

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Сергеева Н.С.^{1,2}, Кануков К.Ю.¹, Кармакова Т.А.¹, Алентов И.И.¹, Маршутина Н.В.¹, Каприн А.Д.^{3,4}

О НОРМИРОВАНИИ УРОВНЯ KIM-1 НА СОДЕРЖАНИЕ КРЕАТИНИНА В МОЧЕ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, 125284, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, 249036, Калужская обл., Обнинск, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

KIM-1 (kidney injury molecule 1) продуцируется клетками эпителия проксимальных почечных канальцев и является маркером острого повреждения почек. Увеличение содержания KIM-1 в моче и плазме крови ассоциировано с почечно-клеточным раком (ПКР). Цель настоящей работы – сравнительная оценка информативности уровня KIM-1 в моче (uKIM-1), нормированного и не нормированного на креатинин мочи, как урологического биомаркера при ПКР. Содержание uKIM-1, креатинина мочи и их соотношения (uKIM-1/Cre) исследовано у 118 больных ПКР и 58 условно здоровых добровольцев. Медиана uKIM-1 в группе здоровых лиц составила 0,71 (1-й и 3-й квартили – 0,35; 1,23) нг/мл, в группе больных ПКР – 2,36 (1,43; 5,93) нг/мл; медианы uKIM-1/Cre – 0,77 (0,49; 1,18) и 2,42 (1,41; 4,61) нг/мг креатинина, соответственно. I стадия ПКР статистически достоверно отличалась от II-III стадий и IV стадии по величинам uKIM-1/Cre ($p=0,0056$ и $p=0,0012$, соответственно), величины uKIM-1 достоверно отличались только при сравнении I и IV стадий заболевания ($p=0,015$). У здоровых лиц и больных ПКР уровни uKIM-1/Cre в возрастных подгруппах младше 50 лет были несколько ниже, чем у лиц старше 50 лет, в то время как для uKIM-1 подобная тенденция наблюдалась только среди пациентов. У здоровых мужчин и мужчин с ПКР показатель uKIM-1 был выше, чем у женщин в соответствующих группах (отличия статистически недостоверны), а использование uKIM-1/Cre нивелировало гендерные различия. У здоровых лиц, прослеженных в течение 3-х недель в динамике, выявлена высокая корреляция между концентрациями uKIM-1 и креатинина в моче: в трех индивидуальных случаях коэффициент корреляции Спирмена составил 0,758, 0,825 и 0,933, соответственно. Полученные данные свидетельствуют в пользу необходимости нормировать uKIM-1 на содержание в моче креатинина.

Ключевые слова: KIM-1; почечно-клеточный рак; биомаркер; моча

Для цитирования: Сергеева Н.С., Кануков К.Ю., Кармакова Т.А., Алентов И.И., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. О нормировании уровня KIM-1 на содержание креатинина в моче у больных почечно-клеточным раком. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (9): 517-524. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-517-524>

Для корреспонденции: Кармакова Татьяна Анатольевна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния прогноза эффективности консервативного лечения; e-mail: prognoz.06@mail.ru

Sergeeva N.S.^{1,2}, Kanukov K.Yu.¹, Karmakova T.A.¹, Alentov I.I.¹, Marshutina N.V.¹, Kaprin A.D.^{3,4}

ON NORMALIZING OF URINARY KIM-1 LEVEL TO URINE CREATININE IN PATIENTS WITH RENAL CELL CANCER

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre”, Ministry of Health of the Russian Federation, 125284, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russia;

³Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre”, Ministry of Health of the Russian Federation, 249036, Kaluga reg., Obninsk, Russia;

⁴People’s friendship university of Russia, 117198, Moscow, Russia

KIM-1 (kidney injury molecule 1), a marker of acute kidney injury, is produced by epithelial cells of renal proximal tubules. Elevated KIM-1 levels in urine and plasma are associated with renal cell carcinoma (RCC). The aim of this study was to compare the significance of non-normalized uKIM-1 values and those normalized to urine creatinine, as urinary biomarkers in RCC. The uKIM-1, urine creatinine and their ratio (uKIM-1/Cre) were studied in 118 RCC patients and 58 apparently healthy subjects. The median of uKIM-1 in the healthy group was 0.71 ng/ml (1st and 3rd quartiles were 0.35 and 1.23, respectively) and in RCC patients it was 2.36 (1.43; 5.93) ng/ml. The medians of uKIM-1/Cre were 0.77 (0.49; 1.18) and 2.42 (1.41; 4.61) ng/mgCre, respectively. Stage I RCC is statistically significantly different from stages II-III and stage IV using uKIM-1/Cre values ($p = 0.0056$ and $p = 0.0012$, respectively); using uKIM-1 values significant differences occur only when comparing stages I and IV ($p = 0.015$). In both healthy individuals and RCC patients, uKIM-1/Cre levels were slightly lower in subgroups younger than 50 years than in subgroups older than 50 years, whereas a similar trend was observed for uKIM-1 only in patients. In healthy men and male patients, uKIM-1 levels were higher than in the corresponding groups of women (the differences were not statistically significant), but the use of uKIM-1/Cre values eliminated the gender differences. A high correlation was found between the concentrations of uKIM-1 and urine creatinine in three healthy subjects followed up for 3 weeks (Spearman’s correlation coefficients were 0.758,

0.825 and 0.933, respectively). The data obtained are clear evidence of the need for normalization uKIM-1 to urine creatinine in RCC patients.

