

Фактор трилистника-3 – ранний маркер поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Л.В. Пленкина., О.В. Симонова, С.В. Попова, В.А. Розина
ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава РФ,
610027, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112

The role of trefoil factor-3 in the evaluation of renal alteration in patients with ankylosing spondylitis

L.V. Plenkina, O.V. Simonova, S.V. Popova, V.A. Rozinova
Kirov State Medical University, 112 K. Marx str., 610027, Kirov, Russia

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, хроническая болезнь почек, фактор трилистника-3

Резюме

Поражение почек – одно из наиболее частых экстраартикулярных проявлений анкилозирующего спондилита (АС). В связи с рядом недостатков традиционных параметров оценки почечной функции активно ведется поиск новых маркеров.

Цель: оценить состояние канальцевого аппарата почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) путем измерения уровня мочевого экскреции фактора трилистника 3 (ТФФ-3).

Материалы и методы: исследовались образцы мочи 50 пациентов (мужчины/женщины – 37/13) с достоверным диагнозом АС в возрасте не моложе 18 лет, отсутствием интеркуррентных заболеваний. Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности суставного синдрома – 10 [7; 18] лет. В качестве терапии пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные препараты (ГИБП). Уровень ТФФ-3 измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Полученные значения приводились к мочевого экскреции креатинина. Результаты сравнивались с сопоставимой по полу и возрасту группой контроля.

Результаты: уровень ТФФ-3 у пациентов с АС, не имеющих хронической болезни почек (ХБП), был выше, чем в группе контроля: 53,4 [20,8; 105,71] и 23,3 [1,97; 62,9] нг/ммоль, соответственно ($p=0,02$). Выявлена корреляция с активностью заболевания по BASDAI ($rs=0,3$, $p<0,05$) и ASDAS ($rs=0,3$, $p<0,05$). Значения маркера у пациентов на фоне приема НПВП были выше по сравнению с терапией ГИБП: 89,5 [39,8; 118,9] и 32,6 [13,5; 88,2] нг/ммоль, соответственно ($p=0,04$). Уровень ТФФ-3 не зависел от пола, возраста, длительности АС, не коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурией.

Выводы: уровень мочевого экскреции ТФФ-3 выше у пациентов с АС по сравнению со здоровыми лицами, а также у пациентов на фоне приема НПВП по сравнению с другими видами терапии. Таким образом, маркер может представлять интерес для диагностики у данной категории пациентов доклинического поражения почек, в том числе связанного с токсичностью НПВП.

Abstract

Kidney damage in ankylosing spondylitis (AS) is observed rather often. The diagnostic value of traditional markers of renal damage is not high that often leads to delayed diagnosis. Therefore, an active search for alternative methods is desirable.

Адрес для переписки: Лидия Владимировна Пленкина
e-mail: lidia.plenkina@gmail.com

Corresponding author: Dr. Lidiya V. Plenkina
e-mail: lidia.plenkina@gmail.com

The aim: to assess the state of tubulointerstitium in patients with ankylosing spondylitis by measuring the level of urinary excretion of trefoil factor-3 (TFF-3).

Patients and methods: urine samples of 50 patients (male/female – 37/13) were evaluated. The requirements for patients providing samples were: confirmed diagnosis of AS, age 18 and over and the absence of intercurrent diseases. Median age of patients was 39 [34; 56] years, duration of articular syndrome was 10 [7; 18] years, glomerular filtration rate (GFR) was 105 [83; 119] ml/min/1.73 m². Patients received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) and tumor necrosis factor alpha inhibitors (TNF α inhibitors). TFF-3 level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Urinary excretion was expressed as nanograms per mmol of urinary creatinine. The results were compared with the results of the control group.

