

Артьоменко В.В., Берлінська Л.І.  
Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

## Актуальність використання сучасних ниркових біомаркерів для скринінгу раннього розвитку преєклампсії

For cite: *Pochki*. 2018;7(2):132-137. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127400

**Резюме.** Преєклампсія — унікальний для людської вагітності мультисистемний розлад, який розвивається в жінок у другій половині вагітності та характеризується наявністю артеріальної гіпертензії, протеїнурії, що маніфестує гетерогенними розладами і несприятливо впливає на стан матері та плода. Вона посідає одну з лідируючих позицій материнської і неонатальної захворюваності та смертності в усьому світі. У статті наведено огляд даних сучасних ниркових біомаркерів з урахуванням патогенетичного пошкодження нирок при преєклампсії. Надана характеристика запропонованих маркерів, які застосовуються в лабораторній діагностиці й досліджуються в експериментах, із зазначенням механізму та строків зміни їх рівнів при пошкодженні різних сегментів нефрона, взаємозв'язку з тяжкістю ураження нирок, перспектив використання в клінічній практиці у кожному триместрі вагітності.

**Ключові слова:** преєклампсія; скринінг; ниркові біомаркери; вагітність

Преєклампсія (ПЕ) являє собою ускладнення фізіологічного перебігу вагітності, що характеризується глибокими порушеннями функцій життєво важливих органів і систем. У наш час проблемі преєклампсії приділяється значна увага, що пояснюється високою частотою даного захворювання, відсутністю тенденції до її зниження. Існує безліч теорій етіології і патогенезу цього ускладнення вагітності та пологів, список яких поповнюється мало не щороку, але досі немає однозначного пояснення механізмів виникнення даного патологічного стану. Ниркова теорія розвитку ПЕ була запропонована однією з перших. У 1880 році співробітник клініки Я.Я. Стольников, якою керував С.П. Боткін, звернув увагу на роль ішемії в розвитку ниркових захворювань [1]. Вивчаючи етіологію і патогенез еклампсії, М.І. Пирогов у 1847 році на засіданні Пироговського ферейна подав свою роботу «Про альбумінурію при еклампсії». Після опису в 1886 році німецьким терапевтом Е.В. Leyden «Нирки вагітних» з'явився новий термін «нефропатія вагітних», який увів М.Н. Lohlein [2]. Натепер головною патологічною ланкою як пускового механізму розвитку

преєклампсії більшість авторів сучасності вважають ендотеліоз, що також характерний і для ниркової патології. На думку деяких авторів, тяжку ПЕ потрібно розглядати як прикордонний стан розвитку транзитного гострого ураження нирок і ниркової недостатності [1]. Ниркова патологія, що супроводжується дестабілізацією судинного тону та гіпертензією, посідає провідне місце серед факторів ризику екстрагенітальних захворювань щодо розвитку ПЕ [3].

При фізіологічній вагітності в організмі жінки відбуваються зміни, які при порушенні на етапі адаптації можуть сприяти розвитку ниркової недостатності та призвести до ПЕ. Так, відомо, що в організмі жінки відбувається ряд змін, пов'язаних із регулюванням водно-солевого і кислотно-лужного обміну, загальної внутрішньониркової гемодинаміки, стану сечовивідних шляхів. Унаслідок змін осморегуляції й активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи відбувається затримка натрію і води, зміна осморегуляції, що виражається в зниженні осмолярності плазми на 10 мосм/л починаючи з I триместру гестації. Надлишок натрію і

води, яка до кінця вагітності досягає 6–8 л (1/3 розподіляється в організмі матері), накопичується в основному в позаклітинному просторі, що веде до утворення так званих фізіологічних набряків. Апаратна гіперволемія не впливає на волюморцептори, але відіграє роль у збільшенні таких параметрів, як обсяг циркулюючої плазми (до 50 %), хвилиний об'єм кровообігу, матковий кровообіг, нирковий кровообіг, клубочкова фільтрація [4].

