

Мурашко А.В.¹, Файзуллин Л.З.², Мурашко А.А.¹

ПОДОЦИТОУРИЯ КАК МАРКЕР ПРЕЭКЛАМПСИИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»

Минздрава России, г. Москва

Для корреспонденции: Мурашко Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: murashkoa@mail.ru

Роль почек в патогенезе преэклампсии до сих пор остаётся предметом дискуссий. Имеются убедительные доказательства, что нарушение нормальной функции почек, обусловленное потерей подоцитов, является основной причиной развития протеинурии и гипертензии. Высвобождение подоцитов, подоцитарных белков и подоцитарной матричной РНК (мРНК) может использоваться для диагностики преэклампсии (ПЭ) и служить маркером активного заболевания почек. Проведённый в данном обзоре анализ публикаций показал, что подоциты и подоцитарные белки могут быть выявлены задолго до появления протеинурии и гипертензии, что делает их перспективными маркерами для ранней диагностики ПЭ. Измерение концентрации нефрина и его мРНК позволяет уже во II триместре беременности, до появления основных признаков заболевания, с достаточно высокой эффективностью оценить риск развития ПЭ и провести дифференциальную диагностику между ПЭ и гестационной гипертензией.

Ключевые слова: преэклампсия; подоцитоурия; нефринурия; диагностика.

Для цитирования: Мурашко А.В., Файзуллин Л.З., Мурашко А.А. Подоцитоурия как маркер преэклампсии. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(3): 145—148.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-145-148>

Murashko A.V.¹, Faizullin L.Z.², Murashko A.A.¹

PODOCYTURIA AS A MARKER FOR PREECLAMPSIA

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

²V.I. Kulakov Scientific center of obstetrics, gynecology and Perinatology, Moscow, 117198, Russian Federation

The role of kidneys in the pathogenesis of preeclampsia is still a matter of debate. There is strong evidence that a disturbance in the function of normal kidney due to the loss of podocytes is the main cause of the development of proteinuria and hypertension. The release of podocytes, podocytic proteins and podocytic matrix ribonucleic acid (mRNA) can both be used for the diagnostics of preeclampsia and serve as a marker of the active disease of the kidney. The performed in this review analysis of publications showed that podocytes and podocytic proteins can be detected long before the appearance of proteinuria and hypertension, which makes them promising markers for the early diagnosis of preeclampsia. Measurement of the concentration of nephrin and its mRNA allows both assess the risk of development of preeclampsia and make the differential diagnosis between preeclampsia and gestational hypertension with a sufficiently high efficiency already in the second trimester of pregnancy, long before the appearance of the main signs of the disease.

Key words: preeclampsia; podocyturia; Nephriuria; diagnostics.

For citation: Murashko A.V., Faizullin L.Z., Murashko A.A. Podocyturia as a marker for preeclampsia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*, 2017; 4(3): 145—148 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-3-145-148>

For correspondence: Andrey V. Murashko, MD, PhD, DSci., professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, e-mail: murashkoa@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 28.06.2017

Accepted 09.08.2017

Преэклампсия (ПЭ) — уникальное для беременности гипертоническое расстройство, которое остаётся главной причиной пренатальной и материнской заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Это мультисистемная болезнь, причины которой до сих пор окончательно не изучены, и родоразрешение остаётся единственным и окончательным способом лечения. Известно много патофизиологических процессов, связанных с этим синдромом, но все они сходятся в одной точке — развитии системной эндотелиальной дисфункции, гипертензии и протеинурии. В отличие от других гипер-

тонических расстройств беременности ПЭ — системное заболевание с поражением многих органов.

Считается, что ПЭ развивается в 2—8% от числа случаев неосложнённых беременностей, и около 50—75 тыс. женщин в год умирают от осложнений этого заболевания [2]. Обычно ПЭ рассматривается как одна из разновидностей гипертонических нарушений беременности, которые охватывают спектр клинических проявлений от хронической артериальной гипертензии к более серьёзным формам, включая ПЭ, эклампсию и HELLP-синдром. Кроме того, различают клиническую

картину ПЭ, которая отражает основные патологические механизмы. Например, в клинической практике существуют такие категории ПЭ, как ранняя (до 34 нед беременности) и поздняя ПЭ (после 34 нед беременности) [3], умеренная ПЭ и тяжёлая ПЭ [4], обоснованные отсутствием или присутствием тяжёлой гипертонии, определяемой как уровень АД более 160/100 мм рт. ст. и уровень протеинурии, равный или превышающий 5 г/сут, неврологическое, почечное или сердечное ухудшение или признаки HELLP-синдрома [5, 6].