Key words: KIM-1; renal cell carcinoma; urine biomarker

For citation: Sergeeva N.S., Kanukoev K.Yu., Karmakova T.A., Alentov I.I., Marshutina N.V., Kaprin A.D. On normalizing of urinary KIM-1 level to urine creatinine in patients with renal cell cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (9): 517-524 (in Russ.).
https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-517-524

For correspondence: Karmakova T.A., Dr. Sci. Biol., Lead researcher of the Department of Predicting the Effectiveness of Conservative Therapy; e-mail: prognos.06@mail.ru

Information about authors:

Sergeeva N.S., <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Kanukoev K.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8160-2289>

Karmakova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

Alentov I.I., <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

Marshutina N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Kaprin A.D., <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 02.06.2021
Accepted 24.06.2021

Введение. В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди населения в развитых странах, включая Россию, рак почки входит в первую десятку [1]. Более чем у трети больных (36%) злокачественное поражение почки обнаруживается на распространенной – III или IV стадии заболевания, вследствие бессимптомного его течения на начальных этапах. В отличие от ряда других злокачественных опухолей, таких как, например, рак предстательной железы, рак яичников или колоректальный рак, для карциномы почки на сегодняшний день не описаны информативные опухолеассоциированные маркеры, которые могли бы быть полезными для раннего выявления опухолевого поражения, уточняющей диагностики и прогноза заболевания.

Среди гистологических вариантов рака почки наиболее часто встречается почечно-клеточный рак (ПКР), развивающийся из эпителия проксимальных почечных канальцев [2]. Одним из претендентов для использования в лабораторной диагностике и при мониторинге больных ПКР является «молекула повреждения почек 1» – KIM-1 (kidney injury molecule 1), гликопротеин, который экспрессируется в клетках эпителия проксимальных почечных канальцев [3]. Увеличение уровня KIM-1 в моче рассматривается как маркер острого ишемического или токсического поражения почек [4, 5]. Кроме того, его содержание в моче возрастает при хронических заболеваниях почек, диабетической нефропатии, сердечной недостаточности [6, 7]. Считается, что в норме основным источником KIM-1 в моче является эпителий проксимальных канальцев почек [3], при этом ПКР сопровождается повышением содержания KIM-1 как в моче [8 – 11], так и в крови [12, 13].

В литературе описаны разные подходы к оценке уровня KIM-1 в моче (uKIM-1). В одних работах наилучшие диагностические результаты получены при нормировании концентраций uKIM-1 на креатинин мочи (uKIM-1/Cre) [14 – 16], в других – наличие клинически значимых корреляций установлено только для uKIM-1, не нормированного на уровень креатинина [17] или не найде-

но различий в диагностической значимости uKIM-1 и uKIM-1/Cre [18]. В. George и соавт. [14] на основании полученных данных предположили, что для одних патологических процессов более информативным может оказаться соотношение uKIM-1/Cre, а для других – ненормированный uKIM-1. Авторы связывают это с различиями в патофизиологических механизмах, ответственных за содержание в моче KIM-1 и креатинина при разных заболеваниях. В частности, S.S. Waikar и соавт. [19] обосновывают отсутствие необходимости использования соотношения uKIM-1/Cre при мониторинге лечения почечной недостаточности и воспалительных заболеваний почек. Таким образом, вопрос о целесообразности нормирования уровня uKIM-1 на содержание в моче креатинина до настоящего времени окончательно не решен.

Цель настоящей работы – сравнительная оценка информативности uKIM-1, нормированного и не нормированного на креатинин мочи, как уронологического биомаркера при ПКР.

Материал и методы. В исследование включены 118 больных ПКР, прошедших обследование и лечение в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В группу вошли 76 мужчин и 42 женщины в возрасте от 28 до 79 лет (средний возраст 59,7 года). Диагноз у больных установлен на основании данных клинического и инструментального обследований и верифицирован по результатам морфологического исследования операционного материала. Первая стадия заболевания установлена у 71 пациента (в том числе, T1a – у 49; T1b – у 22 больных), II стадия – у 4, III стадия – у 27, IV стадия – у 16 больных. Контрольную группу составили 58 условно здоровых добровольцев: 24 мужчины, 34 женщины в возрасте от 22 до 79 лет (средний возраст – 43,1 года).

Объектом исследования служила средняя порция утренней мочи. У больных мочу собирали до операции и до инвазивных диагностических процедур. У здоровых лиц мочу собирали в рамках профилактического осмотра. Дополнительно у 3-х здоровых мужчин утреннюю порцию биоматериала собирали каждые 2-3 дня в течение 3-х недель.

Уровень $\mu\text{KIM-1}$ определяли иммуноферментным методом с использованием наборов EnzoLife Sciences KIM-1 ELISA (США). Преаналитическая подготовка включала центрифугирование мочи при 3000 г в течение 15 минут. Образцы мочи аликвотировали и замораживали при температуре -80°C . Срок хранения замороженных образцов не превышал 3 месяцев. Уровень креатинина в моче определяли биохимическим методом на анализаторе Beckman Coulter AU680.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistica 10 (StatSoft. Inc., США). Сравнение групп проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни, отличия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционные отношения оценивали с применением рангового критерия Спирмена.