На анатомічному рівні в організмі жінки відбувається збільшення нирок у розмірах приблизно на 1–1,5 см, в основному в колекторній системі. Ці зміни можуть зберігатися протягом 12 тижнів після пологів, їх не слід тлумачити як гідронефроз при проведенні ультразвукового дослідження нирок. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) збільшується приблизно на 50 % у другому триместрі, а потім знижується приблизно на 20 % в останньому триместрі, що призводить до значної гіперфільтрації. Плазматичний потік також значно збільшується на ранніх термінах вагітності, завдяки чому фракція фільтрації знижується в середині вагітності. Через це нормальний рівень креатиніну сироватки крові виявляється нижчим, ніж до вагітності. Відповідно, показники, що вважаються нормальними для невагітних (1–1,2 мг/дл), можуть під час вагітності свідчити про порушення функції нирок, що вимагає більш ретельного обстеження [5]. Це означає, що нормальні значення, які використовуються для визначення креатиніну в клінічному лікуванні, є нижчими під час вагітності, і що ниркова недостатність може бути замаскована в межах нормального діапазону для невагітних жінок [6]. У міру зростання концентрації креатиніну в плазмі збільшується його каналцева секреція, що в пробі Реберга веде до помилкового завищення ШКФ у пацієнтів із помірним і вираженим її зниженням (< 50 мл/хв). Нелінійна залежність між концентрацією креатиніну в плазмі та значенням ШКФ не дає можливості виявити невелике зниження фільтраційних процесів у клубочках. Діапазон ШКФ від 120 до 50–60 мл/хв вважається «сліпим» для креатиніну [7]. У той же час він вважається одним із найбільш надійних щодо діагностики стійких порушень клубочкової фільтрації. Креатинін був показаний як стабільний біомаркер під час вагітності, але нормальні значення слід вважати нижчими, ніж у невагітних жінок.

В Україні загальний аналіз сечі (виявлення протеїнурії різного ступеня вираженості) входить до скринінгу ПЕ [8]. Згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», вірогідною ознакою розвитку ПЕ є приєднання до артеріальної гіпертензії протеїнурії  $\geq 0,3$  г/добу у другій половині вагітності. Для моніторингу стану вагітної з артеріальною гіпертензією проводиться загальний аналіз сечі, визначення добової протеїнурії при першому відвідуванні жіночої консультації:

із 20 до 28 тижнів — 1 раз на 2 тижні, після 28 тижнів — щотижня [9].

У дослідженнях Oya Demirci та ін. виявлено позитивну кореляцію (коефіцієнт кореляції — 0,758) між співвідношенням протеїн/креатинін та 24-годинним виведенням білка з сечею [10]. Inder Pal Kaug та ін. у своїх дослідженнях відзначали, що вагітні жінки з прееклампсією мали значно вищий рівень мікроальбуміну та співвідношення альбумін/креатинін у порівнянні з нормотензивними вагітними жінками [11].

До маркерів порушення екскреторної функції нирок нарівно з креатиніном належить цистатин С, що зараховується до сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ. Цистатин С — білок масою 13 кДа, синтезується багатьма клітинами організму, постійно надходить у кровообіг, вільно фільтрується в клубочках нирок, повністю метаболізується в проксимальних канальцях і не секретується в них [12]. Вимірювання рівнів цистатину С у сироватці крові відображає гломерулярну функцію, її динаміку в усьому діапазоні ШКФ — від гіперфільтрації до ранніх стадій гіпофільтрації; зниження рівня креатиніну відображає переважно тяжкі стадії ренальної дисфункції. При нормальному рівні креатиніну підвищений рівень сироваткового цистатину С свідчить про доклінічне захворювання нирок. Вимірювання концентрації цистатину С у сечі відображає тубулярну дисфункцію, що дуже часто передуює розвитку гломерулярної дисфункції і мікроальбумінурії [13].