Роль почечной патологии при преэклампсии в виде эндотелиоза уже давно не вызывает сомнений. Протеинурия — один из основных признаков ПЭ, дифференцирующий её от других гипертонических заболеваний беременности, развивается вследствие набухания почечных эндотелиальных клеток и разрушения (нарушения функционирования) фенестр [7].

При нормальной беременности почечный кровоток и гломерулярная фильтрация достоверно увеличиваются, тогда как при ПЭ гломерулярная фильтрация уменьшается [5]. Гистологически в почках при ПЭ выявляют следующие изменения: гломерулярные эндотелиальные клетки разбухают с облитерацией просвета капилляров — явление, известное как эндотелиоз. Поражение эндотелия в почках при ПЭ ассоциировано с системной эндотелиальной дисфункцией. Таким образом, почечная патология при ПЭ в виде эндотелиоза давно известна, и почечная симптоматика образует основу для нефроцентрического взгляда в исследованиях и клинической практике при ПЭ [7]. В основе этих симптомов лежат эндотелиальная дисфункция, воспаление и сосудистые дефекты, которые могут привести к различным осложнениям в разных системах органов.

Эндотелиальная дисфункция часто рассматривается как следствие дисбаланса между циркулирующими проангиогенными и антиангиогенными факторами в пользу последних, что приводит к снижению уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и плацентарного фактора роста [8]. Эксперименты на мышах показали, что частичное снижение уровня васкулярного эндотелиального фактора роста в подоцитах приводит к протеинурии и эндотелиозу [9]. Однако остаётся невыясненным, как эндотелиальная дисфункция может влиять на изменения проницаемости стенок гломерулярных капилляров.

По аналогии с другими заболеваниями почек протеинурия при ПЭ представляет собой маркер поражения почек. Последние данные свидетельствуют о том, что подоцитурия, т. е. высвобождение жизнеспособных клубочков эпителиальных клеток (подоцитов) с мочой, может начаться до появления клинических признаков ПЭ, потенциально представляющих более ранний маркер повреждения почек, чем протеинурия [10, 11]. Подоциты представляют собой висцеральные эпителиальные клетки, покрывающие клубочковые (гломерулярные) капилляры почек, функция которых состоит в обеспечении фильтрации плазмы крови и задержании

крупных молекул, таких как белки, и профильтровывании небольших молекул, таких как молекулы воды, солей и сахаров. При многих заболеваниях, сопровождающихся протеинурией, выявляется повышенное содержание подоцитов в моче (подоцитурия) [12, 13].

В нескольких лабораториях независимо друг от друга выявили значительное повышение уровня подоцитов, подоцитспецифических белков и мРНК этих белков в моче беременных с ПЭ по сравнению с их уровнем в моче беременных женщин. V.D. Garović и соавт., используя иммунофлуоресцентный метод с подоцитспецифическими антителами, первыми обратили внимание на присутствие подоцитов в моче беременных с ПЭ, тогда как при нормально протекающей беременности подоциты выявлялись в минимальном количестве [14]. По данным G. Chen и соавт., концентрация подоцитов в моче у беременных с ПЭ в 6 раз выше, чем при нормальной беременности, и в 2,2 раза выше, чем у беременных с гестационной гипертензией [15].

I.M. Craici и соавт. установили, что подоцитурия при ПЭ выявляется уже в конце II триместра, до появления таких симптомов заболевания, как гипертензия и протеинурия [16]. Более того, было показано, что количественное измерение подоцитов в моче в конце II триместра позволяет достигать почти 100% чувствительности и специфичности диагностики ПЭ. Выявлена положительная корреляция между степенью выраженности протеинурии и подоцитурией [17]. Подоцитурия может служить ранним доклиническим маркером развития ПЭ. Предполагается также, что высвобождение подоцитов в мочу при ПЭ может говорить о скрытых заболеваниях почек, которые могут проявиться у женщины в будущем [18].

Есть также доказательства в пользу связи повреждения подоцитов с дисрегуляцией проангиогенных факторов. Подоциты являются основным источником сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в клубочках [15]. Показано, что бевацизумаб, блокатор активности VEGF (за счёт предотвращения соединения сосудистого эндотелиального фактора роста с растворимым рецептором тирозинкиназы Flt-1), вызывает гипертензию и протеинурию у небеременных женщин. Почечные изменения у пациентов, получавших бевацизумаб, сопровождаются развитием эндотелиоза и тромботической микроангиопатией, аналогичных тем, которые выявляются при ПЭ и её тяжёлой форме HELLP-синдроме [19].