Результаты. Результаты определения уровня $\mu\text{KIM-1}$, концентрации креатинина в моче и нормированной величины $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ у здоровых доноров и в общей группе больных ПКР приведены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, уровни $\mu\text{KIM-1}$ у больных ПКР, равно как и $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$, статистически достоверно отличаются от соответствующих показателей в группе здоровых лиц ($p < 0,00001$). Медиана уровня $\mu\text{KIM-1}$ в группе больных ПКР в 3,3 раза выше, чем у здоровых лиц; медиана уровня $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ – выше в 3,1 раза. При этом по величинам $\mu\text{KIM-1}$ достоверно отличаются только группы больных с I и IV стадиями заболевания ($p = 0,015$), а отличия между I и II-III стадиями ПКР не достигают статистической значимости ($p = 0,06$). По величинам $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ группа больных ПКР I стадии достоверно отличается от больных с II-III стадиями и больных с IV стадией заболевания ($p = 0,0056$ и $p = 0,0012$, соответственно).

Сравнительная оценка $\mu\text{KIM-1}$, не нормированного и нормированного на креатинин мочи, в зависимости от возраста обследуемых показала следующее.

Среди здоровых лиц в возрастных подгруппах младше 50 лет, 50-59 лет и 60 лет и старше, не выявлено статистически значимых отличий по уровню $\mu\text{KIM-1}$ (рис. 1, а).

У больных ПКР наблюдалась тенденция к повышению уровня $\mu\text{KIM-1}$ с возрастом (рис. 1, з), за счет по-

явления в старших возрастных подгруппах случаев с высоким значением показателя.

Как у здоровых лиц, так и у больных ПКР с возрастом наблюдалась ожидаемая тенденция к снижению содержания креатинина в моче (рис. 1, б, д). Как следствие этого, медианы $\mu\text{KIM-1}$ и $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ в подгруппах лиц младше 50 лет были несколько ниже, чем показатели в подгруппах лиц старшего возраста (рис. 1, в, е; отличия статистически недостоверны). Стратификация больных в соответствии с клиническим диагнозом выявила сходные тенденции зависимости распределения показателей от возраста среди больных с I стадией заболевания и со II-IV стадиями заболевания (рис. 2).

Меньшие величины $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ в младшей возрастной группе, полученные как в группе здоровых лиц, так и среди пациентов, указывают на целесообразность введения возрастного коэффициента в дискриминационный уровень при индивидуальной оценке $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ у больных ПКР относительно нормы.

Следующим этапом выполнен сравнительный анализ показателей $\mu\text{KIM-1}$, креатинина мочи и $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ у мужчин и женщин.

Выявлено, что средние значения $\mu\text{KIM-1}$ у мужчин выше, чем у женщин. Так, у здоровых мужчин медиана $\mu\text{KIM-1}$ составила 1,07 нг/мл (1-й и 3-й квартили – 0,31 и 1,55, соответственно), у здоровых женщин – 0,67 (0,39; 0,95) нг/мл; среди больных ПКР – 3,23 (1,71; 6,86) нг/мл и 1,66 (0,94; 3,19) нг/мл, соответственно (рис. 3, а, з). Отличия величин $\mu\text{KIM-1}$ между мужчинами и женщинами в обеих группах статистически недостоверны.

Медиана концентрации креатинина в моче у здоровых мужчин статистически достоверно выше, чем у женщин (рис. 3, б; $p = 0,008$), что, как известно, может быть связано с более интенсивным белковым и общим обменом веществ у мужчин [20]. Аналогичные достоверные отличия между мужчинами и женщинами отмечены и в группе больных ПКР (рис. 3, д; $p = 0,0002$). В то же время, соотношение $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ у мужчин и женщин, как у здоровых, так и у больных ПКР, не различались (рис. 3, в, е). Подобное выравнивание статистических показателей распределения наблюдалось и в отдельно взятых группах больных с I стадией или более распространенными стадиями заболевания ПКР (данные не представлены). Таким образом, нормирование $\mu\text{KIM-1}$ на креатинин нивелирует гендерные различия, что делает возможным использование единого дискриминационного уровня $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ как опухолеассоциированного маркера и у мужчин, и у женщин.

У здорового человека содержание креатинина в моче является динамическим показателем и косвенно отра-

Уровни $\mu\text{KIM-1}$, креатинина в моче и $\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$ у здоровых доноров и больных ПКР

Показатели	n	$\mu\text{KIM-1}$, нг/мл	Креатинин, мг/мл	$\mu\text{KIM-1}/\text{Cre}$, нг/мг креатинина
Здоровые лица	58			
Мин-макс		0,03 – 2,83	0,24 – 2,11	0,05 – 3,39
Медиана (Q1;Q3)		0,71 (0,35; 1,23)	0,98 (0,55; 1,42)	0,77 (0,49; 1,18)
Больные ПКР	118			
Мин-макс		0,10 – 35,0	0,10 – 3,20	0,20 – 39,1
Медиана (Q1;Q3)		2,36 (1,43; 5,93)	1,08 (0,66; 1,60)	2,42 (1,41; 4,61)
в том числе:				
I стадия	71	1,99 (1,33; 3,84)	1,19 (0,70; 1,63)	1,94 (1,27; 3,08)
II-III стадия	31	3,23 (1,64; 6,27)	1,07 (0,67; 1,40)	4,03 (1,66; 8,78)
IV стадия	16	6,94 (2,03; 9,92)	0,89 (0,51; 1,65)	4,44 (2,88; 13,6)

Примечание. n – число обследованных; мин-макс – вариация величин; Q1 и Q3 – первый и третий квартили, соответственно.

