакция памяти. Природный или синтетический фосфатный антиген, вырабатываемый в организме пациентов с туберкулезом, может активировать клетки CDT и вызывать их пролиферацию [13–15].

Ранняя секретируемая антигенная мишень 6 кДа (ESAT–6) МТБ является антигеном Т–клеток и перспективным кандидатом на вакцину. Гао и др. показали, что ESAT–6 может привести к почечному повреждению. Классический туберкулез почек характеризуется недомоганием, потерей веса и симптомами мочеиспускания, такими как частое мочеиспускание, императивные позывы и

боль в боку. Рентгенологическое исследование туберкулеза почек обычно показывает односторонний деструктивный процесс, затрагивающий корковое и мозговое вещество с рубцеванием, кальцификацией и даже папиллярным некрозом. Напротив, клиническое проявление TB-IgAN нетипично и неспецифично. TB-IgAN обычно проявляется как активный туберкулез в легких и других органах до того, как появятся какие-либо симптомы заболеваний почек. Местные симптомы мочеиспускания встречаются редко. У большинства пациентов с TB-IgAN могут быть системными симптомами, такими как лихорадка, потеря веса и анорексия. Гематурия и отрицательная по культуре пиурия могут быть отмечены во время анализа мочи. Биопсия почки важна для получения точного диагноза TB-IgAN. Однако никаких патогенных признаков при биопсии почки не наблюдается. Окончательный диагноз TB-IgAN основан на положительном обнаружении МБТ в моче или почке; однако, обнаружение доказательств инфекции МБТ остается сложной задачей. Ранее считалось, что посев мочи, положительный на МБТ, является золотым стандартом для диагностики почечного ТБ, но этот метод требует много времени для подтверждения диагноза. Большинство образцов не показывают видимых колоний МБТ в течение как минимум 1 месяца, что задерживает диагностику. Некоторые оценки показали, что специфичность полимеразной цепной реакции в диагностике МБТ значительно выше, чем при посеве мочи на МБТ, с снижением частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов. ДНК МБТ, обнаруженная с помощью полимеразной цепной реакции в образцах биопсии почек, имеет значительно более высокий положительный уровень по сравнению с обнаруженной при посеве мочи.⁴³ Поэтому обнаружение ДНК МБТ в тканях биопсии почек можно использовать для проверки диагноза TB-IgAN. Текущее исследование также показало, что ESAT-6 может помочь в ранней диагностике IgAN вызванной инфекцией МТВ.^{28,44} Однако благоприятный ответ пациента на противотуберкулезную терапию может также продемонстрировать причинно-следственную связь между IgAN и туберкулезом [16–19].

Почки особенно восприимчивы к **лекарственному поражению** по следующим причинам¹: 1) почка получает 20–25% сердечного выброса в состоянии покоя, что подвергает ее большому воздействию циркулирующего препарата, чем другие системы органов, 2) каналцы концентрируют фильтрат и, таким образом, подвергаются воздействию более высоких концентраций препаратов, 3) транспортеры могут дополнительно увеличивать внутриклеточные концентрации препаратов, и 4) каналцы имеют высокие энергетические потребности, что делает их восприимчивыми к нефротоксическому поражению. Поэтому лекарственное поражение почек часто встречается во время разработки лекарств. К сожалению, традиционные сывороточные маркеры поражения почек, такие как креатинин или азот мочевины, являются нечувствительными маркерами ОПН. Новые биомаркеры играют важную роль в испытаниях лекарств, позволяя более раннее обнаружение лекарственного поражения почек. Выявление почечной токсичности во время доклинических экспериментов позволяет либо переформулировать соединения, либо полностью избегать препаратов, которые вызывают высокие уровни нефротоксичности. По-прежнему считается, что только 40–60% результатов исследований на животных являются прогнозирующими для токсичности у людей, что предполагает, что есть место для инноваций и улучшения в выявлении почечной токсичности во время разработки лекарств [20–23].