У. Padma та ін. провели дослідження характерних змін рівня креатиніну, сечової кислоти та цистатину С у вагітних жінок Індії. Рівні сироваткових маркерів визначали у зразках 69 здорових вагітних жінок, а також у 27 пацієнтів з гіпертонією, індукованою вагітністю, та у 20 пацієнтів із прееклампсією. Рівні усіх трьох компонентів були значно вищими у пацієнтів з ПЕ, ніж у здорової контрольної групи; середні значення становили  $1,47 \pm 0,9$  проти  $1,06 \pm 0,2$  для цистатину С;  $0,95 \pm 0,2$  проти  $0,67 \pm 0,1$  для креатиніну та  $6,13 \pm 1,8$  проти  $4,28 \pm 1,1$  для сечової кислоти [14]. Нарівно з креатиніном концентрація цистатину С у плазмі крові є основою для розрахункового визначення ШКФ, зокрема, найбільш точною сучасною формулою вважається СКД-ЕРІ 2009 [15]. У дослідженнях Apeksha Niraula та ін. було продемонстровано найвищу точність діагностики сироваткового цистатину С у порівнянні з сироватковим креатиніном і сироватковою сечовою кислотою. Сироваткова сечова кислота виявила більш високу точність діагностики, ніж креатинін, також було показано, що він є корисним предиктором результатів розвитку плода при прееклампсії. У деяких пацієнтів із найсуворішою прееклампсією в цьому дослідженні був нормальний рівень креатиніну, у той час як у всіх пацієнтів із тяжкою прееклампсією рівень цистатину С був вищий за верхню контрольну межу норми згідно з терміном вагітності [16]. У до-

слідженні S. Gong та ін. було показано, що рівень сироваткового цистатину С може бути вірогідним показником для оцінки функції нирок у жінок із тяжкою преєклампсією як у допологовому, так і в післяпологовому періоді [17]. Dhokikar Gajanan Digambarao et al. у своїх дослідженнях зробили висновок, що серед таких маркерів, як азот сечовини, креатинін і цистатин С, сироватковий цистатин С є найбільш раннім і кращим маркером ниркової дисфункції при преєклампсії [18]. У результатах досліджень А.Н. Трифонова та ін. було встановлено, що на відміну від динаміки цистатину С у плазмі або сироватці крові, де зростання вмісту цього білка підвищується в II і III триместрах, більш високі значення показника були отримані в сечі вагітних I триместру. Дещо підвищені рівні білка (вище 0,25 мг/мл) були виявлені тільки в двох випадках: у вагітної з діагнозом «пієлонефрит» і у вагітної III триместру без особливостей у діагнозі. В цілому рівень білка у жінок з преєклампсією і гломерулярним пієлонефритом знаходився в межах, характерних для жінок із нормальним перебігом вагітності. Це спостереження повністю узгоджується з даними літератури, де преєклампсія навіть у тяжких випадках (інтерквартильний розмах альбуміну становив 151–1164 мкг/мг креатиніну) супроводжувалася лише незначним, статистично вірогідним підвищенням рівня цистатину С у сечі [19].

Клубочковий ендотелій складається з подоцитів, які створюють бар'єр для втрати білка з сечею. Невдавні дослідження показали, що після пошкодження подоцити здатні увійти в цикл поділу; при цьому знижується їх адгезія до базальної мембрани клубочків, зростають втрати подоцитів із сечею, причому виводяться як життєздатні, так і апоптотичні клітини. Отже, подоцитурія також може відображати пошкодження клубочків [20].

