

Почечная дисфункция и современные биомаркеры повреждения почек при HELLP-синдроме и акушерском атипичном гемолитико-уремическом синдроме

Т.В. Кирсанова¹, Н.Л. Козловская^{2,3}, А.И. Балакирева⁴, Т.А. Федорова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

³ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ, 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Балакирева А.И., Федорова Т.А. Почечная дисфункция и современные биомаркеры повреждения почек при HELLP-синдроме и акушерском атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Нефрология и диализ. 2022. 24(4):875-883. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-875-883

Renal dysfunction and current biomarkers of renal damage in HELLP syndrome and obstetric atypical hemolytic uremic syndrome

T.V. Kirsanova¹, N.L. Kozlovskaya^{2,3}, A.I. Balakireva⁴, T.A. Fedorova¹

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4 Academician Oparin Str., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russia

³ «A.K. Yeramishantsev City Clinical hospital of Moscow City Health Department», 15 Lenskaya Str., Moscow, 129327, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119991, Russia

For citation: Kirsanova T.V., Kozlovskaya N.L., Balakireva A.I., Fedorova T.A. Renal dysfunction and current biomarkers of renal damage in HELLP syndrome and obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. Nephrology and Dialysis. 2022. 24(4):875-883. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-875-883

Ключевые слова: беременность, атипичный гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром, острое повреждение почек, ретинол-связывающий белок, $\alpha 1$ -микроглобулин, цистатин С, подокаликсин, NGAL, молекула повреждения почек-1 (KIM-1)

Резюме

Цель: оценить изменения биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) у пациенток акушерского профиля с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) и HELLP-синдромом.

Адрес для переписки: Алина Игоревна Балакирева

e-mail: blkervmd@gmail.com

Corresponding author: Alina I. Balakireva

e-mail: blkervmd@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>

Материалы и методы: в исследование были включены 6 пациенток с HELLP-синдромом и 3 пациентки с аГУС. У всех пациенток оценивалось наличие «классических» признаков ОПП – ОПП диагностировалось согласно наличию хотя бы одного критерия Prakash J. и соавт: (1) внезапное повышение сывороточного креатинина >90 мкмоль/л, (2) олигурия/анурия и (3) необходимость диализа. Помимо рутинного клинико-лабораторного обследования всем пациенткам были исследованы уровни ретинол-связывающего белка, α 1-микроглобулина, цистатина С, подокаликсина, NGAL и молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) в моче.

Результаты: ОПП стандартными методами было диагностировано у всех пациенток с аГУС и у половины пациенток с HELLP-синдромом, тогда как биомаркеры были повышены абсолютно у всех пациенток, причем минимальное количество одновременно повышенных биомаркеров составило три. Все пациентки имели повышение уровня α 1-микроглобулина и ретинол-связывающего белка, 67% пациенток – уровня цистатина С, 44% – KIM-1 и 33% NGAL, что свидетельствует о значимом повреждении канальцевого аппарата почки. Отмеченное повышение уровня подокаликсина у всех пациенток подтверждает наличие гломерулопатии во всех случаях ТМА, даже в отсутствие «классических» симптомов ОПП.

Выводы: Признаки ОПП отмечаются у всех пациенток с признаками ТМА, однако у пациенток с HELLP-синдромом в половине случаев поражение почек носит субклинический характер. Повышение уровня различных маркеров ОПП характеризует комплексное повреждение различных отделов нефрона, в том числе дистальных канальцев. Мы предполагаем, что использование мочевых биомаркеров может быть полезным для ранней диагностики и своевременного назначения терапии ОПП.

Abstract

Objective: to evaluate the changes in biomarkers of acute kidney injury (AKI) in obstetric patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) and HELLP syndrome.

Materials and methods: the study included 6 patients with HELLP syndrome and 3 patients with aHUS. All patients were assessed for the presence of "classic" signs of AKI – AKI was diagnosed according to the presence of at least one of the criteria listed by Prakash J. et al.: (1) sudden increase in serum creatinine >90 μ mol/L, (2) oliguria/anuria, and (3) need for dialysis. In addition to routine clinical and laboratory examinations, all patients were examined for levels of retinol-binding protein, α 1-microglobulin, cystatin C, podocalyxin, NGAL, and kidney injury molecule-1 (KIM-1) in urine.

Results: AKI was diagnosed by standard methods in all patients with aHUS and in half of patients with HELLP syndrome, while biomarkers were elevated in absolutely all patients. The minimal number of simultaneously elevated biomarkers was three. All patients had an increase in the level of α 1-microglobulin and retinol-binding protein, 67% of patients had an increase in the level of cystatin C, 44% of KIM-1, and 33% of NGAL, which indicates a significant damage to the renal tubular apparatus. The marked increase in the level of podocalyxin in all patients confirms the presence of glomerulopathy in all cases of TMA, even in the absence of "classic" symptoms of AKI.

Conclusions: signs of AKI are observed in all patients with signs of TMA, however, in half of patients with HELLP syndrome, kidney damage was subclinical. An increase in the level of various AKI markers characterizes complex damage to various parts of the nephron, including the distal tubules. We suggest that the use of urinary biomarkers may be useful for early diagnosis and timely treatment of AKI.

