

ЗНАЧЕНИЕ ТУБУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Мансуров Машраф Равшанкулович

Директор Республиканский техникум
общественного здоровья им. Абу Али ибн Сино

Мухамедова Нурхон Халимовна

*Ташкентской медицинской академии,
доктор медицинских наук*

Эргашев Адхам Таджимурадович

Доцент Ташкентской медицинской академии

10.5281/zenodo.14247661

Аннотация: Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — симптомокомплекс, вызванный необратимой постепенной гибелью нефронов вследствие первичного или вторичного хронического прогрессирующего заболевания почек. Количество пациентов с ХПН в мире возросло в 4,7 раза.

Основой диагностики тубулоинтерстициального поражения почек, является обобщение данных общеклинического обследования больного и результатов современных параклинических исследований, позволяющих на основе клинико-морфофункционального подхода верифицировать диагноз, выявить первичную патологию других органов и систем и исключить уропатии.

Ключевые слова: моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 хроническая почечная недостаточность, тубулоинтерстициального поражения почек, провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- α , MCP-1 NGAL/креатинин, Белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа в моче (L-FABP).

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия является основной причиной хронической болезни почек, которая в конечном итоге прогрессирует до терминальной

стадии почечной недостаточности и увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что тубулоинтерстициальное повреждение оказывает важное влияние на прогрессирование диабетической нефропатии.

Поэтому необходимы ранние диагностические маркеры для прогнозирования и мониторинга прогрессирования ДН, чтобы обеспечить своевременное назначение наиболее подходящих защитных методов лечения. В этой связи биомаркеры, которые отражают повреждение канальцев, были предложены различными исследователями [3;7]. Исследования на людях и экспериментальной диабетической нефропатии показали, что накопление почечных макрофагов связано с прогрессированием диабета (гипергликемия, HbA1c), развитием почечной травмы (повреждение тканей, альбуминурия) и почечного фиброза (накопление миофибробластов, склероз), а также снижением почечной функции, что позволяет предположить, что это заболевание, опосредованное воспалением [1;2]. Последние данные выявили выработку моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1/CCL2) диабетическими почками как основной фактор, влияющий на накопление макрофагов при этом заболевании [8;10]. Эти результаты побудили исследователей оценить механизмы, посредством которых макрофаги привлекаются в диабетические почки. Доказано, что точность диагностики тубулоинтерстициального поражения почек и своевременное выявление причин развития (этиологический подход) и патогенетических особенностей заболевания служит основой рациональной лечебной тактики.

До недавнего времени большинство авторов считали, что патологические изменения в клубочках играют определенную роль в прогрессировании хронической почечной недостаточности при заболеваниях с первичным включением этих структур, и что тубулоинтерстициальные изменения лишь сопровождают их [4;10]. В настоящее время доказано, что при гломерулярных заболеваниях снижение уровня клубочковой фильтрации коррелирует, главным образом, со степенью тубулоинтерстициальных, а не

гломерулярных повреждений, и большинство событий, определяющих исход этих заболеваний, происходит именно в тубулоинтерстициальной системе.

Многочисленными исследованиями доказано, что при хронической болезни почек симптомы, непосредственно указывающие на хроническое воспаление, могут отсутствовать, возможно, латентное течение с постепенным развитием почечной недостаточности [13].

Элементы диабетической среды побуждают почечные паренхиматозные клетки секретировать MCP-1, который привлекает моноциты в почку и стимулирует миофибробластоподобные свойства в мезангиальных клетках. Дальнейшее воздействие MCP-1 и диабетической среды на почечные макрофаги способствует активации макрофагов, что приводит к высвобождению активных форм кислорода (ROS), провоспалительных цитокинов (например, IL-1, TNF- α , MCP-1) и профибротических факторов роста (например, PDGF, TGF- β). Самоусиливающаяся воспалительная реакция вызывает повреждение и гибель паренхиматозных клеток, а фиброзная реакция вызывает пролиферацию миофибробластов и повышенную выработку внеклеточного матрикса фибробластами и мезангиальными клетками. В совокупности эти реакции способствуют прогрессированию диабетической нефропатии, что приводит к развитию почечной недостаточности. Было показано, что высокие уровни глюкозы стимулируют выработку MCP-1 мезангиальными клетками человека через путь, который включает активацию PKC, повышенные уровни окислительного стресса и активацию/ядерную транслокацию фактора транскрипции ядерного фактора- κ B (NF- κ B) [10]. Клетки эпителия почек, включая подоциты клубочков и канальцевые клетки, также вырабатывают MCP-1 в ответ на высокий уровень глюкозы и конечные продукты гликирования. При этом, уровни MCP-1 в моче тесно отражают продукцию MCP-1 почками и значительно коррелируют с уровнями альбуминурии, сывороточного гликированного альбумина, N- ацетилглюкозаминидазы