жает ее концентрацию, которая зависит в том числе от питьевого режима. Мониторинг величин $uKIM-1$ и креатинина мочи у трех здоровых лиц в течение 3-х недель показал, что колебания данных показателей происходили синхронно, а коэффициенты корреляции между ними составили 0,758, 0,825 и 0,933, соответственно (рис. 4.). Отмечено, что за время наблюдения индивидуальные значения $uKIM-1/Cre$ колебались в более узком интервале вариативных значений, чем значения $uKIM-1$: коэффициенты вариации величин, полученные в динамике в каждом отдельно взятом случае, для $uKIM-1$ составили 29%, 46% и 54%, для $uKIM-1/Cre$ – 23%, 25% и 31%, соответственно.

Полученные данные служат свидетельством в пользу необходимости учитывать фактор концентрации мочи и нормировать $uKIM-1$ на содержание в моче креатинина при использовании $uKIM-1$ как биологического маркера ПКТР.

Обсуждение. Поиск биологических маркеров, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, в вы-

деляемой организмом больных моче осуществляется не менее интенсивно, чем изучение циркулирующих маркеров. Это обусловлено, с одной стороны, неинвазивностью и простотой получения образцов биологического материала, а с другой стороны – с разнообразным и не до конца исследованным на сегодняшний день метаболизмом мочи.

Почки регулируют водный баланс организма за счет двух разнонаправленных процессов – фильтрации первичной мочи в клубочках и реабсорбции воды и ряда веществ в канальцах. Концентрация мочи, в отличие от плазмы крови, может варьировать в сравнительно широких пределах. При определении биологических маркеров в моче их количество, как правило, нормируют на содержание в моче креатинина, тем самым учитывая разведение выделяемой жидкости. Однако такой подход не является непреложным условием. В отношении каждого из маркеров вопрос о нормировании его на концентрацию мочи обсуждается «индивидуально», а решение этого вопроса зависит от механизмов появления