Key words: pregnancy, atypical hemolytic uremic syndrome, HELLP-syndrome, acute kidney injury, retinol-binding protein, α 1-microglobulin, cystatin C, podocalyxin, NGAL, kidney injury molecule-1 (KIM-1)

Введение

Во всем мире острое повреждение почек (ОПП) в акушерской практике остается одной из причин значительной материнской заболеваемости и смертности, а также неблагоприятных перинатальных исходов [1-3]. Истинную частоту ОПП в акушерской практике оценить сложно в связи с тем, что диагностика ОПП во время беременности не стандартизована и сильно различается даже по данным имеющейся литературы [4]. Использование стандартизированных в общей популяции критериев ОПП

и его стадий, учитывающих концентрацию креатинина в крови и темп диуреза, у беременных женщин может приводить к недооценке частоты ОПП. «Недодиагностика» прежде всего связана с физиологической гестационной гиперфилтацией, приводящей к снижению креатинина сыворотки (СКр) во время беременности, что может маскировать ОПП, не удовлетворяющее общепринятым критериям диагностики. Также необходимо отметить, что повышение СКр является поздним маркером ОПП, в связи с чем не подходит для ранней оценки ОПП. Это ограничивает его использование, поскольку от-

сроченная диагностика влечет за собой запоздалое начало адекватной терапии ОПП. С целью диагностики ОПП на более ранних стадиях требуется поиск новых более специфичных и чувствительных биомаркеров [5]. В последние десятилетия предложен целый ряд новых перспективных молекул для оценки риска развития и скрининга ОПП (цистатин С, α 1-микроглобулин, подокаликсин и другие) [6]. Оценка изменения уровней биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) у пациенток акушерского профиля с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) и HELLP-синдромом, являющимися вариантами тромботической микроангиопатии (ТМА), признанной основной причиной ОПП во время беременности и в раннем послеродовом периоде [7], стал основной целью нашего исследования.

Ретинол-связывающий белок (RBP) представляет собой низкомолекулярный белок, который полностью фильтруется и почти полностью реабсорбируется проксимальными канальцами [8]. Его появление в моче является ранним маркером повреждения проксимальных канальцев. Диапазон нормальных значений колеблется от 0,01 до 0,54 мг/л.

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов) – наиболее изученный биомаркер ОПП. Экспериментальные и клинические исследования кинетики NGAL показали наличие двух пулов этого маркера: системного, который определяет концентрацию NGAL в сыворотке крови (а она, в свою очередь, обусловлена как его накоплением вследствие снижения клубочковой фильтрации, так и возросшей реабсорбцией в проксимальных канальцах) и мочевого, который обеспечивается увеличением синтеза NGAL непосредственно в клетках тубулярного эпителия дистальных канальцев под воздействием повреждающего фактора. Экскреция NGAL с мочой на 24-48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [9]. Диапазон нормальных значений варьирует от 0,7 до 9,6 нг/мл.

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек-1) – трансмембранный гликопротеин, молекулы которого экспрессируются в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения. Его концентрация в моче увеличивается даже при небольшом, субклиническом повреждении почек, что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. В норме референсные значения KIM-1 составляют 630-5000 пг/мл.

Цистатин С относится к функциональным маркерам ОПП. Это белок из семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезируемый всеми ядродержащими клетками организма, постоянно циркулирует в крови, свободно фильтруется, а затем полностью метаболизируется в проксимальных канальцах, не секретирясь ими. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении любого повреждения почек составляет 86%, специ-

фичность – 82%. Нормальные значения меняются в диапазоне от 10 до 44 нг/мл.

α -1-микроглобулин является гликопротеином плазмы крови, принадлежащим к семейству липокалинов, практически полностью фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных канальцах. α -1-микроглобулин участвует в разрушении гемопротеинов и некоторые других субстратов, а также в связывании и деградации гема, в связи с чем изучение его при микроангиопатическом гемолизе кажется перспективным [10]. Для α 1-микроглобулина диапазон нормальных значений варьирует от 0 до 12 мг/л.

Подокаликсин представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый подоцитами. Показано, что содержание подокаликсина в моче коррелирует с количеством потерянных подоцитов [11]. В норме подокаликсин в моче определяться не должен, поэтому его наличие даже в минимальном объеме свидетельствует о повреждении гломерулярного фильтра.

Материалы и методы

В исследование было включено 9 женщин, средний возраст которых составил $30,67 \pm 6,74$ лет (от 21 до 41 года), госпитализированных в НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова МЗ РФ за 2021 год.