Вместе с подоцитами в моче беременных с ПЭ выявляют также и подоцитспецифические белки: нефрин, подоцин, подокаликсин и другие белки и пептиды [20]. Более того, исследователи установили, что у женщин с ПЭ концентрация нефрина в моче была в 4 раза выше, а в группе с хронической гипертензией — в 14 раз выше, чем в контрольной группе. При нормально протекающей беременности также повышается уровень нефрина в моче, но лишь в 1,5—2 раза [20]. G. Son и соавт. [21] оценивали содержание нефрина в моче у женщин с тя-

жёллой формой ПЭ. Показано, что у всех 25 женщин с тяжёлой формой ПЭ выявлен нефрин в образцах мочи, которые собраны менее чем за 24 ч до родов. В отличие от этого ни у одной из женщин контрольной группы нефрин в моче не обнаружен. Очевидно, что тяжёлая ПЭ сопровождается повреждением клубочковой базальной мембраны, приводящим к высвобождению нефрина из подоцитов.

F. Collino и соавт. показали [22], что инкубация подоцитов с преэклампсической сывороткой приводит к высвобождению из подоцитов нефрина, но не подоцина, тогда как сыворотка женщин с нормально протекающей беременностью не приводила к такому эффекту. По-видимому, высвобождение нефрина происходит не в результате разрушения подоцитов, а в результате специфической секреции.

Изменение экспрессии подоцитарных белков выявлено также и на уровне мРНК. У женщин с тяжёлой ПЭ по сравнению с группой здоровых беременных значительно повышен в моче уровень мРНК нефрина, подоцина и сосудистого эндотелиального фактора роста [23]. Анализ уровня экспрессии одновременно всех трёх мРНК показал возможность достижения чувствительности диагностики ПЭ 68,6%, специфичности 88,2% (AUC = 0,82). Более того, уровень мРНК подоцит-специфических белков у беременных с ПЭ был достоверно выше, чем у беременных с гестационной гипертензией, что позволяет дифференцировать и эти патологии. При этом выявлена высокая степень корреляции между уровнем экспрессии мРНК нефрина в моче и содержанием в ней подоцитов ($r = 0,98$; $p < 0,001$). Также высокая положительная корреляция выявлена между экспрессией мРНК нефрина и протеинурией. Очевидно, что количественный анализ полимеразной цепной реакции подоцит-специфических молекул в образцах мочи может стать быстрым и надёжным методом для оценки подоцитурii.

Патолого-анатомическое исследование почечных срезов у женщин с ПЭ по сравнению с таковыми у женщин с нормотензивной беременностью и с хронической гипертензивной беременностью показало снижение экспрессии подоцитассоциированных белков: нефрина, гломерулярного эпителиального белка 1, QLEPP-1 и эзрина в ткани почек женщин с ПЭ [24]. Высвобождение белков из подоцитов также является признаком развивающейся почечной дисфункции при ПЭ, сопровождающейся нарушением целостности клубочкового барьера. Снижение клубочковой экспрессии нефрина и синаптодина отмечено в почечной ткани женщин, умерших от ПЭ, в сравнении с таковой у женщин с нормальной беременностью, умерших от других причин. Обнаружение продуктов распада подоцитов и целых подоцитов в моче (подоцитурia) означает, что глубина поражения почек является более серьёзной, чем это может быть выявлено на основании исследования биопсии почек.

B. Jim и соавт. провели проспективное исследование [25], чтобы определить, может ли мочевого альбумин и

нефрин прогнозировать развитие ПЭ в когорте из 67 женщин, имевших повышенный риск ПЭ (с хронической АГ, сахарным диабетом, хронической болезнью почек и системной красной волчанкой). Еще 14 здоровых беременных женщин включили в контрольную группу. Во время клинических наблюдений образцы мочи были собраны у каждой женщины, в них определяли концентрации альбумина, креатинина и нефрина. Из этих значений было рассчитано соотношение альбумина и креатинина в моче и соотношение мочевины и нефрина/креатинина. Выявлено, что и соотношение альбумина и креатинина, и соотношение нефрина и креатинина во II и III триместрах беременности были значительно выше у женщин с развивающейся ПЭ по сравнению с женщинами с нормальным течением беременности, что позволяет предсказывать развитие ПЭ уже во II триместре.

Заключение

Гломерулярный эндотелиоз и высвобождение подоцитов в моче являются основными признаками барьерной дисфункции почек при ПЭ. В настоящее время микроальбуминурия используется в качестве раннего показателя повреждения клубочков. Проведённый в данном обзоре анализ публикаций показал, что подоциты и подоцитарные белки могут быть выявлены задолго до появления протеинурии и гипертензии, что делает их перспективными маркерами для ранней диагностики ПЭ. Измерение концентрации нефрина и его мРНК позволяет уже во II триместре беременности, до появления основных признаков заболевания, с достаточной высокой эффективностью оценить риск развития ПЭ и провести дифференциальную диагностику между ПЭ и гестационной гипертензией. В своих исследованиях авторы использовали различные методы для выявления и измерения нефрина в моче (ИФА, Вестерн-блоттинг, ПЦР) и различные уровни «нормальной» его экскреции с мочой, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить ценность нефрина как прогностического маркера ПЭ и особенно её тяжёлой формы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. REFERENCES)

1. Шувалова М.П., Фролова О.Г., Ратушняк С.С., Гребенник Т.К., Гусева Е.В. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности. *Акуш. и гин.* 2013; 8: 81-6.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. *Акуш. и гин.* 2015; 1: 72-8.