У 2014 році M.E. Penning та ін. за допомогою загальнонаціональної бази даних голландського патологічного реєстру (PALGA) ідентифікували пацієнтів, які померли від ПЕ в Нідерландах із 1990 року і мали доступні тканини автопсії ниркових зразків. Ниркові зразки від 11 жінок, які померли від ПЕ, порівнювали з трьома контрольними групами, які також були ідентифіковані протягом одного періоду часу і склалися з 25 нормотензивних контрольної групи (які померли з інших причин під час вагітності) і невагітних із хронічною артеріальною гіпертензією (n = 14) або без неї (n = 13). Це дослідження показало характерне ураження клубочків і клубочковий ендотеліоз у більшості ниркових ділянок у випадках із ПЕ. Загальна кількість подоцитів у клубочках була досить послідовною між випадками ПЕ і контролем, але ознаки підвищеної плинності подоцитів були виявлені у випадках ПЕ. Це свідчить про те, що механізми зміни подоцитів можуть відігравати роль у нирковій патології ПЕ, яка призводить до протеїнурії. Проте навіть при нормальних вагітностях системна запальна мережа є активова-

ною й ознаки низького рівня клубочкового ендотеліозу представлені в 12–42 % від нормотензивних здорових вагітностей [21].

K. Aita et al. виявили подоцитурію у пацієток із преєклампсією на 35-му тижні вагітності та на 4-й день після пологів, але не на першому місяці після пологів. На думку авторів, цей термін передбачає повне відновлення нирок після пошкоджень, викликаних преєклампсією. Відзначимо, що у 9 із 45 нормотензивних жінок на 4-й день після пологів виявлено подоцитурію. Це означає або те, що вона не є специфічною для преєклампсії, або що вона може визначатися й у здорових жінок [22, 23]. Згодом I.M. Craici та ін. вивчали подоцитурію у II триместрі вагітності, показуючи, що до появи клінічних симптомів подоцитурія спостерігається у 100 % хворих, в яких у подальшому розвинулася ПЕ, та у 0 % здорових пацієнтів контрольної групи. Подоцитурія була запропонована як чутливий і специфічний біомаркер ПЕ у II триместрі вагітності [24]. Як діагностичний маркер для преєклампсії подоцитурія вивчалася в дослідженнях Belinda Jim та ін. Серед 56 пацієнтів, які були зареєстровані, у 29 пацієнтів була діагностована преєклампсія, у 9 пацієнтів — гіпертонічні стани, такі як хронічна й гестаційна гіпертензія, у 6 пацієнтів — гестаційний цукровий діабет 1–2-го типу, 3 пацієнта були класифіковані як інші та 9 пацієнтів із неускладненою вагітністю. Подоцитурія була ідентифікована в 11 з 29 (38 %) пацієнтів із преєклампсією/еєклампсією, 3 з 9 (33 %) з гестаційною і хронічною гіпертензією і 3 з 6 (50 %) із гестаційним діабетом 1–2-го типу. Жоден з 9 пацієнтів (0 %) із неускладненою вагітністю не продемонстрував подоцитурію. Було встановлено, що чутливість і специфіка подоцитурії для преєклампсії становлять 38 і 70 %. Це дослідження показало, що подоцитурія не є чутливим або специфічним маркером для діагностики преєклампсії [23].

Як виявилось, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL), теж може виступати у ролі раннього біомаркера розвитку преєклампсії. NGAL — білок із молекулярною масою 25 кДа, що утворюється в усіх клітинах організму; його синтез зростає при попаданні клітин у «стресові» умови. З плазми крові NGAL вільно фільтрується в клубочках нирок, а далі значною мірою реабсорбується клітинами проксимальних канальців шляхом ендцитозу і розщеплюється. Через це екскреція з сечею плазматичного NGAL може мати місце тільки при пошкодженні проксимальних канальців нирки, що веде до зниження реабсорбції ліпокаліну і, що важливіше, збільшення синтезу NGAL у клітинах самих канальців [25]. Вимірювання рівнів NGAL у сечі відображає тубулярну дисфункцію, а підвищені рівні NGAL при нормальних рівнях креатиніну свідчать про субклінічне гостре пошкодження нирок, пов'язане з високим ризиком його швидкого прогресування в клінічну стадію [13].