Пациентки были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 3 пациенток с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), ассоциированным с беременностью, средний возраст которых составил $37,00 \pm 6,08$ лет (от 30 до 41 года). Вторая группа – из 6 пациенток с HELLP-синдромом, в среднем возрасте $27,50 \pm 4,68$ лет (от 21 до 32 лет). HELLP-синдром был диагностирован согласно критериям Tennessee: тромбоцитопения менее $100\,000^9/\text{л}$, АСТ более 70 ЕД/л, АДГ более 600 ЕД/л. Регресс симптомов ТМА у всех наступал в течение 48 часов после родоразрешения. Диагноз аГУС был установлен на основании возникновения или прогрессии признаков ТМА после родоразрешения при исключении всех иных возможных причин ТМА: активность ADAMTS-13 более 10%, отсутствие инфекционного процесса, STEC-ГУС – выполнялось исследование стула на STEC, шига-токсин-продуцирующей *E. Coli* – и отрицательными значениями антифосфолипидных антител. Маленькая выборка пациентов объясняется тем, что HELLP-синдром и, тем более, аГУС при беременности крайне редки.

Клинически ОПП определяли при наличии хотя бы одного критерия из рекомендованных Prakash J и соавт. для диагностики ОПП в акушерской практике: (1) внезапное повышение сывороточного креатинина более 90 мкмоль/л, (2) олигурия / анурия и (3) необходимость диализа [12, 13]. Поэтому всем больным неоднократно исследовали концентрацию креатинина крови и мониторировали темп диуреза.

Во всех образцах мочи, собранных в день постановки диагноза (стоит отметить, что у пациенток с HELLP-синдромом анализ был собран до родоразрешения, у пациенток с aTUS после исключения других вариантов TMA уже после родоразрешения), мы определяли уровень биомаркеров ОПП: **ретинолсвязывающего белка (RBP), α 1-микроглобулина, цистатина С, подокаликсина, NGAL и молекулу повреждения почек-1 (KIM-1-kidney injury molecule-1)**. Все реакции были выполнены с использованием «сэндвич» типа иммуноферментного анализа с полным учетом всех технических замечаний. Полученные значения были интерпретированы с помощью данных мировой литературы и результатов исследований, которые устанавливали диапазон референсных значений в популяции. С учетом того, что данные биомаркеры считаются весьма чувствительными для обнаружения ОПП на ранней, доклинической стадии, а сама по себе беременность может сопровождаться гломерулярным эндотелиозом, который не является, как считалось ранее, патогномичным только для преэклампсии, мы сравнивали наши результаты с общей популяцией.

Статистические методы обработки

Все данные вносились в электронные таблицы в приложении Microsoft Excel. Статистическая обработка выполнялась с помощью программного пакета SPSS Statistics. Учитывая, что все полученные нами выборки являлись непараметрическими, для описания количественных данных рассчитывались медиана, 25-й и 75-й квартили; для определения статистической значимости различий применялся критерий Манна-Уитни; для оценки связей между группами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения p для сравнения сверхмалых групп не рассчитывались.

Результаты

Все 3 пациентки с aTUS, вошедшие в исследование, имели признаки ОПП различной степени выраженности и нуждались в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Максимальные значения СКр в этой группе составили 617 мкмоль/л, хотя у одной пациентки был зарегистрирован «скромный» уровень 187 мкмоль/л. Это можно объяснить тем, что в связи с анурией и угрожающим отеком легких ей было рано инициировано диализ, и, вероятно, уровни СКр не достигли своего истинного пика. Клинико-лабораторная характеристика пациенток представлена в таблице 1.

В группе пациенток с HELLP-синдромом только трое из 6 женщин также имели «классические» признаки ОПП. Максимальный уровень СКр в этой группе составил 282,3 мкмоль/л, тогда как у 3 пациенток без клинических признаков ОПП он колебался от 66,6 до 78,6 мкмоль/л, т.е. соответствовал гестационной норме. Ни одна из пациенток с HELLP-синдромом не нуждалась в проведении ЗПТ.

Несмотря на то, что клинически ОПП было диагностировано только у двух третей вошедших в исследование пациенток (6 из 9), у всех включенных в исследование имело место повышение как минимум трех биомаркеров. Повышение только трех маркеров было зарегистрировано у трех пациенток – у одной с aTUS и двух с HELLP-синдромом (рис. 1). У двух пациенток (одна с aTUS и одна с HELLP-синдромом) с максимально выраженными клиническими признаками ОПП, было отмечено повышение всех шести маркеров ОПП одновременно.

Среди пациенток без клинических признаков ОПП у двух было зарегистрировано повышение трех маркеров, у одной сразу пяти, а с клиническими признаками ОПП у двух – шести, а у двух – пяти (рис. 2).