Креатинин сыворотки и азот мочевины крови исторически использовались для диагностики ОПН. ОПН определяется как повышение уровня креатинина сыворотки не менее чем на 0,3 мг/дл или в 1,5 раза от исходного уровня. Креатинин — это небольшая молекула, образующаяся в мышцах, которая может служить функциональным маркером ОПН, но многочисленные факторы отрицательно влияют на ее полезность для диагностики ОПН. Например, на анализ креатинина реакции Яффе влияют некреатининовые вещества, включая глюкозу, мочевую кислоту, кетоны, цефалоспорины, фуросемид, гемоглобин, парапротеины, паракват и дикват, что может привести к ложному повышению уровня креатинина сыворотки. Кроме

того, сывороточный креатинин может изменяться из-за неренальных факторов, не зависящих от функции почек, таких как возраст, пол, раса, мышечная масса, состояние питания, полное парентеральное питание, инфекция, потребление белка, катаболические состояния и объемный статус. Прием добавок креатина или приготовленного мяса может вызвать увеличение сывороточного креатинина, а ограничение диетического белка может привести к снижению. Сывороточный креатинин также может изменяться из-за ингибирования почечной секреции, которая не зависит от функции почек. Например, такие лекарства, как триметоприм, циметидин и салицилаты, изменяют канальцевую секрецию креатинина, что приводит к изменению сывороточного креатинина, независимо от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Сывороточный креатинин увеличивается через 2 недели после умеренной или интенсивной тренировки с отягощениями, вероятно, из-за увеличения мышечной массы. Интенсивные упражнения могут увеличить уровень креатинина за счет увеличения распада мышц. Кроме того, сывороточный креатинин не чувствителен к потере почечного резерва, о чем свидетельствует очень небольшое изменение сывороточного креатинина после потери или донорства одной почки при нормальной оставшейся почке. Наконец, изменения сывороточного креатинина могут отставать на несколько дней от фактических изменений СКФ [24–27].

Определение уровня азота мочевины крови (АМК) также является маркером функции почек, однако он также не является оптимальным для диагностики ОПН, поскольку он также изменяется под действием не почечных факторов, таких как потребление белка, катаболическое состояние, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, объемный статус и терапия высокими дозами стероидов [28].

Из-за неадекватности креатинина и азота мочевины, исследователи и регулирующие органы настаивают на том, чтобы биомаркеры, которые высвобождаются почками непосредственно в кровь или мочу, рассматривались как более чувствительные и специфичные ранние маркеры лекарственной

токсичности. Раннее выявление лекарственной токсичности почек с помощью специфического для почек биомаркера может привести к избеганию нефротоксичных агентов и более раннему началу специфической терапии для восстановления поврежденной почки. Например, цистатин С был включен в некоторые алгоритмы дозирования препарата для ванкомицина, поскольку он повышается в ответ на токсичность ванкомицина раньше, чем креатинин [29–31].

Идеальный биомаркер ОПН позволит на ранней стадии обнаружить лекарственную токсичность почек до повышения уровня креатинина в сыворотке и/или азота мочевины, что позволит дифференцировать лекарственную токсичность почек от других причин ОПН и предсказать долгосрочный исход для почек и смертность. Возможно, не существует одного биомаркера токсичности почек, который применим ко всем препаратам и всем ситуациям пациентов, поскольку как характеристики препарата, так и характеристики пациента могут влиять на эффективность биомаркера. Вероятно, потребуется панель биомаркеров для точного отображения лекарственной токсичности в ряде состояний [32].

Существует много типов нефротоксичности (например, гломерулонефрит с минимальными изменениями, вызванный НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты); острый интерстициальный нефрит, вызванный НПВП антибиотиками или ингибиторами протонной помпы; прerenальная почечная недостаточность, вызванная ингибиторами АПФ (ацетилхолинэстеразы), НПВП или диуретиками. Поскольку открытие биомаркеров при лекарственной токсичности почек было сосредоточено на препаратах, которые вызывают повреждение проксимальных и дистальных канальцев, этот обзор будет сосредоточен в первую очередь на препаратах, которые вызывают повреждение в первую очередь областей, таких как цисплатин, метотрексат, аминогликозиды, тенофовир, рентгеноконтрастные красители, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус) и амфотерицин В [33].