Results: the level of TFF-3 in patients without chronic kidney disease (CKD) was higher than in the control group: 53.4 [20.8; 105.7] vs. 23.3 [1.9; 62.9] ng/mmol respectively ($p=0.02$). A correlation with disease activity was found for BASDAI ($rs=0.3$, $p<0.05$) and ASDAS ($rs=0.3$, $p<0.05$). Marker values in patients receiving NSAIDs were higher compared with other type of therapy: 89.5 [39.8; 118.9] and 32.6 [13.5; 88.2] ng/mmol respectively ($p=0.04$). The level of TFF-3 did not depend on sex, age and AS duration. It also did not correlate with GFR and albuminuria.

Conclusions: TFF-3 urinary excretion was higher in patients with AS compared with healthy individuals, as well as in patients receiving NSAIDs compared with TNF α inhibitors. Thus, the marker may be of interest for diagnosis in patients with pre-clinical tubulointerstitial damage, including those associated with the NSAIDs toxicity.

Key words: ankylosing spondylitis, chronic kidney disease, trefoil factor-3

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) относится к хроническим системным воспалительным заболеваниям из группы серонегативных спондилоартритов и характеризуется преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, а также периферических суставов и внутренних органов. Ранняя инвалидизация, значительное снижение качества жизни, повышенный уровень смертности определяют высокую клиническую и медико-социальную значимость АС [1]. Как наиболее частые варианты поражения почек при АС описаны IgA-гломерулонефрит, амилоидная нефропатия в рамках AA-амилоидоза и тубулоинтерстициальный нефрит [2], связанный с высокой медикаментозной нагрузкой, в том числе НПВП и блокаторами протонной помпы [3, 4]. Приводя к почечной недостаточности, данные заболевания не только ухудшают качество жизни пациентов, но и вносят существенный вклад в повышение риска сердечно-сосудистой смертности [5]. Морфологической основой почечной недостаточности являются гломерулосклероз, сосудистый склероз и тубулоинтерстициальный фиброз, обуславливающие наступление терминальной почечной недостаточности. В свою очередь тубулоинтерстициальный фиброз сильнее коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации, чем гломерулярный [6].

Традиционно диагностика почечного поражения основывается на лабораторных показателях: появлении мочевого синдрома, повышении уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Однако данные параметры имеют ряд недостатков, в первую очередь в том, что эти маркеры могут не выявляться на ран-

них стадиях поражения почек [7, 8, 9]. Поэтому существует потребность в новых биомаркерах, которые могли бы идентифицировать лиц с повышенным риском развития клинически развернутой болезни почек, а также улучшить понимание патоморфологии и патофизиологии почечного поражения.

В настоящее время известны потенциально более чувствительные и информативные маркеры, многие из которых сертифицированы USFDA (United States Food and Drug Administration) и EMEA (European Medicines Agency) лишь для доклинических исследований – [10, 11].

Одним из таких биомаркеров является TFF-3, член семейства факторов трилистника (TFFs). TFFs секретируются эпителиальными клетками и играют важную роль в защите и восстановлении слизистой оболочки [12, 13]. Недавние эксперименты показали, что данные пептиды синтезируются на протяжении всего канальцевого аппарата, почек причем TFF-3 преобладает в клетках проксимальных и дистальных канальцев и собирательных трубочек [14]. Была выдвинута гипотеза о том, что TFF-3 может участвовать в регенерации почечного эпителия, возможно, через реституцию, которая начинается практически сразу после повреждения [15], и влиять на дифференцировку, которая происходит в течение более длительного периода времени [16, 17]. Ряд исследований показали, что TFF-3 значительно увеличивается в сыворотке и моче пациентов с ХБП [18-21]. Его секреция может быть ответом на хроническую гипоксию вследствие ишемии, которая связана с тубулоинтерстициальным фиброзом [22]. Одно из исследований IgA-нефропатии подтвердило это, показав, что экспрессия мРНК TFF3 в почках увеличивалась в зависимости от интенсивности

тубулоинтерстициального фиброза [23]. Таким образом, более высокие уровни экскреции TFF-3 имеют место при продолжающейся регенерации, что в свою очередь может свидетельствовать об имеющемся поражении. Таким образом, изучение данного маркера при различных нозологиях представляется крайне актуальным.