Таблица 1 | Table 1

Клинические и лабораторные параметры пациенток с aTUS и HELLP-синдромом
Clinical and laboratory parameters of patients with aHUS and HELLP-syndrome

Параметры	1 группа aTUS (n = 3)	2 группа HELLP-синдром (n = 6)
Гемоглобин, 110-136 г/л	63,00 [60,00; 84,00]	85,00 [57,75; 105,50]
Тромбоциты, 150-348 x 10 ³ /л	36,00 [10,00; 125,00]	59,50 [35,25; 112,25]
АСТ/АЛТ, 0-40 Ед/л	56,70 [5,00; 559,00] / 35,00 [31,60; 754,00]	120,95 [51,60; 293,07] / 128,65 [46,00; 282,82]
ЛДГ, 207-314 Ед/л	2707,00 [117,60; 2800,20]	1859,05 [852,50; 4341,62]
Креатинин, 53-90 мкмоль/л	474,40 [187,00; 617,00]	100,20 [66,60; 282,52]
Протеинурия, 0-0,3 г/л	1,67 [0,68; 2,34]	1,87 [0,89; 2,75]
Потребность в ЗПТ	100%	0%
Олигурия / анурия	100%	16,7%
Срок родоразрешения, нед	25,00 [21,00; 33,00]	33,50 [28,25; 37,50]
Метод родоразрешения (оперативный / естественный, %)	67% / 33%	100% / 0%
Живорожденность, %	67%	100%

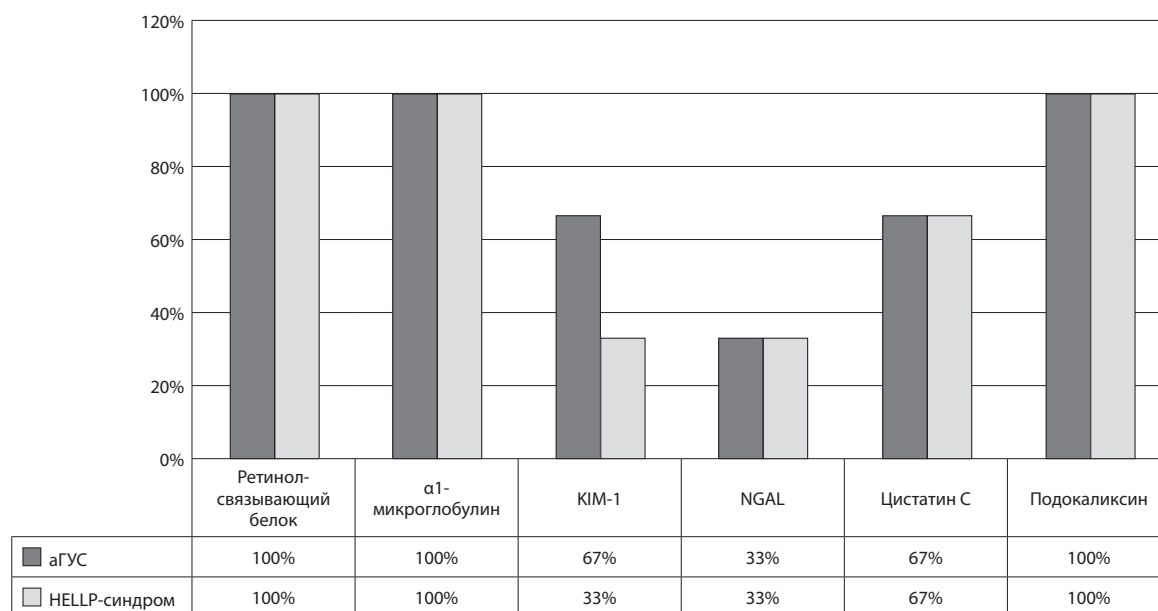


Рис. 1. Частота встречаемости повышенных уровней биомаркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом.

Fig. 1. The frequency of occurrence of elevated levels of AKI biomarkers in patients with aHUS and HELLP-syndrome.

Полученные результаты маркеров ОПП продемонстрированы в таблице 2. Уровни **ретинол-связывающего белка (РВР)** и **α1-микроглобулина** были повышены у всех (100%) пациенток обеих групп. Однако выраженность этого повышения различалась: так, в группе аГУС у двух пациенток показатели РВР превышали норму почти в 1000 раз, тогда как у третьей пациентки были всего лишь в сто раз выше нормы. Средние значения РВР у пациенток с аГУС были выше, чем при HELLP-синдроме.

Показатели **α1-микроглобулина** были повышены и сопоставимы у всех пациенток. Была выявлена



Рис. 2. Доля одномоментно повышенных биомаркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом с верифицированным клинически ОПП (n=6).

Fig. 2. Percentage of simultaneously elevated AKI biomarkers in patients with aHUS and HELLP-syndrome with clinically verified AKI (n=6).

умеренная прямая корреляция α1-микроглобулина с протеинурией ($r=0,45; p<0,01$).

Уровень **KIM-1** был повышен у 4 (44%) пациенток: у 2 пациенток с аГУС и у 2 – с HELLP-синдромом. Более высокие результаты также продемонстрировали пациентки с аГУС.

Уровень **NGAL** в моче был повышен у 3 (33%) пациенток: одной с аГУС и двух пациенток с HELLP-синдромом. Во второй группе уровень NGAL превышал норму в 5-11 раз. Противоречивые показатели получены при исследовании уровня NGAL в группе аГУС: средние значения по группе в целом оказались повышенными, что было обусловлено более чем десятикратным повышением уровня NGAL у одной из пациенток, тогда как его показатели у двух других пациенток находились в референсных пределах. Была выявлена умеренная обратная корреляция NGAL с уровнем протеинурии ($r=-0,45; p<0,01$), что, по-видимому, является следствием малой выборки.