REFERENCES

1. Shuvalova M.P., Frolova O.G., Ratushnyak S.S., Grebennik T.K., Guseva E.V. Preeclampsia and eclampsia as the cause of maternal mortality. *Akush. i gin.* 2013; 8: 81-6. (in Russian)

2. Sidorova I.S., Nikitina N.A. Features of the pathogenesis of endotheliosis in preeclampsia. *Akush. i gin.* 2015; 1: 72-8. (in Russian)
3. Raymond D., Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011; 66 (8): 497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028.
4. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (1): S1-S22.
5. Hladunewich M.A., Bramham K., Maynard S. Managing glomerular disease in pregnancy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (Suppl.1): i48-i56. doi: 10.1093/ndt/gfw319.
6. Smyth A., Ronco C., Garovic V.D. Preeclampsia: a cardiorenal syndrome in pregnancy. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017;19 (2): 15. doi: 10.1007/s11906-017-0714-5.
7. Roberts J.M. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1998; 16: 5-15.
8. Hod T., Cerdeira A.S., Karumanchi S.A. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 5 (10). doi: 10.1101/cshperspect.a023473.
9. Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A. et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* 2003;111: 707-16.
10. Furuta I., Zhai T., Ishikawa S., Umazume T. et al. Association between nephrinuria, podocyturia, and proteinuria in women with pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43(1): 34-41. doi: 10.1111/jog.13180.
11. Tianyue Zhai, Itsuko Furuta, Rina Akaishi, Satoshi Ishikawa et al. Alteration of podocyte phenotype in the urine of women with preeclampsia. *Sci. Rep.* 2016; 6: 24258. doi: 10.1038/srep24258
12. Konieczny A., Ryba M., Wartacz J., Czyżewska-Buczyńska A. et al. Podocytes in urine, a novel biomarker of preeclampsia? *Adv. Clin. Exp. Med.* 2013; 22: 145-9.
13. Trimarchi H. Podocyturia: What is in a name? *J. Transl. Int. Med.* 2015; 3 (2): 51-6. doi: 10.1515/jtim-2015-0003
14. Garovic V.D., Wagner S.J., Turner S.T., Rosenthal D.W. et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196 (4): 320 e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.007
15. Chen G., Zhang L., Jin X. et al. Effects of angiogenic factors, antagonists, and podocyte injury on development of proteinuria in preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2012; 20 (5): 579-88.
16. Craici I.M., Wagner S.J., Bailey K.R., Fitz-Gibbon P.D. et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension.* 2013; 61 (6): 1289-96. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.
17. Henao D.E., Saleem M.A. Proteinuria in preeclampsia from a podocyte injury perspective. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15: 600-5. doi: 10.1007/s11906-013-0400-1
18. White W.M., Garrett A.T., Craici I.M., Wagner S.J., Fitz-Gibbon P.D. et al. Persistent urinary podocyte loss following preeclampsia may reflect subclinical renal injury. *PLoS ONE.* 2014; 9 (3): e92693. doi: 10.1371
19. Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J., Hochster H. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (11): 1129-36. doi: 10.1056/nejmoa0707330
20. Wang Y., Zhao S., Loyd S., Groome L.J. Increased urinary excretion of nephrin, podocalyxin, and big-h3 in women with preeclampsia. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2012; 302 (9): F1084-9. doi: 10.1152/ajprenal.00597.2011.
21. Son G.H., Kwon J.Y., Lee S., Park J. et al. Comparison of serum and urinary nephrin levels between normal pregnancies and severe preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 166 (2): 139-44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.011.
22. Collino F., Bussolati B., Gerbaudo E. et al. Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008; 294: F1185-94.
23. Kelder T.P., Penning M.E., Uh H.-W., Cohen D. Quantitative polymerase chain reaction-based analysis of podocyturia is a feasible diagnostic tool in preeclampsia. *Hypertension.* 2012; 60: 1538-44.
24. Garovic V.D., Wagner S.J., Petrovic L.M., Gray C.E. et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (4): 1136-43.
25. Jim B., Mehta S., Qipo A., Kim K., Cohen H.W. et al. A comparison of podocyturia, albuminuria and nephrinuria in predicting the development of preeclampsia: a prospective study. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e101445. doi: 10.1371/journal.pone.0101445. eCollection 2014.

Поступила 28.06.2017

Принята к печати 09.08.2017