Принятые Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) мочевые биомаркеры для мониторинга лекарственно–индуцированного повреждения почек Первое официальное признание биомаркеров безопасности для принятия регулирующих решений знаменует собой веху в использовании биомаркеров для помощи в разработке новых лекарственных средств. После представления исследований токсичности лекарственных средств и анализов эффективности биомаркеров в FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) Рабочей группой по нефротоксичности Консорциума по предиктивному тестированию безопасности (PSTC) семь биомаркеров почечной безопасности были квалифицированы для ограниченного использования в доклинической и клинической разработке лекарственных средств для помощи в оценке безопасности. Мочевые биомаркеры почек молекула повреждения почек–1 (KIM–1), альбумин, общий белок, B2M, кластерин, TFF–3 и цистатин С приняты FDA и EMA в качестве высокочувствительных и специфичных мочевых биомаркеров для мониторинга лекарственно–индуцированного повреждения почек в доклинических исследованиях и на индивидуальной основе в клинических испытаниях. Эти одобренные FDA биомаркеры будут рассмотрены в первую очередь [34].

Молекула повреждения почек–1 (МПП–1) — это молекула адгезии эпителиальных клеток, обнаруженная в проксимальных канальцах, которая содержит новый домен иммуноглобулина. мРНК и белок МПП–1 экспрессируются на низких уровнях в нормальных почках, но резко увеличиваются в постишемических почках. Существует большое количество исследований на животных, показывающих, что продукция МПП–1 также увеличивается в проксимальных канальцах после повреждения, вызванного лекарственными средствами. Мочевой МПП–1 — это неинвазивный, быстрый, чувствительный и воспроизводимый биомаркер при использовании для раннего выявления ОПН, вызванного цисплатином у крыс. Через день после введения цисплатина наблюдается трех–пятикратное увеличение мочевого МПП–1, но не увеличение плазменного креатинина, азота мочевины, мочевой N–ацетил–бета–

глюкозаминидазы (NAG), глюкозурии или протеинурии. В другом исследовании тканевая и мочевая экспрессия МПП–1 измерялась после введения крысам трех различных нефротоксинов: S–(1,1,2,2 тетрафторэтил)–L–цистеина (TFEC), фолиевой кислоты и цисплатина, и снова было обнаружено выраженное увеличение экспрессии МПП–1 в эпителиальных клетках проксимальных канальцев. 18 Чжоу и др. вводили крысам гентамицин, ртуть или хром и показали, что МПП–1 более чувствителен и специфичен для раннего ОПН, чем азот мочевины, сывороточный креатинин или NAG [35].

Альбуминурия и протеинурия. Альбумин — это высокомолекулярный белок (66,5 кДа), который обычно не обнаруживается в моче в количествах, превышающих 30 мг/г креатинина. Роль альбуминурии и протеинурии как маркеров лекарственно–индуцированной нефротоксичности была наиболее тщательно изучена у пациентов, получавших цисплатин. В исследовании, упомянутом выше, среди 57 пациентов, получавших цисплатин, наблюдалось 2–кратное увеличение мочевого альбумина на 10–й день после цисплатина независимо от ОПН. В другом исследовании 33 пациентов, получавших цисплатин, наблюдалось 5,6–кратное увеличение мочевого альбумина на 4–й день у пациентов с ОПН и 3,4–кратное увеличение на 3–й день у пациентов без ОПН. 32 У 41 пациента, получавших среднюю дозу цисплатина 100 мг/м² в течение 5 дней, наблюдалось значительное увеличение мочевого альбумина после циклов 1 и 2 цисплатина. Влияние трех циклов высокодозного цисплатина (40 мг/м² в день в течение 5 дней) на функцию почечных канальцев было определено у 30 пациентов. Протеинурия, альбуминурия и аминокислотурия вместе с увеличением скорости экскреции В2М и NAG наблюдаются во время каждого цикла лечения. Эти исследования ясно показали, что мочевые канальцевые белки увеличивались после каждой дозы цисплатина; однако неясно, коррелирует ли увеличение мочевого белка с развитием клинически значимого ОПН, измеряемого по креатинину сыворотки или с необходимостью диализа [36].