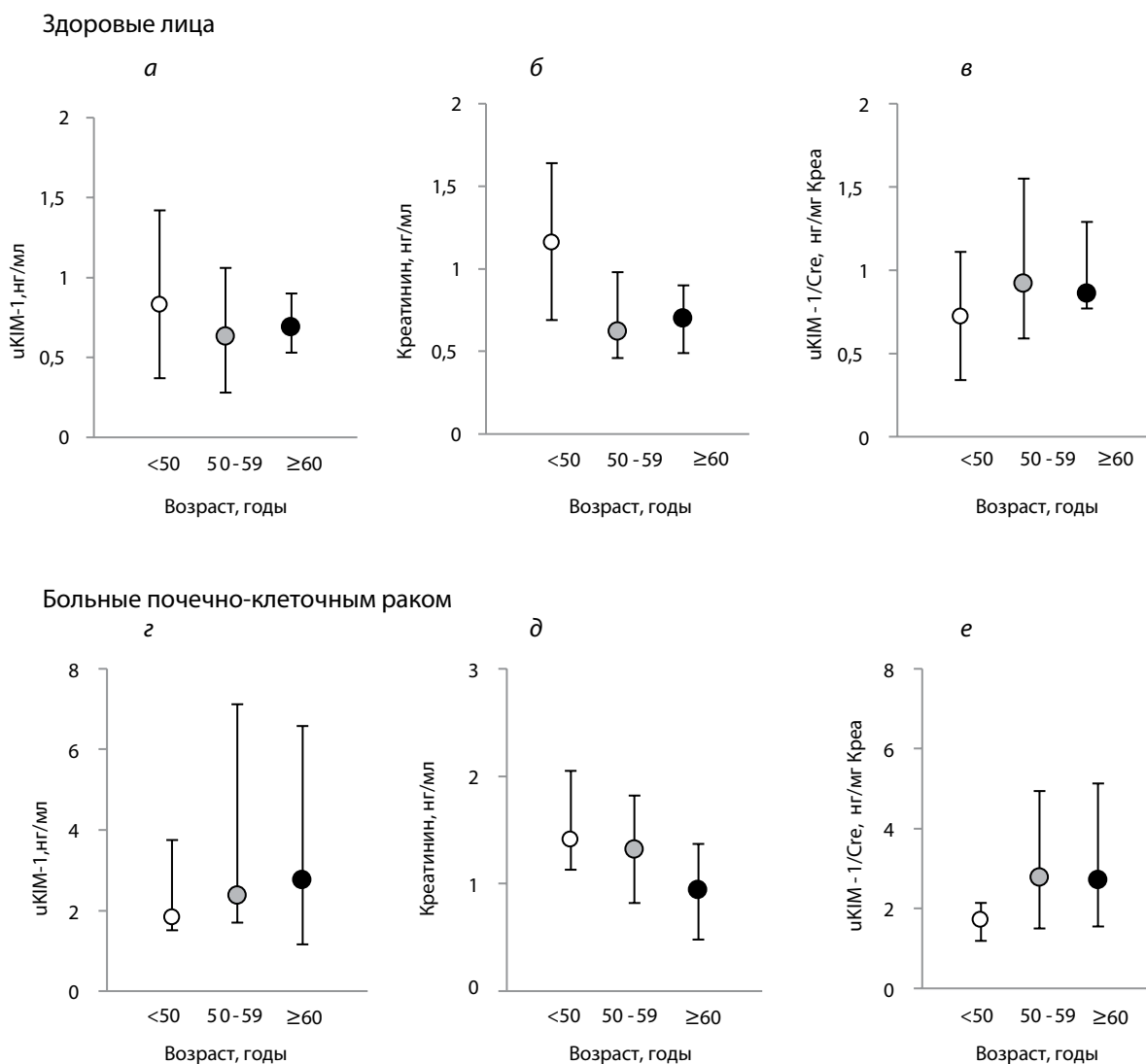


Рис. 1. Уровни $uKIM-1$, креатинина мочи и $uKIM-1$, нормированного на креатинин мочи ($uKIM-1/Cre$), у здоровых лиц (а, б, в) и больных почечно-клеточным раком (г, д, е) в зависимости от возраста. Здесь и на рис. 2, 3: представлены медианы (центральные символы), верхние и нижние квартили (границы вертикальных линий).

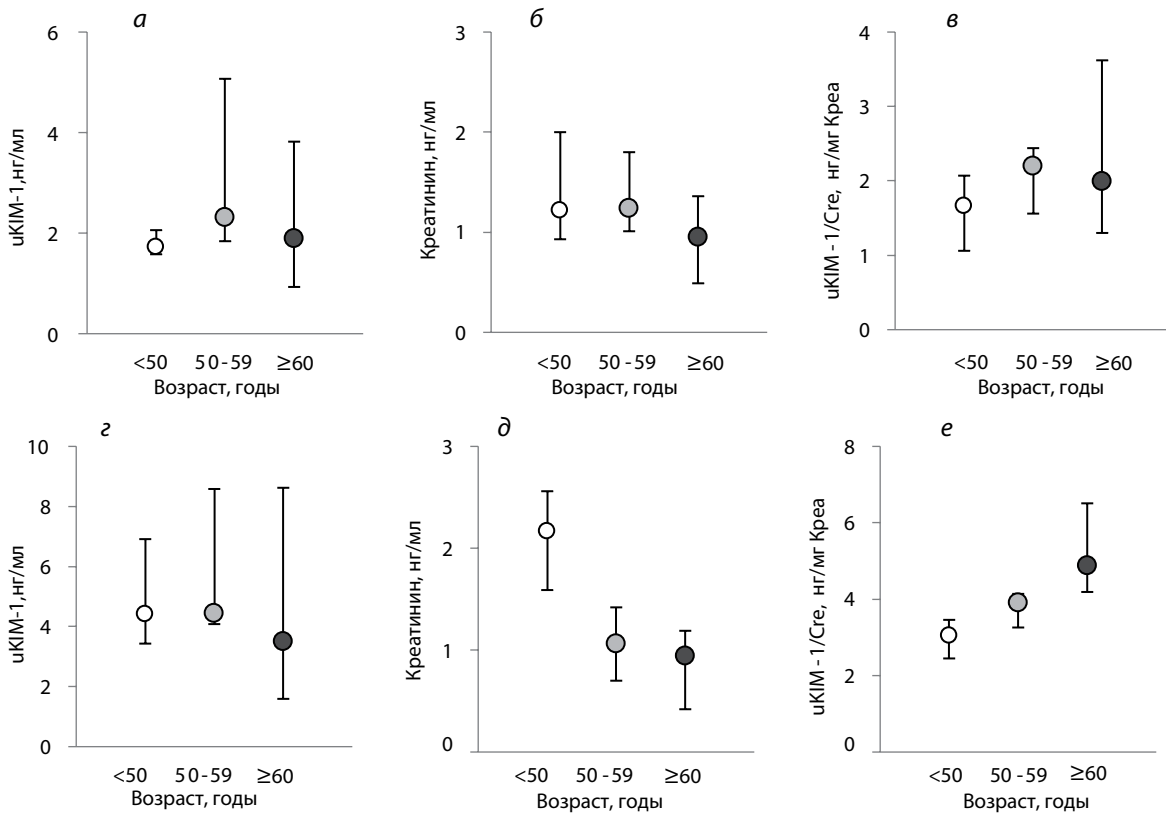


Рис. 2. Уровни uKIM-1, креатинина мочи и uKIM-1, нормированного на креатинин мочи (uKIM-1/Cr), у больных почечно-клеточным раком I стадии (а, б, в) и у больных со II, III или IV стадией заболевания (г, д, е) в зависимости от возраста.