Цель: оценить состояние канальцевого аппарата почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) путем измерения уровня мочевого экскреции фактора трилистника 3 (TFF-3).

Материалы и методы

Исследовались образцы мочи 50 пациентов (мужчины/женщины – 37/13) с достоверным диагнозом АС, установленным по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. и ASAS 2009 г. (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, 2009) [24] для аксиального спондилита, которые удовлетворяли следующим критериям: возраст не моложе 18 лет, отсутствие интеркуррентных заболеваний. Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности суставного синдрома – 10 [7; 18] лет. HLA B27 позитивными были 64%. Большинство имело развернутую стадию заболевания. Активность АС оценивалась по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS_{CRP} (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C-reactive protein) [24]. В качестве терапии пациенты получали НПВП, БПВП (сульфасалазин) и ГИБП. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группа контроля состояла из 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех были выполнены лабораторные тесты (общие анализы крови и мочи, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, HLA-B27 сыворотки, креатинин, микроальбумин в разовой порции мочи), УЗИ паренхиматозных органов. По показаниям пациентам выполнялись экскреторная урография, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки на амилоид, в одном случае была выполнена нефробиопсия. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). ХБП констатировалась на основании выявления любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 месяцев, наличия маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или его визуализации, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², сохраняющегося в течение трех и более месяцев,

Таблица 1 | Table 1
Общая характеристика пациентов с АС
General characteristics of patients with AS

| Параметр | Значение |
|---|----------------|
| Мужчины/женщины, n | 37/13 |
| Средний возраст, годы, Ме [25%; 75%] | 39 [34; 56] |
| Длительность суставного синдрома, годы, Ме [25%; 75%] | 10 [7; 18] |
| Стадия, n (%) | |
| ранняя | 5 (10) |
| развернутая | 26 (52) |
| поздняя | 19 (38) |
| Форма, n (%) | |
| Аксиальная форма | 27 (54) |
| АС с внеаксиальными проявлениями в виде периферических артритов | 23 (46) |
| Активность, баллы, Ме [25%; 75%] | |
| BASDAI | 2,8 [1,9; 5,0] |
| ASDASCRP | 2,5 [1,6; 3,1] |
| Функциональный класс, n (%) | |
| 1 | 3 (6) |
| 2 | 9 (18) |
| 3 | 33 (66) |
| 4 | 5 (10) |
| HLA B27 +/-, n | 32/18 |
| Терапия, n (%) | |
| НПВП | 26 (52) |
| ГИБП | 18 (36) |
| БПВП | 6 (12) |

вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [25]. Уровень TFF-3 определялся в утренней порции мочи. Микропробы хранились при температуре минус 25°C до проведения исследования. Уровень маркера измеряли с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы ELISA для человеческого TFF-3 (Cloude-Clone Corp., USA). Полученные значения приводились к мочевого экскреции креатинина, измеренного в тех же порциях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использованы методы непараметрической статистики с выражением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й и 75-й процентиля]). Для межгруппового сравнения количественных признаков двух независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для сравнения трех и более групп – критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения независимых совокупностей по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Взаим-

мосьвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $<0,05$.

Результаты

У пациентов с АС медиана уровня креатинина составила 69 [60; 80] мкмоль/л, СКФ – 105 [83; 119] мл/мин/1,73 м², микроальбуминурии (МАУ) – 4,8 [2,6; 7,2] мг/г креатинина. По данным параметрам исследуемая группа статистически значимо не отличалась от группы контроля ($p>0,05$). ХБП была констатирована у 17 человек (34%): из них стадия 1 – 64%, стадия 2 – 24%, стадия 3 – 0%, стадия 4 – 0%, стадия 5 – 12%. Все они имели стойкий мочевого синдром: в виде изолированной протеинурии – 12%, изолированной эритроцитурии – 59%, сочетания протеинурии и эритроцитурии – 29%. 10 пациентам был диагностирован хронический НПВП-индуцированный тубулоинтерстициальный нефрит, 5 – хронический гломерулонефрит (на основании клинических признаков), 2 (с ХБП С5) – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек (подтвержден морфологически). Согласно полученным статистическим данным, креатинин, СКФ, МАУ