Бета-2 микроглобулин (В2М) – это белок массой 11 кДа, который вырабатывается всеми клетками, экспрессирующими антиген главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, основным источником которого являются активированные лимфоциты. Синтез увеличивается при болезненных состояниях, при которых наблюдается повышенная пролиферация лимфоидных клеток, таких как инфекция, аутоиммунные заболевания или определенные новообразования. В2М свободно фильтруется клубочками и полностью реабсорбируется проксимальными канальцевыми клетками. Нарушенное поглощение в результате повреждения канальцев приводит к увеличению экскреции В2М с мочой, и, таким образом, В2М считается прямым маркером дисфункции канальцев. Однако повышенная продукция В2М или изолированное заболевание клубочков также могут увеличить выделение с мочой. В2М стал одним из наиболее часто используемых белков мочи для мониторинга индуцированного цисплатином ОПН у пациентов [37].

Кластерин — это гликозилированный белок, участвующий как в апоптотических, так и в антиапоптотических путях, и обнаружен в ряде систем органов, включая почки. У кластерина есть две известные изоформы у людей: ядерная форма, которая является проапоптотической, и секреторная форма, которая является анти апоптотической. Обе изоформы участвуют в различных клеточных функциях, включая восстановление ДНК, регуляцию клеточного цикла и апоптотическую гибель клеток. Экспрессия кластерина была связана с онкогенезом и прогрессированием различных злокачественных новообразований. В почках кластерин находится в канальцах, где он оказывает антиапоптотическое действие и опосредует защиту клеток, рециркуляцию липидов, прикрепление клеток и агрегацию. После повреждения канальцев известно, что экспрессия гена кластерина повышается. Важно отметить, что считается, что белок кластерин не может фильтроваться через клубочки, и, таким образом, его обнаружение в моче считается исключительным маркером повреждения канальцевых клеток. Кластерин в моче изучался как биомаркер нефротоксичности у животных, но в настоящее время мало исследований

доступно на людях. В большой серии исследований с участием 739 животных, разработанных для оценки значения маркеров нефротоксичности (общий белок мочи, цистатин С, В2М и кластерин), мочевой кластерин превосходит азот мочевины и сывороточный креатинин в обнаружении проксимального повреждения канальцев, вызванного цисплатином, гентамицином, ванкомицином, такролимусом, пуромицином и доксорубицином [38].

Фактор трифолиста 3 (TFF3) это небольшой пептидный гормон, секретируемый эпителиальными клетками, продуцирующими слизь, особенно в желудочно–кишечном тракте, и он в первую очередь участвует в защите и восстановлении эпителиальных поверхностей. В почках он вырабатывается клетками собирательных трубочек, но его физиологическая функция в почках неизвестна. Уровни TFF3 значительно повышаются при

хронической болезни почек (ХБП) в сыворотке 69, а также в моче. Некоторые группы пациентов (африканского происхождения, диабет и прием антигипертензивных препаратов) имеют более высокие исходные концентрации TFF3 в моче, что может указывать на продолжающееся восстановление хронического повреждения почек и может предсказывать прогрессирование заболевания. TFF3, наряду с 14 другими биомаркерами, оценивался у 2948 участников Фрамингемского исследования сердца. Повышение уровня TFF3 в моче предсказывало смертность от всех причин и было связано с сопутствующим заболеванием почек на момент смерти. Необходимы дополнительные исследования на людях, но повышение уровня TFF3 при ХБП может действовать аналогично альбуминурии в прогнозировании прогрессирования и смертности [39].

Цистатин С. Многие авторы исследовали белки мочи с помощью электрофореза в крахмальном геле и обнаружили новую фракцию белка мочи в постгамма–глобулиновой фракции, которая была названа цистатином С. Цистатин С имеет молекулярную массу около 13 кДа и вырабатывается всеми ядерными клетками; он свободно фильтруется клубочками и полностью реабсорбируется проксимальными канальцами. Хотя сывороточный цистатин С

является функциональным маркером СКФ, аналогичным сывороточному креатинину, он не зависит от мышечной массы, диеты, пола или канальцевой секреции. Однако на точность сывороточного цистатина С отрицательно влияют нарушения функции щитовидной железы и терапия глюкокортикоидами. В исследованиях с использованием клиренса ^{51}Cr -EDTA в качестве эталона сывороточный цистатин С был идентифицирован как более точный показатель СКФ, чем креатинин [40].

Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) это белок массой 21 кДа из суперсемейства липокалинов, который связывает железо во время инфекции или воспаления. NGAL — это критически важный компонент врожденного иммунитета к бактериальной инфекции и экспрессируется иммунными клетками, гепатоцитами и клетками почечных канальцев при различных болезненных состояниях. NGAL — это небольшой секретируемый полипептид, который устойчив к протеазе и поэтому может быть легко обнаружен в моче. Продукты гена NGAL значительно повышаются в почках и моче после ишемического ОПН у крыс и мышей. 114 Кроме того, NGAL появляется в моче очень рано после ишемического ОПН и предшествует появлению других мочевых маркеров, таких как NAG или B2M. Как NGAL в моче, так и IL-18 в моче были повышены в моче через 6 часов после операции на сердце у взрослых и детей, у которых развилось ОПН. NGAL, возможно, является наиболее изученным новым маркером и был протестирован в широком диапазоне клинических условий и групп пациентов. NGAL часто исследовался как маркер нефротоксичности цисплатина [41].

Нетрины — это ламининоподобные молекулы с характерной доменной организацией, которые принадлежат к семейству молекул управления аксонами, связанных с ламинином. Нетрин-1, -3 и -4 кодируются различными генами. Мышиный нетрин-1 на 52% идентичен мышиному нетрину-3. Нетрины действуют через два рецептора: «удаленный при раке толстой кишки» (DCC) и некоординированный 5 (UNC5). Нетрины играют роль в управлении аксонами, включая развитие молочной железы, легких, поджелудочной железы и

кровеносных сосудов, ингибирование миграции лейкоцитов и хемоаттракцию эндотелиальных клеток. Нетрин-1 является мощным ингибитором хемоаттракции лейкоцитов. В почках высокий уровень экспрессии нетрина. Экспрессия нетрина-1 увеличивается в канальцах на ранних стадиях ишемического ОПН. У мышей уровень нетрина-1 в моче заметно увеличивался в течение 3 часов ишемии–реперфузии, достигал пикового уровня через 6 часов и возвращался к почти исходному уровню через 72 часа. Уровень креатинина в сыворотке значительно увеличивался только через 24 часа реперфузии. У людей нетрин-1 анализировался в образцах мочи 10 здоровых лиц контрольной группы, 22 реципиентов почечного аллотрансплантата, 11 пациентов с ишемическим ОПН, 13 - с ОПН, связанным с сепсисом, 9 - с ОПН, вызванным рентгеноконтрастным красителем, и 8 - с ОПН, вызванным лекарственными средствами. Уровни нетрина-1 в моче, нормализованные по креатинину мочи, были значительно выше у пациентов с ОПН по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы. Подводя итог, можно сказать, что ценность нетрина-1 как биомаркера раннего лекарственно–индуцированного поражения почек не была достаточно изучена и требует дальнейшего изучения [42].

Белок, связывающий жирные кислоты печенного типа (L-FABP) представляют собой семейство белков–переносчиков жирных кислот и других липофильных веществ, таких как эйкозаноиды и ретиноиды. FABP облегчают перенос жирных кислот между внеклеточными и внутриклеточными мембранами. L-FABP связывает жирные кислоты и транспортирует жирные кислоты [43].

Таким образом, несмотря на огромное многообразие этио–патогенетических механизмов развития нефропатий, при грамотно построенном диагностическом алгоритме и при учетывании всех доступных современных критериев диагностики, можно идентифицировать тот или иной вид нефропатии, что чрезвычайно важно для правильного выбора режима терапии больных с этими сложными заболеваниями.