Grigorios Karampas та ін. досліджували зміни концентрації сироваткового NGAL (s-NGAL) у жі-



нок при неускладненій вагітності та з прееклампсією. Середня концентрація s-NGAL (нг/мл) у нормотензивній групі значно зросла та дорівнювала 12,8 у I триместрі, 25,9 у II триместрі ( $p = 0,002$ ) та 48,0 ( $p < 0,0001$ ) у III триместрі. При преекламптичній вагітності спостерігалось значне підвищення s-NGAL порівняно з нормотензивним контролем, у I (30,9;  $p = 0,006$ ) та II (44,6;  $p = 0,015$ ) триместрах [26]. Ці результати підтвердили дослідження, які були проведені раніше, що концентрація s-NGAL у жінок із прееклампсією в порівнянні з жінками при неускладненій вагітності значно відрізняється у кожному триместрі, отже, медіанні рівні s-NGAL становили: в I триместрі — 29,9 (24,1–50,1) нг/мл проти 13,6 (9,1–19,9) нг/мл (вагітність без ускладнень), у II — 59,6 (25,3–82,6) нг/мл проти 6,3 (1,3–23,3) нг/мл, у III триместрі — 57,2 (18,7–70,9) нг/мл проти 15,8 (9,1–22,5) нг/мл [27–29]. Крім того, Sun Min Kim та ін. у своїх дослідженнях виявили, що у пацієнтів із тяжкою ПЕ концентрація s-NGAL значно більша, ніж у пацієнтів з легкою прееклампсією (237,5 нг/мл (67,4–575,4) проти 125,9 нг/мл (66,1–295,7)) [30]. Giuliana Simonazzi та ін. підтвердили позитивну тенденцію збільшення кількості s-NGAL відповідно до тяжкості прееклампсії, але не статистично значущі відмінності s-NGAL серед випадків легких і тяжких форм ПЕ [31].

До того ж у дослідженні R. Danna та ін. показано, що у порівнянні з нормою чотириразове підвищення рівня s-NGAL у II триместрі вагітності супроводжується подальшим розвитком прееклампсії і гострої ниркової недостатності. На думку авторів, сироватковий NGAL, залучений у патофізіологію прееклампсії, може бути ранньою ознакою цього синдрому [28].

Більше того, у 2013 році на Європейському конгресі з клінічної хімії та лабораторної медицини (EuroMedLab) були представлені дані, в яких показано значне підвищення концентрації NGAL у II триместрі вагітності (20–26-й тижень вагітності) у жінок з прееклампсією і зроблено висновок, що NGAL є ефективним прогностичним маркером цього захворювання [32].

Для вивчення концентрації s-NGAL у I триместрі в жінок при неускладненій вагітності та з прееклампсією Kasper Pihl та ін. у 2017 році провели когортне дослідження, в якому вимірювали концентрацію s-NGAL у випадках із пізнім розвитком ( $\geq 37$  тижнів + 0 днів) ПЕ ( $n = 213$ ), раннім розвитком ( $< 37$  тижнів + 0 днів) ПЕ ( $n = 55$ ) та в контролі ( $n = 449$ ). За результатами дослідження виявили, що в I триместрі вагітності рівень s-NGAL не співвідноситься з гестаційним віком, але s-NGAL значно підвищується у вагітних при розвитку ранньої ПЕ. На відміну від цього s-NGAL залишається незмінним у випадках пізньої ПЕ. Автори вважають, що ефективність використання s-NGAL у скринінгу для прогнозування раннього початку ПЕ є недостатньою [33].