Уровень **цистатина С** был повышен у 6 пациенток (67%), у 5 из которых повышение оказалось более чем двукратным со средними значениями $172,08 \pm 111,54$ нг/мл. Более высокие значения данного маркера ОПП в моче были зафиксированы у пациенток с аГУС. В группе HELLP-синдрома уровень цистатина С был повышен у 4 пациенток, у двух из которых оказался ниже 100 нг/мл, а у двух других около 400 нг/мл.

Пододокаликсин определялся в моче у всех пациенток с аГУС и HELLP-синдромом (100%), что указывает на повреждение подоцитов у всех пациенток с ТМА.

Таблица 2 | Table 2

Уровень маркеров ОПП в моче у пациенток с различными вариантами ТМА
The level of AKI markers in urine in patients with various types of TMA

Маркеры ОПП	Нормальные значения	1 группа аГУС (n=3)	2 группа HELLP-синдром (n=6)
Ретинол-связывающий белок (RBP)	0,01-0,54 мг/л	388,67 [54,69; 472,19]	353,69 [159,40; 554,04]
α1-микроглобулин	0-12 мг/л	21,08 [20,00; 24,00]	20,04 [18,15; 22,02]
КИМ-1	630-5000 пг/мл	8627,50 [2929,00; 11712,50]	6149,83 [2836,75; 11597,50]
Липокалин-2/NGAL	0,7-9,6 нг/мл	6,68 [2,42; 102,03]	31,31 [2,88; 71,12]
Цистатин С	10-44 нг/мл	148,64 [21,59; 395,12]	74,84 [29,55; 381,61]
Подокаликсин	0 нг/мл	0,36 [0,19; 0,54]	0,51 [0,38; 0,60]

Значения для каждого параметра представлены на диаграммах рассеяния на рисунке 3.

Поскольку использованные нами маркеры отражают поражение разных отделов нефрона, мы проанализировали их возможные связи между собой. Выявлены сильные значимые прямые корреляции между маркерами, отражающими повреждение проксимальных канальцев: RBP и цистатином С ($r=0,63$; $p<0,01$); RBP и NGAL ($r=0,64$; $p<0,01$); NGAL и цистатином С ($r=0,93$; $p<0,01$), что является, с одной стороны, ожидаемым результатом, с другой – свиде-

тельствует о преимущественном поражении именно этого отдела нефрона. Выявлена сильная обратная связь между КИМ-1 и подокаликсином ($r=-0,67$; $p<0,01$), что сложно трактовать однозначно.

Мы также проанализировали связи других лабораторных показателей с уровнем биомаркеров ОПП. Были выявлены множественные корреляции: значимые связи между концентрацией ЛДГ и RBP ($r=0,63$; $p<0,01$); ЛДГ и NGAL ($r=0,60$; $p<0,01$); ЛДГ и цистатином С ($r=0,54$; $p<0,01$), что также было ожидаемым результатом: при большей выра-