(NAG) в моче [8;9]. Это привело к предположению, что протеинурия во время диабета может сама по себе усугублять повреждение канальцев и ускорять нефропатию за счет увеличения продукции MCP-1 в канальцах и воспалительной реакции. Эта концепция подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo*, указывающими на то, что перегрузка белком может вызывать экспрессию MCP-1 в канальцах [10]. Эти результаты показывают, что уровень MCP-1 в моче может иметь значительную диагностическую ценность при оценке воспалительного ответа почек у пациентов с диабетической нефропатией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

оценка диагностического значения протеомных маркеров мочи в ранней диагностике диабетической нефропатии и оценить значимость биомаркеров в прогнозировании данного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением были 80 (80%) пациентов с сахарным диабетом 2 типа, посещавшие отделение нефрологии ТМА. В исследование приняли участие 16 здоровых контрольных средний возраст ($51,6 \pm 8,6$ лет). Исследование проводили в многопрофильной клинике ТМА совместно с врачами-эндокринологами, урологами и нефрологами. Иммуноферментные, клинические и биохимические исследования проводили с использованием автоматических анализаторов фирмы Mindray и диагностикума «Human, БиоХимМак».

Как видно из полученных результатов исследования (табл.1), содержание NGAL в моче у пациентов с ДН в 2,4 раза до $34,79 \pm 2,87$ мкг /г повышался относительно показателей мочи здоровых лиц, что демонстрирует полезность NGAL в моче в качестве маркера ранней ДН.

Было обнаружено, что уровень NGAL в моче положительно коррелирует с цистатином С и креатинином сыворотки и обратно пропорционально с СКФ, что указывает на то, что уровень NGAL в моче можно использовать для

прогнозирования прогрессирования ДН. Несколько исследований задокументировали оценку КИМ-1 в моче (uКИМ-1) как прогностический индикатор ОПН, поскольку он появляется задолго до повышения уровня креатинина в сыворотке.

Анализ полученных результатов исследования, показали на повышение уровня КИМ-1 в моче в 3 раза относительно показателей здоровых лиц без патологии почек.

1-Таблица

Значения тубулярных биомаркеров в моче у пациентов
 диабетической нефропатией M±m

| Показатели мочи | Здоровые лица n=16 | Больные с диабетической нефропатией n=80 |
|--|-----------------------|--|
| Альбумин (мг/ммоль) | 0,57±0,04 | 113,58±9,76* |
| СКФ (мл/мин на 1,73 м ²) | 92,4 ± 8,13 | 52,34 ± 4,87* |
| NGAL в моче (мкг/л) | 14,38±1,23 | 34,79±2,87* |
| Моча NGAL/креатинин, (мкг /г) | 9,57± 0,86 | 1,64±1,14* |
| КИМ-1 в моче (мкг/л) | 0,83±0,07 | 2,56±1,28* |
| Моча КИМ-1/креатинин, (мкг /г) | 0,97±0,08 | 5,98±0,47* |
| CysC Цистатин С в моче (мкг/л) | 3,62±2,56 | 14,74±1,15* |
| Трансферрин в моче, (мг/л) | 2,86±0,21 | 6,23±0,57* |
| Моча IgG, мг/л | 2,67±0,23 | 10,68±0,84* |
| HPG Гаптоглобин нг/мл | 55,14±5,03 | 130,58±9,64* |
| Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1 (пг/мг креатинина) | 1,14 ± 0,13 | 6,87 ± 0,59* |
| Белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа в моче (L-FABP (мкг/г креатинина) | 1,86 ± 0,17 | 8,4 ± 0,78* |

Примечание: *- достоверность различий P < 0,05 при сравнение с показателями здоровых лиц

Как видно из представленных результатов исследования повышенные уровни мочевого МСР-1 были обнаружены в образце мочи у пациентов с диабетической нефропатией $6,87 \pm 0,59$ пг/мг • креатинина, по сравнению со здоровыми субъектами $1,14 \pm 0,13$ пг/мг • креатинина. Необходимо отметить, что у 7% пациентов с микроальбуминурией содержание мочевого МСР-1 оставались низкими и в среднем была равна $1,43 \pm 0,11$ пг/мг • креатинина.

У пациентов с патологической протеинурией (у 12%), показатели были значительно повышенными и уровень МСР-1 в моче в среднем составил $18,63 \pm 2,58$ пг/мг • креатинина, по сравнению со здоровыми лицами.

Анализ полученных результатов исследования, показали на повышение уровня КИМ-1 в моче в 3 раза относительно показателей здоровых лиц без патологии почек. Как видно из представленных результатов исследования (таблице 1), уровень цистатина С в моче был также значительно выше чем показатели контрольной группы в среднем в 4 раза.

Как видно из представленных результатов исследования (таблице 1), уровень цистатина С в моче был также значительно выше чем показатели контрольной группы в среднем в 4 раза ($14,74 \pm 1,15$). Выявленный факт, относительно цистатина С в моче позволяет предположить, что цистатин С может играть важную роль в развитии диабетической нефропатии и что цистатин С в моче может быть новым биомаркером ранней диагностики данной патологии, а также могут играть прогностическую роль в прогрессировании ДН. Что касается клубочковых биомаркеров, то мочевого трансферрин оказался более надежным маркером повреждения клубочков, чем альбуминурия.