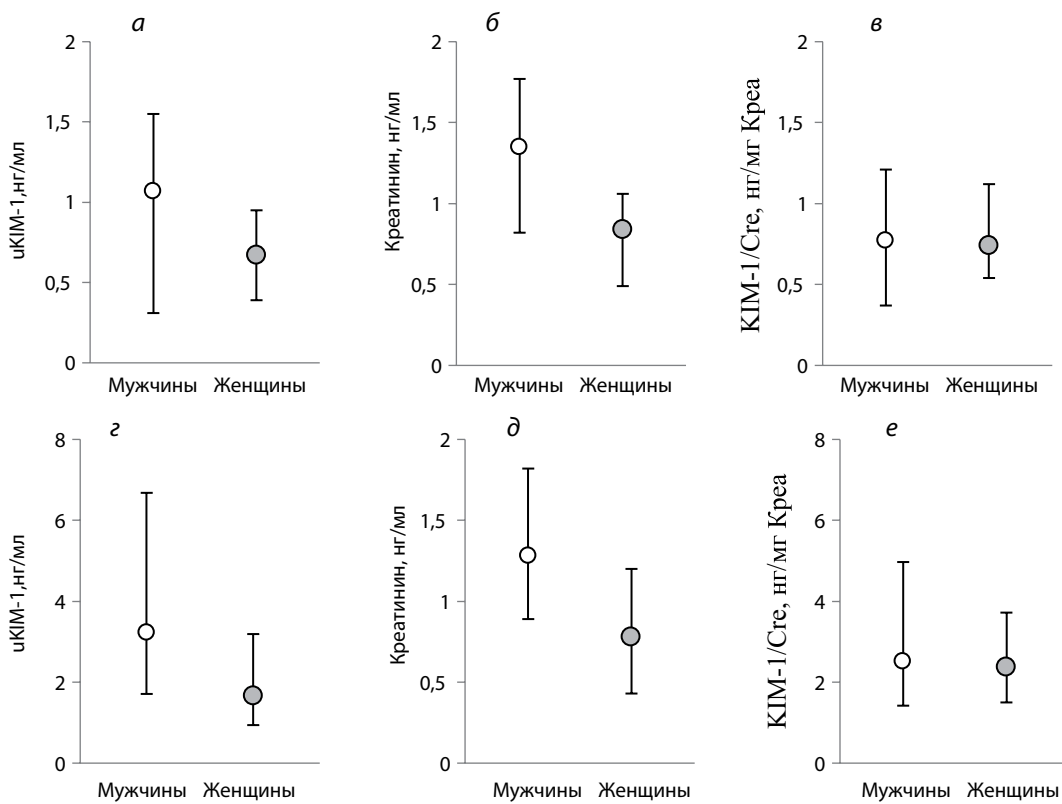


Рис. 3. Уровни uKIM-1, креатинина мочи и uKIM-1, нормированного на креатинин мочи (uKIM-1/Cr), у здоровых лиц (а, б, в) и больных почечно-клеточным раком (г, д, е) в зависимости от пола.