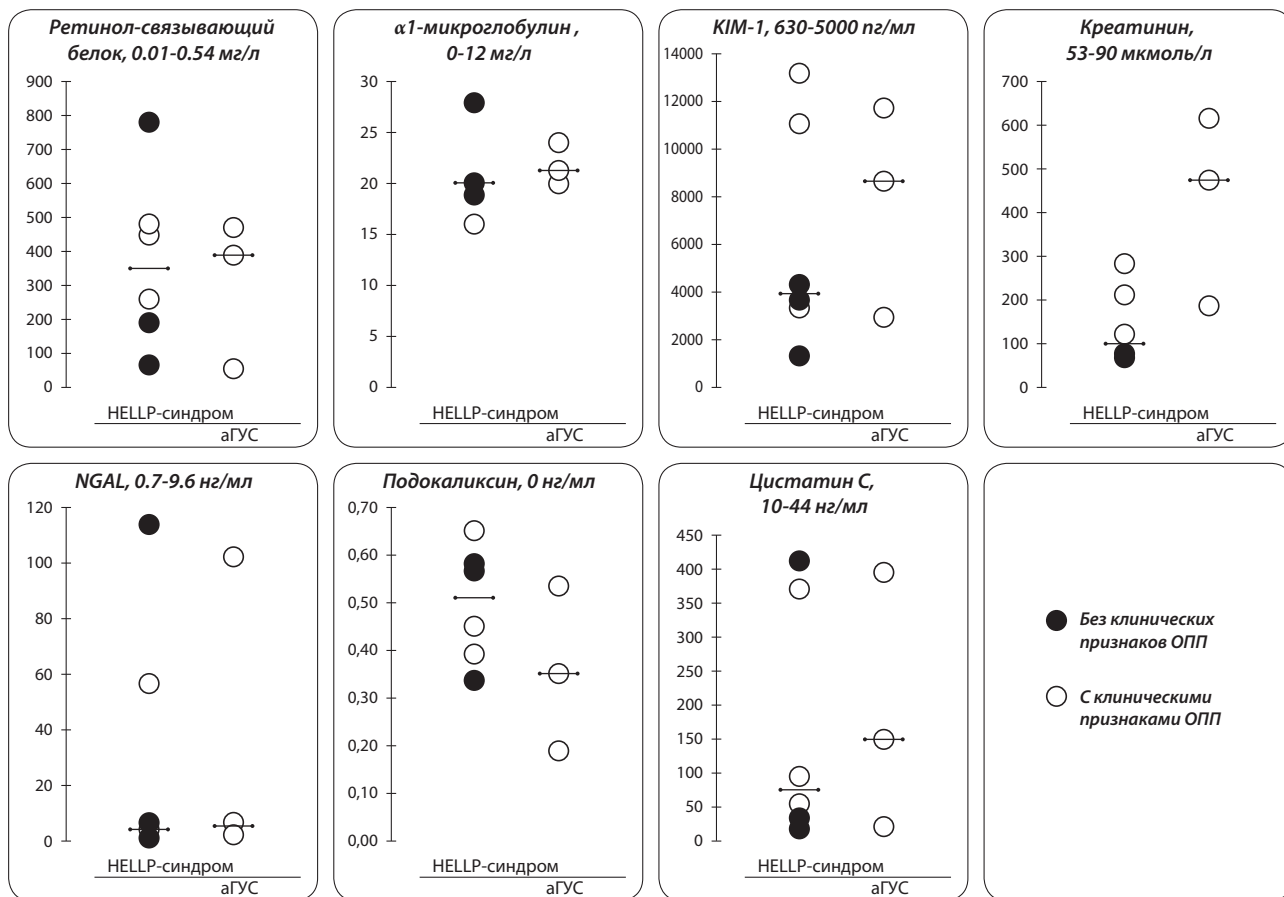


Рис. 3. Концентрации биомаркеров ОПП в моче у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом.

Fig. 3. Concentrations of AKI biomarkers in urine in patients with aHUS and HELLP-syndrome.

женности микроангиопатического гемолиза выше риск гемоглобинурического поражения канальцев. Кроме этого, были выявлены обратные корреляции: концентрации гемоглобина и цистатина С ($r=-0,52$; $p<0,01$); числа тромбоцитов и RBP ($r=-0,57$; $p<0,01$) и KIM-1 ($r=-0,65$; $p<0,01$). Обращает на себя внимание сильная прямая связь между уровнем подокаликсина и числом тромбоцитов ($r=0,74$; $p<0,01$).

Обсуждение

Наша работа представляет собой одно из редких исследований, сравнивающих особенности ОПП при двух формах ТМА – аГУС и HELLP-синдроме – в акушерской практике. Долгое время считалось, что основное отличие данных вариантов ТМА – отсутствие или редкость ОПП при HELLP-синдроме, тогда как при аГУС ОПП развивается практически в 100% случаях. Частота ОПП при HELLP синдроме четко не определена и, по данным литературы, варьирует в широком диапазоне от 7,7% до 65% [14-18]. Согласно нашему предыдущему исследованию, ОПП определяется у 39% пациенток с HELLP-синдромом [19].

Результаты прошлого и настоящего исследований подтверждают возможность повреждения почек при HELLP-синдроме, аналогичного таковому при аГУС. Следует отметить, что в трети случаев поражение почек носило субклинический характер: уровень креатинина оставался в общепринятых референсных интервалах, однако количество повышенных маркеров ОПП колебалось от трех до пяти, что, вероятно, объясняется не только запаздывающим повышением уровня СКр, но и тем, что своевременное родоразрешение позволяет быстро купировать жизнеугрожающую ТМА и способствует быстрому регрессу почечной дисфункции. Частота развития клинически манифестного ОПП была прямо ассоциирована с числом одновременно повышенных маркеров.

Полученные результаты, свидетельствующие о повышении уровня исследуемых нами маркеров ОПП у пациенток с аГУС и HELLP-синдромом, затруднительно сопоставить с данными мировой литературы из-за малого количества публикаций, хотя эти же маркеры неоднократно исследованы при преэклампсии (ПЭ). Данные литературы демонстрируют статистически значимое увеличение концентрации RBP в моче при ПЭ по сравнению с физиологически протекающей беременностью [20], а также концентрации KIM-1 с нормализацией после родоразрешения [21, 22]. В серии работ показано статистически значимое увеличение сывороточной концентрации NGAL у пациенток с ПЭ [21, 23, 24]. Принимая во внимание тот факт, что HELLP-синдром является осложненным течением ПЭ, а атипичному ГУС практически всегда предшествует ПЭ, можно сделать вывод о том, что повышение мочевых биомаркеров

является специфичным и чувствительным не только для ПЭ, но и для ее осложнений.

Диагностическая и прогностическая значимость цистатина С как маркера ОПП достаточно хорошо известна и продемонстрирована в большом количестве исследований на разных популяциях, в том числе и беременных пациенток [25, 26]. Поэтому его появление в моче было ожидаемым событием при всех вариантах ТМА. Однако результаты нашего исследования показали, что только на этот маркер, по-видимому, ориентироваться не стоит, так как даже в случае диализ-потребного ОПП его значение может оставаться нормальным, как демонстрирует пример одной нашей пациентки.