Список литературы

1. Yang Z, Feng L, Huang Y, Xia N. A differential diagnosis model for diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes complicated with chronic kidney disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2019;12:1963–1972.
2. Cho N, Shaw J, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271–281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
3. Walker J, Colhoun H, Livingstone S, et al. Type 2 diabetes, socio economic status and life expectancy in Scotland (2012–2014): a population-based observational study. *Diabetologia.* 2018;61 (1):108–116. doi:10.1007/s00125–017–4478–x.
4. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA.* 2016;316(6):602–610. doi:10.1001/jama.2016.10924.
5. Lee YH, Kim K–P, Kim YG, et al. Clinicopathological features of diabetic and nondiabetic renal diseases in type 2 diabetic patients with nephrotic-range proteinuria. *Medicine.* 2017;96(36):e8047. doi:10.1097/MD.00000000000008047.
6. Li L, Zhang X, Li Z, et al. Renal pathological implications in type 2 diabetes mellitus patients with renal involvement. *J Diabetes Complications.* 2017;31(1):114–121. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016. 10.024.
7. Soleymanian T, Hamid G, Arefi M, et al. Non-diabetic renal disease with or without diabetic nephropathy in type 2 diabetes: clinical predictors and outcome. *Ren Fail.* 2015;37(4):572–575. doi:10.3109/0886022X.2015.1007804.
8. Liu S, Guo Q, Han H, et al. Clinicopathological characteristics of non diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in a north eastern Chinese medical center: a retrospective analysis of 273 cases. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48(10):1691–1698. doi:10.1007/s11255–016–1331–y.
9. Wang1 Y, Tao Y. Tuberculosis-associated IgA nephropathy. *Journal of International Medical Research.* 2018; Vol. 46(7):2549–2557.

10. Robert T, Berthelot L, Cambier A, et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trends Mol Med* 2015; 21: 762–775.
11. Kendall EA, Azman AS, Cobelens FG, et al. MDR–TB treatment as prevention: The projected population–level impact of expanded treatment for multidrug–resistant tuberculosis. *PLoS One*. 2017;12: e0172748.
12. Gao YT, Sun L and Feng JM. Roles of mycobacterium tuberculosis ESAT–6 in the development of renal injury. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 21964–21974.
13. Li S, Siyuan T, Jiangmin F, et al. Analysis of the association between Mycobacterium tuberculosis infection and Immunoglobulin A nephropathy by early secreted antigenic target 6 detection in renal biopsies: a prospective study. *Postgrad Med* 2017; 129: 307–311.
14. Shinke H, Masuda S, Togashi Y, et al. Urinary kidney injury molecule–1 and monocyte chemotactic protein–1 are noninvasive biomarkers of cisplatin–induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015;76(5):989–996.
15. Pavkovic M, Robinson–Cohen C, Chua AS, et al. Detection of drug–induced acute kidney injury in humans using urinary KIM–1, miR–21, –200c, and –423. *Toxicol. Sci.* 2016;152(1):205–513.
16. George B, Wen X, Mercke N, et al. Profiling of kidney injury biomarkers in patients receiving cisplatin: time–dependent changes in the absence of clinical nephrotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017;101(4):510–518.
17. Tekce BK, Uyeturk U, Tekce H, et al. Does the kidney injury molecule–1 predict cisplatin–induced kidney injury in early stage? *Ann. Clin. Biochem.* 2015;52(Pt 1):88–94.
18. Hosohata K, Washino S, Kubo T, et al. Early prediction of cisplatin–induced nephrotoxicity by urinary vanin–1 in patients with urothelial carcinoma. *Toxicology*. 2016;359–360:71–75.
19. Slabiak–Blaz N, Adamczak M, Gut N, et al. Administration of cyclosporine A in pregnant rats–the effect on blood pressure and on the glomerular number in their offspring. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(4):413–423.