На основании полученных результатов исследования, исследователи указали, что уровень hL-FABP в моче отражает тяжесть тубулоинтерстициального повреждения в биоптатах почек у пациентов с хроническим заболеванием почек. Однако динамика уровня hL-FABP в

почках и изменения уровня hL-FABP в моче при диабетической нефропатии, особенно при тубулоинтерстициальной повреждении не были исследованы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование с несколькими десятками пациентов раскрывает потенциал отдельных панелей биомаркеров в клинической диагностике диабетической нефропатии. Представленная здесь база данных человеческого мочевого пептидома при ДН является важным шагом к тому, чтобы протеомика стала диагностическим инструментом в клинических условиях.

Определение маркеров в качестве индикатора раннего повреждения клубочков у больных ДН предложены изучение таких маркеров мочи, как липокалин, КИМ-1, цистатин-С, трансферрин, гаптоглобину иммуноглобулин G, которые позволяют прогнозировать тяжесть диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-типа. В качестве индикатора тубулоинтерстициального поражения почек в моче у пациентов с диабетической нефропатией предложено исследование моноцитарного хемоаттрактантный белок-1 и белок связывающий жирные кислоты печеночного типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Araki S , Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Снижение микроальбуминурии как интегрированный показатель снижения почечного и сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом 2 типа. // *Диабет* . 2015. –Vol. 19. – P.1727–1730.
2. Bolignano D , Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), как маркер повреждения почек. // *Am J Kidney Dis* . 2014 №5. С.–595-605.
3. Bruno G , Merletti F, Bargero G, Novelli G, Melis D, Soddu A, Perotto M, Pagano G, Cavallo-Perin P. Расчетная скорость клубочковой фильтрации,

альбуминурия и смертность при диабете 2 типа: исследование // Casale Monferrato. Diabetologia . 2015. –Vol. 5. – P.941–948.

4. Gross JL , de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Диабетическая нефропатия: диагностика, профилактика и лечение. // Diabetes Care . 2015 – №2. – С.164–176.

5. Mogensen CE . Микроальбуминурия предсказывает клиническую протеинурию и раннюю смертность при диабете зрелого возраста. // N Engl J Med . 2014 – №1. – С.356–360.

6. Mukhamedova N.Kh., Shukurova U.P. The Role of Anti-Inflammatory Cytokines in Patients With Kidney Nephrosclerosis in Chronic Pyelonephritis // Middle European Scientific Bulletin: Volume: 31 / Dec. –2022. – P.1-3. (ISSN 2694-9970). 23. Scientific Journal Impact Factor.

7 Мухамедова Н.Х., Шукурова У.П., Собирова М.Р. Оценка прогностических тестов диагностики клубочковых и канальцевых нарушений при хроническом пиелонефрите // Вестник ТМА. – Ташкент, 2021. – №6. – С.119-122. (14.00.00; №13). (ISSN 2181-7812).

8. Ходжиметов А.А., Мухамедова Н.Х., Мавлянов И.Р., Алижанов Н.Б. НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СОСТОЯНИЯ КАНАЛЬЦЕВОГО АППАРАТА ПОЧЕК ПРИ НЕФРОПАТИИ // Издатель: ООО «Редакция журнала “Вестник уральской медицинской академической науки”»<http://> С.88-95. 2011. – №1 (ISSN 2500-0918).

9. Ninomiya T , Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N. Альбуминурия и функция почек независимо друг от друга предсказывают сердечно-сосудистые и почечные исходы при диабете. // J Am Soc Nephrol . 2014 –Vol. 5. – P.1813–1821.

10. Nielsen SE , Schjoedt KJ, Astrup AS, Tarnow L, Lajer M, Hansen PR, Parving NH, Rossing P. Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), и молекула повреждения почек 1 (KIM1) у пациентов с

диабетической нефропатией: поперечное исследование и эффекты лизиноприла. *Diabet Med* . 2010; 27 :1144-1150

11. Tam. P.W.K. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis / P.W.K. Tam, J.S. Saunders, A. George et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2019. –Vol. 19. – P.2761–2762.

12. Григорян О.Р. Современные принципы коррекции метаболического синдрома у женщин в период постменопаузы: метаболический синдром // *Consilium Medicum*. – 2015. – №4. – С. 734-736.

13. Chou KM , Lee CC, Chen CH, Sun CY. Клиническое значение NGAL, L-FABP и альбуминурии в прогнозировании снижения СКФ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *PLoS One* . 2013; 8 :e54863

14. Мухамедова Н.Х., Шукурова У.П., Собирова М.Р. Роль цистатина С в диагностике поражений почек различного генеза // *Инновационные подходы к решению актуальных проблем современной биохимии: Междунар. науч.-практ. конф. Ташкентская медицинская академия.* – Ташкент, 2021. – С. 41-43.