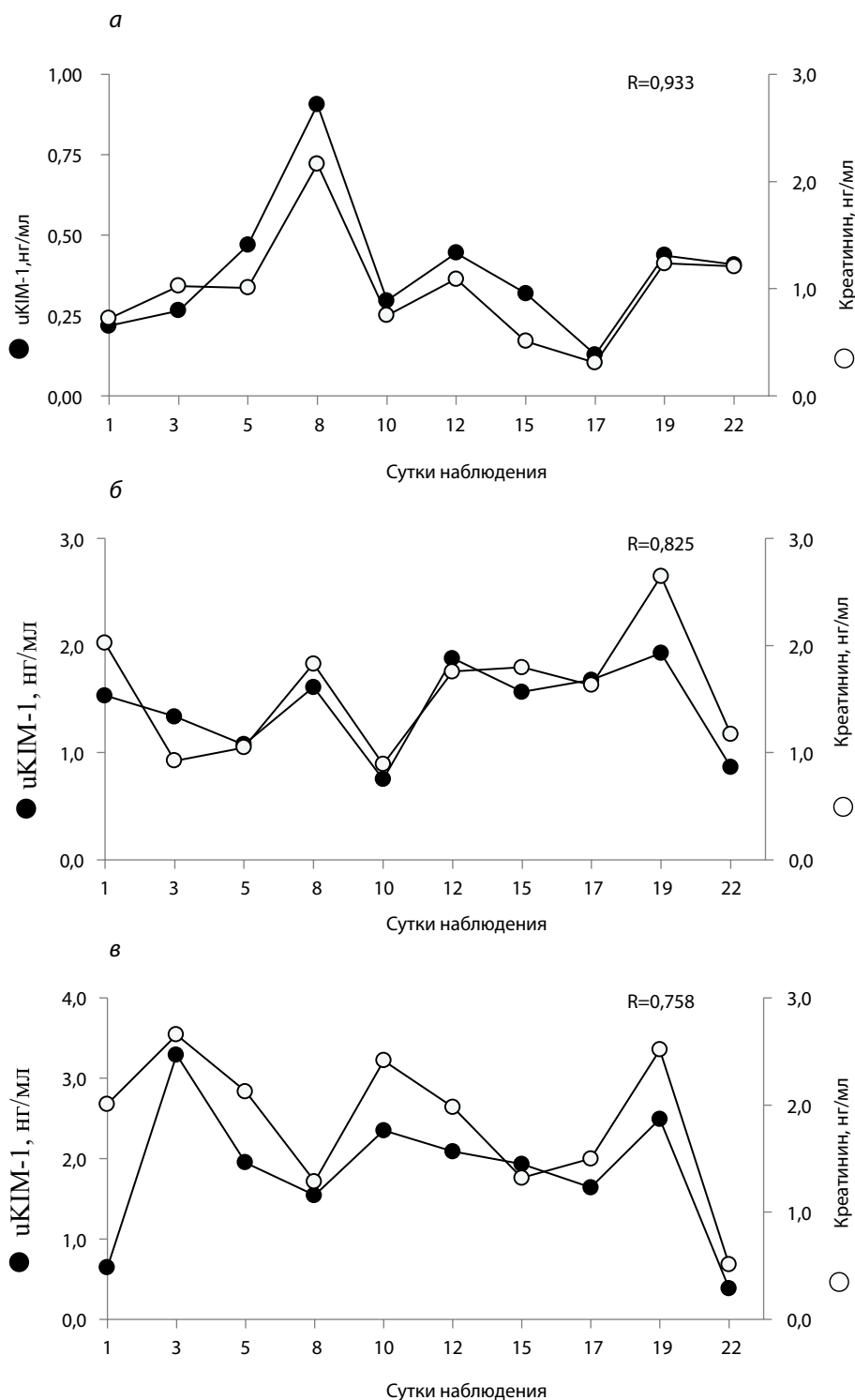


Рис. 4. Изменения концентраций КИМ-1 (темные символы) и креатинина (светлые символы) в моче здоровых лиц на протяжении 3-х недель (а, б и в – индивидуальные динамики показателей у трех добровольцев). По оси абсцисс – сутки наблюдения; по оси ординат – концентрация uKIM-1 (нг/мл) и креатинина (нг/мл). R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

и регуляции содержания конкретного вещества в моче. Так, S.S. Waikar и соавт. [20] считают, что нормирование необходимо, если уровень экскреции маркера и креатинина линейно связаны в норме. В частности, нормирование на креатинин используют при оценке в моче уровня альбумина или маркеров повреждения тубулярного ап-

парата почек; в то же время это не считается корректным, если гломерулярная функция почек нарушена [20].

В настоящей работе сделана попытка оценить необходимость нормирования на креатинин концентрации в моче гликопротеина КИМ-1, в аспекте его возможного использования в качестве маркера ПКР. Постановка про-

блемы обусловлена тем, что в норме содержание в моче креатинина и uKIM-1 отражают разные физиологические процессы: креатинин – клубочковую фильтрацию, а uKIM-1 – функциональное состояние проксимальных канальцев, что является основным доводом в дискуссии о целесообразности нормирования uKIM-1 на креатинин мочи [20]. Однако при разных патологических состояниях такое однозначное понимание клинического значения uKIM-1 и креатинина мочи может быть неполным.

Считается, что основным источником KIM-1 в моче при почечной недостаточности является поврежденный эпителий проксимальных канальцев [3, 22, 23], а при светлоклеточном ПКР – опухолевые клетки, производные измененного эпителия этих канальцев [8, 22]. Однако при этом нельзя исключить фильтрацию KIM-1 или его фрагментов из плазмы крови через почечные клубочки. Так, по данным отдельных исследований, при злокачественных опухолях внепочечной локализации концентрации KIM-1 повышены не только в плазме, но и в моче [18]. С другой стороны, креатинин в некоторых количествах может секретироваться в мочу эпителием канальцев, а при почечной недостаточности может реабсорбироваться в кровяной ток через поврежденный эпителий [23]. Принимая во внимание, что несколько транспортных процессов могут регулировать концентрации KIM-1 и креатинина в моче, вопрос о необходимости нормирования KIM-1 на креатинин мочи у пациентов с конкретными заболеваниями, по-видимому, наиболее правильно решать эмпирически – путем исследования его сравнительной диагностической ценности каждого отдельно взятого показателя.

В ходе исследования нами выявлено, что оценка величин uKIM-1/Cre, в отличие от uKIM-1, позволяет более достоверно дифференцировать начальную I стадию ПКР и более распространенные стадии заболевания. Анализ данных, полученных с учетом возраста и пола пациентов, также представил ряд аргументов в пользу того, что в качестве биологического маркера, ассоциированного с ПКР, показатель uKIM-1/Cre имеет определенное преимущество по сравнению с uKIM-1. Так, по данным литературы, в норме содержание KIM-1 в моче у мужчин выше, чем у женщин, и линейно увеличивается с возрастом [24, 25]. В ходе нашего исследования установлено, что нормирование uKIM-1 на креатинин увеличивает небольшие гендерные различия, имеющие место для uKIM-1, как среди здоровых лиц, так и среди больных ПКР. Кроме того, использование нормированных величин uKIM-1 позволяет уменьшить разнонаправленные вариации показателя в возрастных группах как у здоровых лиц, так и у пациентов, и воспроизвести тенденцию к повышению uKIM-1 с возрастом, описанную в литературе и подтвержденную в настоящей работе.