20. Park HS, Kim EN, Kim MY, et al. The protective effect of neutralizing high-mobility group box1 against chronic cyclosporine nephrotoxicity in mice. *Transpl. Immunol.* 2016;34:42–49.
21. George B, Joy MS, Aleksunes LM. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 2018;243(3):272–282.
22. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, et al. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Front. Med.* (Lausanne). 2017;4:73.
23. Gautier JC, Gury T, Guffroy M, et al. Comparison between male and female Sprague–Dawley rats in the response of urinary biomarkers to injury induced by gentamicin. *Toxicol. Pathol.* 2014;42(7): 1105–1116.
24. Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, et al. Urinary beta2 microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2016;30(10):1563–1571.
25. Lebherz–Eichinger D, Tudor B, Ankersmit HJ, et al. Trefoil factor 1 excretion is increased in early stages of chronic kidney disease. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138312.
26. Edelstein CL. Biomarkers in acute kidney injury. In: Edelstein CL, editor. *Biomarkers of kidney disease* 2nd ed. London: Elsevier; 2017: 241–303.
27. Pianta TJ, Pickering JW, Succar L, et al. Dexamethasone modifies cystatin c-based diagnosis of acute kidney injury during cisplatin-based chemotherapy. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(1):62–75.
28. Dodgshun AJ, Quinlan C, Sullivan MJ. Cystatin C based equation accurately estimates glomerular filtration rate in children with solid and central nervous system tumours: enough evidence to change practice? *Pediatr. Blood Cancer.* 2016;63(9):1535–1538.
29. Whiting P, Birnie K, Sterne JAC, et al. Accuracy of cystatin C for the detection of abnormal renal function in children undergoing chemotherapy for

malignancy: a systematic review using individual patient data. *Support Care Cancer*. 2018;26(5):1635–1644.

30. Karimzadeh I, Khalili H. Comparison between a serum creatinine–and a cystatin C–based glomerular filtration rate equation in patients receiving amphotericin B. *Daru*. 2016;24(1):16.

31. Lau L, Al–Ismaili Z, Harel–Sterling M, et al. Serum cystatin C for acute kidney injury evaluation in children treated with aminoglycosides. *Pediatr. Nephrol*. 2017;32(1):163–171.

32. Barreto EF, Rule AD, Voils SA, et al. Innovative use of novel biomarkers to improve the safety of renally–eliminated and nephrotoxic medications. *Pharmacotherapy*. 2018;38(8):794–803.

33. Bunel V, Tournay Y, Baudoux T, et al. Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity: interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers. *Clin Kidney J*. 2017;10(5):639–647.

34. Sterling M, Al–Ismaili Z, McMahon KR, et al. Urine biomarkers of acute kidney injury in noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017;64(10).

35. Feinstein J, Ramkhelawon B. Netrins & Semaphorins: Novel regulators of the immune response. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1863(12):3183–3189.

36. De Palma G, Sallustio F, Schena FP. Clinical application of human urinary extracellular vesicles in kidney and urologic diseases. *Int J Mol Sci* 2016;17(7).

37. Dusse F, Edayadiyil–Dudasova M, Thielmann M, et al. Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):76–88.

38. Gist KM, Goldstein SL, Wrona J, et al. Kinetics of the cell cycle arrest biomarkers (TIMP2*IGFBP–7) for prediction of acute kidney injury in infants after cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(9):1611–1619.

39. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al. Prevention of cardiac surgery–associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified

by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2017;43(11):1551–1561.

40. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP–2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. Am. J. Kidney Dis. 2016;68(1):19–28.

41. Toprak Z, Cebeci E, Helvacı SA, et al. Cisplatin nephrotoxicity is not detected by urinary cell cycle arrest biomarkers in lung cancer patients. Int. Urol. Nephrol. 2017;49(6):1041–1047.

42. Schanz M, Hoferer A, Shi J, et al. Urinary TIMP2IGFBP7 for the prediction of platinum–induced acute renal injury. Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. 2017;10:175–181.

43. Brunet M, Shipkova M, van Gelder T, et al. Barcelona Consensus on biomarker–based immunosuppressive drugs management in solid organ transplantation. Ther. Drug Monit. 2016;38:S1–20.

Сведения об авторе

Олимов Олим Зафархонович, врач-уролог ГУ «Республиканский научно клинический центр урологии»

Адрес для корреспонденции

Олимов Олим Зафархонович, врач-уролог ГУ «Республиканский научно клинический центр урологии», E-mail: olimkhon.alimov@gmail.com, Тел.: +992-557007097.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний–производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует

Поступила 06.11.2024

Принята в печать 24.12.2024