Обнаружение подокаликсина в моче у всех пациентов с ТМА подтверждается данными литературы. Ну У. и соавт. (2020) оценили связь между повреждением подоцитов и клинико-патологическими особенностями почечной ТМА, окрасив в нефробиоптатах специфические маркеры (синаптоподин и подокаликсин). Во всех образцах преобладало повреждение подоцитов, а уровни маркеров были тесно связаны с выраженностью ОПП [27].

Сочетание повреждения гломерулярного и канальцевого аппарата почек подтверждают значимые прямые связи между биомаркерами, характеризующими повреждение проксимальных канальцев, а также между маркерами, характеризующими повреждение как проксимальных, так и дистальных канальцев.

Анализируя этот факт, мы пришли к выводу, что такая комбинация характерна для ТМА в акушерстве. В нашем предыдущем исследовании с морфологическим изучением ткани почки у нескольких пациенток, не вошедших в данное исследование, было продемонстрировано повреждение канальцевого эпителия с его дистрофией, зонами некрозов, полной либо частичной утратой «щеточной каймы» с неравномерным снижением высоты канальцевого эпителия. У них, же помимо канальцевого поражения, был субтотальный некроз многих клубочков, в которых были выявлены множественные зоны повреждения эндотелия в виде отека, десквамации, а также множественные тромбы и сладжи эритроцитов [19].

Выявленная сильная обратная связь между KIM-1 и подокаликсином может косвенно свидетельствовать о том, что канальцы более чувствительны к ишемии, нежели клубочки, и для реализации тяжелого гломерулярного повреждения требуется больше времени.

Полученные разнонаправленные данные при анализе связей между протеинурией и различными маркерами ОПП (умеренная прямая связь с $\alpha 1$ -микроглобулином и обратная связь с NGAL и ретинол-связывающим белком), по-видимому, объясняются тем, что тяжесть почечного повреждения не определяется выраженностью протеинурии. Проведенное исследование имеет некоторые ограничения, которые следует учитывать. Это, в частности, не одновременное определение белка в моче и мар-

керов ОПП, использование разовой порции мочи из-за сложности в ряде случаев оценки суточной протеинурии в связи с тяжестью состояния пациентов. Еще одним ограничением нашей работы является разный срок забора мочи на исследование – до родоразрешения у пациенток с HELLP-синдромом и после него – у пациенток с aГУС. В последнем случае эта вынужденная отсрочка была обусловлена необходимостью исключения иных форм ТМА, что требовало определённого времени.

Заключение

Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают тот факт, что поражение почек, в том числе с формированием ОПП, является характерным признаком различных вариантов ТМА у беременных женщин, в том числе и HELLP-синдрома. Однако у 50% пациенток с HELLP-синдромом поражение почек носит субклинический характер и протекает без повышения уровня креатинина. Учитывая тот факт, что во всем мире ОПП у беременных, рожениц и родильниц приводит к увеличению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, а своевременная терапия способна привести к регрессу явлений ОПП, важным аспектом остается раннее распознавание феномена ОПП во всех случаях акушерской ТМА. Это подтверждает необходимость выявления более чувствительных и специфичных маркеров, которыми при более детальном изучении могут стать проанализированные нами биомаркеры. Согласно полученным результатам, почечное повреждение характеризуется совокупностью тубулярной и гломерулярной дисфункции, однако стадийность и последовательность этого процесса требует дальнейшего изучения.

Мы полагаем, что использование мочевых биомаркеров может быть полезным для ранней диагностики ОПП в акушерстве.

Вклад авторов: А.И.Б. – сбор и обработка материала, Т.В.К. – написание текста, Н.Л.К. – редактирование текста, Т.А.Ф. – общее руководство.

Authors contribution: A.I.B. – data collection and analysis, T.V.K. – writing the manuscript, N.L.K. – manuscript editing, T.A.F. – supervision.

Авторы:

Татьяна Валерьевна Кирсанова,
ORCID: 0000-0002-6125-590X,
a_tatyua@mail.ru

Наталья Львовна Козловская,
ORCID: 0000-0002-4275-0315,
nkozlovskaya@yandex.ru

Алина Игоревна Балакирева,
ORCID: 0000-0003-0362-580X,
blkrvmd@gmail.com

Татьяна Анатольевна Федорова,
ORCID: 0000-0001-6883-4456,
tfedorova1@mail.ru

Authors:

T.V. Kirsanova,
ORCID: 0000-0002-6125-590X,
a_tatyua@mail.ru

N.L. Kozlovskaya,
ORCID: 0000-0002-4275-0315,
nkozlovskaya@yandex.ru

A.I. Balakireva,
ORCID: 0000-0003-0362-580X,
blkrvmd@gmail.com

T.A. Fedorova,
ORCID: 0000-0001-6883-4456,
tfedorova1@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Prakash J., Vobra R., Wani I.A. et al. Decreasing incidence of renal cortical necrosis in patients with acute renal failure in developing countries: a single-centre experience of 22 years from Eastern India. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007. 22(4):1213-1217. doi: 10.1093/ndt/gfl7614
2. Liu D., He W., Li Y. et al. Epidemiology of acute kidney injury in hospitalized pregnant women in China. *BMC Nephrol*. 2019. 20(1):67. doi: 10.1186/s12882-019-1255-8
3. Liu Y., Ma X., Zbeng J. et al. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017. 17(1):235. doi: 10.1186/s12884-017-1402-9
4. Piccoli G.B., Conijn A., Attini R. et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *J Nephrol*. 2011. 24(3):282-99. doi: 10.5301/JN.2011.7978
5. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K. et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017. 219(3):554-572. doi: 10.1111/apha.12764
6. Wen Y., Parikh C.R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021. 58(5):354-368. doi: 10.1080/10408363.2021.1879000
7. Taber-Hight E., Shab S. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020. 27(6):455-460. doi: 10.1053/j.ackd.2020.06.002
8. Pereira A.B., Nishida S.K., Vieira J.G. et al. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. *Clin Chem* 1993. 39:472-476.
9. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y. et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007. 18(2):407-413. doi: 10.1681/ASN.2006080882
10. Robles N.R., Lopez Gomez J., Garcia Pino G. et al. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney dis-

case. *Med Clin (Barc)*. 2021. 157(8):368-370. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.061

11. *Sun D., Zhao X., Meng L.* Relationship between urinary podocytes and kidney diseases. *Ren Fail*. 2012. 34(3):403-407. doi: 10.3109/0886022X.2011.649627

12. *Prakash J., Pant P., Prakash S. et al.* Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016. 26:262-267. doi: 10.4103/0971-4065.161018

13. *Prakash J., Ganiger V.C.* Acute Kidney Injury in Pregnancy-specific Disorders. *Indian J Nephrol*. 2017. 27(4):258-270. doi: 10.4103/0971-4065.202406

14. *Erdemoglu M., Kuyumcuoglu U., Kale A., Akdeniz N.* Factors affecting maternal and perinatal outcomes in HELLP syndrome: evaluation of 126 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2010. 37(3):213-216. PMID: 21077527

15. *Gedik E., Yucel N., Sabin T. et al.* Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2017. 36(1):21-29. doi: 10.1080/10641955.2016.1218505

16. *Huang C., Chen S.* Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol*. 2017. 18(1):146. doi: 10.1186/s12882-017-0551-4.

17. *Selcuk N.Y., Odabas A.R., Cetinkaya R. et al.* Outcome of pregnancies with HELLP syndrome complicated by acute renal failure (1989-1999). *Renal Fail*. 2000. 22(3):319-327. doi: 10.1081/jdi-100100875

18. *Drakeley A.J., Le Roux P.A., Anthony J., Penny J.* Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 2002. 186(2):253-256. doi: 10.1067/mob.2002.120279

19. *Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А.* Особенности нефропатии при различных вариантах тромботических микроангиопатий в акушерской практике. *Медицинский совет*. 2021. 13:128-137. doi: 10.21518/2079-701X-2021-13-128-137

Kirsanova T.V., Balakireva A.I., Fedorova T.A. Features of nephropathy in various types of thrombotic microangiopathies in obstetric practice. *Meditsinskiy sovet*. 2021. 13:128-137. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-13-128-137

20. *Xiao J., Niu J., Ye X. et al.* Combined biomarkers evaluation for diagnosing kidney injury in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2013. 32(4):439-49. doi: 10.3109/10641955.2013.827203

21. *Yalman M.V., Madendag Y., Sabin E. et al.* Effect of preeclampsia and its severity on maternal serum NGAL and KIM-1 levels during pregnancy and the post-pregnancy period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021. 256:246-251. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.040

22. *Berenji M.G., Berenji H.G., Pashapour S., Sadeghpour S.* Serum Netrin-1 and Urinary KIM-1 levels as potential biomarkers for the diagnosis of early preeclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2022. 42(4):636-640. doi: 10.1080/01443615.2021.1945010

23. *Kim S.M., Park J.S., Normitz E.R. et al.* Circulating levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia. *Reprod Sci*. 2013. 20(9):1083-1089. doi: 10.1177/1933719113477480

24. *Moyake N., Buchmann E., Crowther N.J.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a diagnostic marker of acute kidney injury in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016. 42(11):1483-1488. doi: 10.1111/jog.13088

25. *Zhang Z., Lu B., Sheng X., Jin N.* Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011. 58(3):356-365. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.02.389

26. *Amaral Pedrosa L., Nobre V., Dias Carneiro de Almeida C. et al.* Acute kidney injury biomarkers in the critically ill. *Clin Chim Acta*. 2020. 508:170-178. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.024

27. *Hu Y.F., Tan Y., Yu X.J. et al.* Podocyte Involvement in Renal Thrombotic Microangiopathy: A Clinicopathological Study. *Am J Nephrol*. 2020. 51(9):752-760. doi: 10.1159/000510141

Дата получения статьи: 17.07.2022

Дата принятия к печати: 21.11.2022

Submitted: 17.07.2022

Accepted: 21.11.2022