У дослідженнях Nilgün Tekkeşin, Asena Ayar було оцінено зміни в сечі NGAL (uNGAL) протягом неускладненої вагітності та у випадках прееклампсії. У висновку цих досліджень зазначено, що концентрація uNGAL в групі прееклампсії ( $n = 30$ ) була вищою в порівнянні з контрольною групою ( $n = 30$ ), зі значними відмінностями в кожному триместрі [34]. На відміну від цих даних в інших дослідженнях було виявлено, що у здорових вагітних збільшилась концентрація uNGAL, тоді як при прееклампсії цей показник не був виявлений [31, 35]. До того ж, на думку L. Ödum та ін., концентрація uNGAL не корелює з концентрацією альбуміну в сечі [35]. Дослідники вважають, що uNGAL не є цінним раннім біомаркером для прееклампсії [31, 35].

Проте було відзначено позитивне співвідношення між uNGAL і артеріальним тиском, більше того, спостерігалися значні кореляції між uNGAL та протеїнурією [29, 30, 34].

Отже, з діагностичної точки зору, нещодавні пошуки перспективного біомаркера прееклампсії призвели до відкриття NGAL. Однак більшість цих досліджень мають обмежений обсяг вибірки, що в результаті призвело до суперечливих і неостаточних висновків. Для збільшення точності та чутливості, можливо, знадобиться поєднання одного або декількох біомаркерів з NGAL для раннього виявлення ризику та надійності використання біомаркерів для прееклампсії.

На сьогодні значна увага приділяється маркеру структурного пошкодження нирок KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула пошкодження нирок). Трансмембранний глікопротеїн KIM-1 не виявляється в нормальних тканинах нирки, але експресується на дуже високому рівні в клітинах проксимальних каналців після їх ішемічного або токсичного пошкодження; при цьому збільшення сироваткової концентрації KIM-1 випереджає зростання рівня сечовини і креатиніну [36]. Yuping Wang та ін. у своїх дослідженнях виявили, що рівні uNGAL та KIM-1 не відрізнялися між хронічною гіпертензією або легкою прееклампсією та нормотензивними групами вагітних контрольної групи до пологів, але значно зросли в групі тяжких форм прееклампсії. Викликало інтерес спостереження, в якому зазначалося, що рівень uNGAL знижувався як при нормотензивних, так і при тяжких преекламптичних вагітностях на 6–8-му тижні після пологів. Для порівняння, у рівнях сечового KIM-1 не спостерігали жодних змін під час вагітності та після 6–8 тижнів після пологів у нормотензивних вагітних жінок, однак підвищений рівень KIM-1 перед пологами при тяжкій прееклампсії суттєво знижувався через 6–8 тижнів після пологів. Підвищена концентрація в сечі KIM-1 також може свідчити про ішемічну травму нирок при тяжкій прееклампсії. За результатами цих досліджень можливо припустити, що сечовий KIM-1 може бути відносно чутливим біомаркером пошкодження нирок, пов'язаним з тяжкістю при прееклампсії [37].