данной категории пациентов достоверно не отличались от аналогичных параметров пациентов без ХБП и здоровых лиц несмотря на то, что у 2 пациентов креатинин был 405 мкмоль/л и 562 мкмоль/л, а СКФ 13 мл/мин и 7 мл/мин соответственно. Результаты измерений пациентов с ХБП С5 были расценены программой как выбросы, то есть отличающимися от основной выборки, вследствие чего они не отразились на медиане и интерквартильном размахе. Лабораторные показатели основной и контрольной групп представлены в таблице 2.

Результаты исследования показали, что уровень TFF-3 у пациентов с АС был статистически значимо выше, чем в группе контроля: медианы составили 52,9 [15,9; 105,7] и 23,3 [1,9; 62,9] нг/ммоль соответственно, ($p=0,02$). Выявлена корреляция маркера TFF-3 с активностью заболевания по BASDAI ($r_s=0,3$, $p<0,05$) и ASDAS ($r_s=0,3$, $p<0,05$), а также с видом проводимой терапии: уровень TFF-3 у пациентов на фоне лечения НПВП был выше по сравнению с теми, кто получал иные виды базисной терапии (ГИБП, БПВП), медианы составили 89,5 [39,8; 118,9] и 32,6 [13,5; 88,2] нг/ммоль, соответственно ($p=0,04$). При этом уровень TFF-3 не зависел от пола, возраста, длительности АС, не коррелировал с СКФ и альбуминурией ($p>0,05$).

Таблица 2 | Table 2

Лабораторные показатели основной и контрольной групп (результаты представлены в виде Ме [25%; 75%])
Laboratory indicators of the main and control groups (results are presented as Me [25%; 75%])

| Показатель | Основная группа | | | Группа контроля, (n=30) | p |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|--|
| | Все пациенты | без ХБП, (n=33) | с ХБП, (n=17) | | |
| Креатинин сыворотки, мкмоль/л | 69 [60; 80] | 72 [61; 79] | 65 [56; 84] | 68 [61; 76] | $p_1^* = 0,52$ $p_2 = 0,28$ $p_3 = 0,77$ $p_4 = 0,64$ |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 105 [83; 119] | 107 [84; 119] | 103 [81; 129] | 110 [91; 120] | $p_1 = 0,17$ $p_2 = 0,10$ $p_3 = 0,39$ $p_4 = 0,91$ |
| МАУ, мг/л | 3,7 [2,2; 5,9] | 4,1 [2,6; 7,9] | 5,6 [3,8; 14,1] | 3,7 [2,2; 5,9] | $p_1 = 0,32$ $p_2 = 0,32$ $p_3 = 0,02$ $p_4 = 0,11$ |
| МАУ, мг/г | 4,8 [2,6; 7,2] | 3,48 [2,6; 6,8] | 5,21 [2,9; 10,4] | 3,4 [2,4; 6,7] | $p_1 = 0,29$ $p_2 = 0,11$ $p_3 = 0,004$ $p_4 = 0,17$ |
| TFF 3, пг/мл | 164,7 [27,0; 613,7] | 543,4 [205,2; 1313,0] | 283,3 [187,1; 849,5] | 164,8 [27,0; 613,7] | $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,01$ $p_3 = 0,03$ $p_4 = 0,58$ |
| TFF 3, нг/ммоль | 52,9 [15,9; 105,7] | 53,4 [20,8; 105,7] | 39,8 [13,3; 124,8] | 23,3 [1,9; 62,9] | $p_1 = 0,02$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,04$ $p_4 = 0,87$ |

* p_1 – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС и группой контроля;

p_2 – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС без ХБП и группой контроля;

p_3 – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС с ХБП и группой контроля;

p_4 – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС с ХБП и без ХБП.

Обсуждение

В доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных оценке уровня мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС. В нашем исследовании уровень мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС без ХБП статистически значимо превышал аналогичные значения у здоровых лиц в группе контроля, что соответствует результатам ранее проведенных исследований на других когортах пациентов [21, 23] и свидетельствует о наличии повреждения почек у пациентов АС, когда еще не реагируют традиционные маркеры ХБП. При этом прослеживается связь уровня TFF-3 с активностью АС: чем выше активность заболевания, тем выше уровень TFF-3 в моче. Это может быть связано по крайней мере с двумя причинами: повышенной медикаментозной нагрузкой, в том числе НПВП в фазу активности болезни, а также высоким уровнем циркулирующих факторов воспаления, которые, как известно, играют важную роль в формировании повреждения биологических тканей и стимулируют в них развитие фиброзных процессов [26]. Кроме того, повышенные уровни TFF-3 на фоне нормальных маркеров клубочкового повреждения вероятнее всего свидетельствуют в пользу преимущественного поражения канальцевого аппарата у данной категории пациентов и диктуют необходимость оценки состояния тубулоинтерстиция наряду с контролем сывороточного креатинина, СКФ и микроальбуминурии.

При сравнении показателей TFF-3 у пациентов с ХБП и без ХБП, были обнаружены некоторые противоречия: пациенты без ХБП имели более высокий уровень маркера по сравнению с пациентами с ХБП, хотя TFF-3 и нарастал по мере снижения СКФ (у пациентов со второй стадией ХБП уровень TFF-3 был выше, чем с первой, медианы составили 524,2 [217,2; 1033,5] и 245,6 [157,5; 849,5] пг/мл, соответственно). Несмотря на то, что разница была статистически не значимой, мы попытались объяснить данный парадокс: пациенты, включенные в исследование, получали терапию с разной вероятностью нефротоксичности. Проведенный анализ показал, что концентрация TFF-3 в моче пациентов на фоне терапии НПВП, была значимо выше, чем у пациентов, получающих БПВП или ГИБП. В нашем исследовании пациенты без диагностированной ХБП по разным причинам чаще получали НПВП ($p=0,04$), что вероятно и повлияло на результаты.

Выводы

Проведенное нами исследование показало, что оценка уровня мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС позволяет выявить поражение канальцевого аппарата почек на ранней (доклинической) стадии, когда еще не реагируют традиционные маркеры ХБП. Уровень мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС

коррелирует со степенью активности заболевания и повышается на фоне терапии НПВП. По сравнению с НПВП, ГИБП имеют более высокий профиль безопасности в отношении поражения почек. Следовательно, оценка уровня мочевого экскреции TFF-3 может представлять интерес не только для исследования функционального состояния канальцев, но и наличия нефропатии, связанной с медикаментозной нефротоксичностью у пациентов с АС. Однако для подтверждения полученных нами данных необходимо проведение дальнейших исследований с участием большего количества пациентов, в том числе на различных стадиях ХБП.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов

Authors have no conflicts of interest

Список литературы

1. Gran J. T., Scomsvoll J. F. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients Br. J. Rheumatol. 1997 Jul; 36(7): 766-771. DOI: 10.1093/rheumatology/36.7.766
2. Мазуров В.И. Болезни суставов. СпецЛит, 2008. 397с. Mazurov V.I. Bolezni sustavov. SpeczLit, 2008. 397p (In Russ).
3. Dhodi D.K. et al. Drug-induced nephrotoxicity. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2014;3(4):591-597. DOI: 10.5455/2319-2003.ijbcp20140826
4. Paueksakon P., Fogo A.B. Drug induced nephropathies. Histopathology. 2017 Jan; 70(1): 94-108. DOI: 10.1111/his.13064
5. Haroon N.N., Paterson J.M., Li P., Inman R.D., Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. Ann Intern Med. 2015; 163(6):409-416. DOI: 10.7326/M14-2470
6. Takaori K., Nakamura J., Yamamoto S., Nakata H., Sato Y., Takase M., Yamamoto T., Economides A.N., Kohno K., Haga H., Sharma K., Yanagita M. Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis. J Am Soc Nephrol. 2016 Aug; 27(8): 2393-2406. DOI: 10.1681/ASN.2015060647.
7. Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmeuder R., Feig P., Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. Nat Biotechnol. 2010 May; 28(5):436-40. DOI: 10.1038/nbt0510-436.
8. Wu L., Parikh C.R. Screening for kidney diseases: older measures versus novel biomarkers. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov; 3(6):1895-901. DOI: 10.2215/CJN.02030408
9. Fuchs T.C., Hewitt P. Biomarkers for drug-induced renal damage and nephrotoxicity-an overview for applied toxicology. AAPS J. 2011 Dec; 13(4):615-631. DOI: 10.1208/s12248-011-9301-x
10. Dieterle F., Sistare F., Goodsaid F. et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. Nat Biotechnol.