Таким чином, при аналізованні доступних наукових досліджень було відзначено недостатнє приділення уваги нирковим маркерам. Результати досліджень суперечливі та неостаточні. Для більш детального та поглибленого вивчення питань скринінгових досліджень необхідним є уточнення методології досліджень, більш глибоке розуміння фізіологічної та патофізіологічної ролі ниркових біомаркерів, визначення їх клінічної чутливості, специфічності та, найголовніше, доцільності їх використання для оптимізації підходів до ранньої діагностики та профілактики ПЕ.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Bagash SK, Chernichenko II, Linda VA. Correction of renal function in women with gestosis. *Health of woman*. 2015;4(100):106-108. (in Russian).
2. Stokoz KYu, Lysyak DS. History of study of preeclampsia and eclampsia in obstetrics. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2016;6(2):110-116. (in Russian).
3. Merkusheva LI, Kozlovskaya NL. Current ideas on the pathogenesis of renal injury in preeclampsia. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2015;(8):12-17. (in Russian).
4. Brytkova YaV. The diagnostic value of proteinuria and microalbuminuria in pregnant women with increased arterial pressure. *RMJ*. 2013;21(3):48-51. (in Russian).
5. Krane NK. Renal Disease and Pregnancy. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/246123-overview>. Accessed: December 01, 2015.
6. Muller-Deile J, Schiffer M. Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy. *World J Nephrol*. 2014 Nov 6;3(4):169-81. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.169.
7. Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct;49(8):720-8. doi: 10.3109/15563650.2011.615319.
8. Taran OI. Screening of some kidney diseases. *News of Medicine and Pharmacy*. 2016;7(580):29-32. (in Ukrainian).
9. Ministry of Health of Ukraine. Order № 676 dated December 31, 2004. On the approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care. Available from: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041231\\_676.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html). Accessed: December 31, 2004. (in Ukrainian).
10. Demirci O, Kumru P, Ar nkan A, et al. Spot protein/creatinine ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. *Balkan Med J*. 2015 Jan;32(1):51-55. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15447.
11. Inder PK, Shukla A, Gangopadhyay S, Gupta A, Sarkar G. Levels of microalbuminuria in prediction of pre eclampsia: a hospital based study. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*. 2016;3(4):354-356. doi: 10.18231/2394-6377.2016.0002.
12. De Geus HRH, Betje MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J*. 2012 Apr;5(2):102-108. doi: 10.1093/ckj/sfs008.
13. Vel'kov VV. Cystatin C and NGAL — the markers of preclinical renal dysfunction and subclinical acute kidney injury. *Laboratornaya sluzhba*. 2015;4(2):38-43. (in Russian).
14. Padma Y, Aparna V B, Kalpana B, Ritika V, Sudhakar PR. Renal markers in normal and hypertensive disorders of pregnancy in Indian women: a pilot study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2013;2(4):514-520. doi: 10.5455/2320-1770.ijrcog20131205.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. PMID: 19414839.
16. Niraula A, Lamsal M, Baral N, et al. Cystatin-C as a marker for renal impairment in preeclampsia. *J Biomark*. 2017;2017:7406959. doi: 10.1155/2017/7406959.
17. Gong S, Cai Y, Su G. Value of serum cystatin C level in assessing renal damage in preeclampsia patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013 Sep;33(9):1386-9. PMID: 24067226. (in Chinese).
18. Digambarrao GD, Pramod IW, Varsha BH. Cystatin C in preeclampsia: A case control study. *International Journal of Current Research*. 2015;7(7):18226-18230.
19. Trifonova AN, Ostrovskiy OV, Verovskiy VE, Kareva AA. Analytical and clinical aspects of measuring urinary cystatin C levels in pregnant women. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2016;4(60):121-123. (in Russian).
20. Petermann A, Floege J. Podocyte damage resulting in podocyuria: a potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity. *Nephron Clin Pract*. 2007;106(2):c61-6. doi: 10.1159/000101799.
21. Penning ME, Bloemenkamp KW, van der Zon T, et al. Association of preeclampsia with podocyte turnover. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug 7;9(8):1377-1385. doi: 10.2215/CJN.12811213.
22. Aita K, Etoh M, Hamada H, et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(2):c65-70. doi: 10.1159/000213083.
23. Jim B, Jean-Louis P, Qipo A, et al. Podocyuria as a diagnostic marker for preeclampsia amongst high-risk pregnant patients. *J Pregnancy*. 2012;2012:984630. doi: 10.1155/2012/984630.
24. Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, et al. Podocyuria predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013 Jun;61(6):1289-96. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01115.
25. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2008;241:89-94. doi: 10.1080/00365510802150158.
26. Karampas G, Eleftheriades M, Panoulis K, et al. Maternal serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in pregnancies with preeclampsia and those with a small for gestational age neonate: a longitudinal study. *Prenat Diagn*. 2014 Aug;34(8):726-33. doi: 10.1002/pd.4337.
27. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, et al. First trimester serum PAPP-A and NGAL in the prediction of late-onset preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2009 Nov;29(11):1066-8. doi: 10.1002/pd.2339.
28. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-as-

sociated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1370-3. doi: 10.1080/00016340802464463.

29. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):275-8. doi: 10.3109/00016340903443676.

30. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Circulating levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia. *Reprod Sci.* 2013 Sep;20(9):1083-1089. doi: 10.1177/1933719113477480.

31. Simonazzi G, Capelli I, Curti A, Comai G, Rizzo N, La Manna G. Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin monitoring in normal pregnancy versus pregnancies complicated by preeclampsia. *In Vivo.* 2015 Jan-Feb;29(1):117-21. PMID: 25600539.

32. Dorofeykov VV, Kerkeshko GO. Prospects of laboratory diagnostics in obstetrics (according to the materials of the 20-th European Congress of clinical chemistry and laboratory medicine, EuroMedLab 2013). *Journal of obstetrics and woman disease.* 2013;62(4):116-119. (in Russian).

33. Pihl K, Sørensen S, Jørgensen FS. P 35 First trimester maternal serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin

(NGAL) in prediction of preeclampsia in nulliparous women. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2017 July; 9:52-53. doi: 10.1016/j.preghy.2017.07.113.

34. Tekkeşin N, Ayar A. Maternal urinary NGAL levels for diagnosis of preeclampsia in pregnant woman: a potential diagnostic biomarker. *Nobel Med.* 2015;11(3):37-41. (in Turkish).

35. Ødum L, Andersen AS, Hviid TV. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) excretion increases in normal pregnancy but not in preeclampsia. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Feb;52(2):221-5. doi: 10.1515/cclm-2013-0547.

36. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.* 2008 May;118(5):1657-68. doi: 10.1172/JCI34487.

37. Wang Y, Gu Y, Loyd S, Jia X, Groome LJ. Increased urinary levels of podocyte glycoproteins, matrix metalloproteinases, inflammatory cytokines, and kidney injury biomarkers in women with preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015 Dec 15;309(12):F1009-17. doi: 10.1152/ajprenal.00257.2015.

Отримано 06.02.2018 ■

Артемченко В.В., Берлинская Л.И.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

#### Актуальность использования современных почечных биомаркеров для скрининга раннего развития преэклампсии

**Резюме.** Преэклампсия — уникальное для человеческой беременности мультисистемное расстройство, развивающееся у женщин во второй половине беременности, которое характеризуется наличием артериальной гипертензии и протеинурии с манифестацией гетерогенных расстройств и неблагоприятным влиянием на состояние матери и плода. Она занимает одну из лидирующих позиций материнской и неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В статье приведен обзор данных современных почечных биомаркеров с учетом патогене-

тического повреждения почек при преэклампсии. Представлена характеристика маркеров, применяемых в лабораторной диагностике и исследуемых в экспериментах, с указанием механизма и сроков изменения их уровней при повреждении различных сегментов нефрона, взаимосвязи с тяжестью поражения почек, перспектив использования в клинической практике в каждом триместре беременности.

**Ключевые слова:** преэклампсия; скрининг; почечные биомаркеры; беременность

V.V. Artyomenko, L.I. Berlinska

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

#### Relevance of the modern renal biomarkers use for the screening of early development of preeclampsia

**Abstract.** Pre-eclampsia is a unique multi-system disorder that occurs during the second half of pregnancy and is characterized by the arterial hypertension and proteinuria manifesting by heterogeneous disorders and adversely affecting the condition of the mother and the fetus. It has one of the leading positions in maternal and neonatal morbidity and mortality in the world. The article overviews the data on modern renal biomarkers taking into account pathogenetic kidney damage during pre-

eclampsia. Characteristic of proposed markers used in laboratory diagnosis and researched in experiments is provided, indicating the mechanism and timing of changes of their levels in case of damage to various segments of the nephron, the correlation between the severity of kidney damage, the prospects for being used in clinical practice in each trimester of pregnancy.

**Keywords:** pre-eclampsia; screening; renal biomarkers; pregnancy