2010;28(5):455-462. DOI:10.1038/nbt.1625

11. *Harpur E., Ennulat D., Hoffman D. et al.* Biological qualification of bio-markers of chemical-induced renal toxicity in two strains of male rat. *Toxicol Sci.* 2011 Aug; 122(2): 235-252. DOI: 10.1093/toxsci/kfr112

12. *Hoffmann W.* Trefoil factor family (TFF) peptides and chemokine receptors: a promising relationship. *J Med Chem.* 2009; 52 (21):6505-6510. DOI:10.1021/jm9008136

13. *Kjellev S.* The trefoil factor family: small peptides with multiple functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2009 Apr; 66(8):1350-1369. DOI: 10.1007/s00018-008-8646-5

14. *Rinnert M., Hinze M., Bublitz P. et al.* Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine. *Cell Tissue Res.* 2010 Mar; 339(3):639-647. DOI: 10.1007/s00441-009-0913-8

15. *Hoffmann W.* Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Dec; 62(24):2932-2938. DOI: 10.1007/s00018-005-5481-9

16. *Bonventre J.V.* Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jun; 14(suppl 1):55-61. DOI: 10.1097/01.asn.0000067652.51441.21

17. *Romih R., Koprivec D., Martincic D.S. et al.* Restoration of the rat urothelium after cyclophosphamide treatment. *Cell Biol Int.* 2001; 25(5):531-537. DOI: 10.1006/cbir.2000.0658

18. *Nadkarni G.N., Rao V., Ismail Beigi F. et al.* Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: The ACCORD trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016 Aug; 11(8): 1343-1352. DOI: 10.2215/CJN.12051115

19. *Du T.Y., Luo H.M., Qin H.C. et al.* Circulating serum trefoil factor 3 (TFF3) is dramatically increased in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013 Nov 25; 8(11): e80271. DOI: 10.1371/journal.pone.0080271

20. *Lebererz-Eichinger D., Tudor B., Ankersmit H.J. et al.* Trefoil factor 1 excretion is increased in early stages of chronic kidney disease. *PLoS One* 2015 Sep; 10 (9): e0138312. DOI: 10.1371/journal.pone.0138312

21. *Astor B.C., Kottgen A., Hwang S.J., Bhavsar N., Fox C.S. et al.* Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Nephrol.* 2011 Oct; 34(4): 291-297. DOI:10.1159/000330699

22. *Nangaku M.* Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006 Jan; 17(1): 17-25. DOI: 10.1681/ASN.2005070757

23. *Tanaka K., Sugiyama H., Yamanari T. et al.* Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2018 Sep; 23(9):855-862. DOI:10.1111/nep.13444.

24. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова, М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2019. 464с
Rheumatology. Rossijskie klinicheskie rekomendaczii. Pod red. E.L. Nasonova, M.: GE`OTAR-MEDIA, 2019. 464s

25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl.* 2013; 3: 1-150

26. *Mack M.* Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018 Aug; 68-69: 106-121. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.11.010

Дата получения статьи: 18.01.2020

Дата принятия к печати: 25.07.2020

Submitted: 18.01.2020

Accepted: 25.07.2020