Самым значимым аргументом в пользу нормирования оказалось то, что у здоровых лиц в течение трех недель наблюдения индивидуальные колебания uKIM-1 и креатинина мочи происходят синхронно, то есть в равной степени зависят от одного общего параметра – концентрации разовой порции мочи. Наличие прочной взаимосвязи uKIM-1 с концентрацией креатинина в моче у здоровых людей подтверждает целесообразность нормирования uKIM-1 на креатинин мочи у больных ПКР.

Заключение. При исследовании uKIM-1 как уринологического опухолеассоциированного маркера ПКР необходимо нормирование его уровня на креатинин мочи и использование показателя uKIM-1/Cre.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 056-00008-21-00 ПР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3–10, 12, 14–25
см. REFERENCES)

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pochki_pr2018.pdf
- Кануков К.Ю., Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Маршутина Н.В., Солохина М.П., Нюшко К.М. и др. KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология*. 2020; 16(3): 21-8. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-3-21-8>
- Герштейн Е.С., Набережных Д.С., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Фролова Н.Ф., Матвеев В.Б. и др. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология*. 2020; 16(4): 39-47. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47>

REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2018. Moscow. P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of NMRC of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. (in Russian)
- Cancer of kidney parenchyma. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_pochki_pr2018.pdf. (in Russian)
- Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V., Wei H., Hession C.A., Cate R.L. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(7): 4135-42. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>
- Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2014; 125: 293-9; discussion 299.
- Griffin B.R., Faubel S., Edelstein C.L. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther. Drug. Monit.* 2019; 41(2): 213-26. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000589>
- Waikar S.S., Sabbiseti V., Ärnlov J., Carlsson A.C., Coresh J., Feldman H.I. et al. Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31(9): 1460-70. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw203>
- Moresco R.N., Bochi G.V., Stein C.S., De Carvalho J.A.M., Cembranel B.M., Bollick Y.S. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2018; 487: 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.09.011>
- Han W.K., Alinani A., Wu C.L., Michaelson D., Loda M., McGovern F.J. et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(4): 1126-34. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070530>
- Morrissey J.J., London A.N., Lambert M.C., Kharasch E.D. Sensitivity and specificity of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 for the diagnosis of renal cell carcinoma. *Am. J. Nephrol.* 2011; 34(5): 391-8. <https://doi.org/10.1159/000330851>
- Mijuskovic M., Stanojevic I., Milovic N., Cerovic S., Petrovic D., Maksic D. et al. Tissue and urinary KIM-1 relate to tumor characteristics in patients with clear renal cell carcinoma. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50(1): 63-70. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1724-6>
- Kanukov K.Yu., Sergeeva N.S., Karmakova T.A., Marshutina N.V., Solohina M.P., Nyushko K.M. et al. KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients. *Onkourologiya*.

- 2020; 16(3): 21–8. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-3-21-28> (in Russian)
12. Scelo G., Muller D.C., Riboli E., Johansson M., Cross A.J., Vineis P. et al. KIM-1 as a blood-based marker for early detection of kidney cancer: a prospective nested case-control study. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24(22): 5594–5601. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1496>
 13. Gershtein E.S., Naberezhnov D.S., Alferov A.A., Bezhanova S.D., Frolova N.F., Matveev V.B. et al. Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients. *Onkourologiya.* 2020; 16(4):39-47. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47> (in Russian)
 14. George B., Wen X., Mercke N., Gomez M., O'Bryant C., Bowles D.W. et al. Time-dependent changes in kidney injury biomarkers in patients receiving multiple cycles of cisplatin chemotherapy. *Toxicol. Rep.* 2020; 7: 571-6. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.04.003>
 15. Ghadrani E., Ebrahimpour S., Sadighi S., Chaibakhsh S., Jahangard-Rafsanjani Z. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as biomarkers of renal function in cancer patients treated with cisplatin. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020; 26(7): 1643-49. <https://doi.org/10.1177/1078155220901756>
 16. Shinke H., Masuda S., Togashi Y., Ikemi Y., Ozawa A., Sato T. et al. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015; 76(5): 989-96. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2880-y>
 17. Shao X., Tian L., Xu W., Zhang Z., Wang C., Qi C. et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(1): e84131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084131>
 18. Maeda A., Ando H., Ura T., Muro K., Aoki M., Saito K. et al. Differences in urinary renal failure biomarkers in cancer patients initially treated with cisplatin. *Anticancer Res.* 2017; 37(9): 5235-9. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11947>
 19. Waikar S.S., Sabbiseti V.S., Bonventre J.V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2010; 78(5): 486-94. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.165>
 20. Perucca J., Bouby N., Valeix P., Bankir L. Sex difference in urine concentration across differing ages, sodium intake, and level of kidney disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007;292(2):R700-5. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00500.2006>
 21. Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A., Stevens J.L., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004; 286(3): F552-F563. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00285.2002>
 22. Zhang P.L., Rothblum L.I., Han W.K., Blasick T.M., Potdar S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int.* 2008; 73: 608-14. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002697>
 23. Musso C.G., Michelangelo H., Vilas M., Reynaldi J., Martinez B., Algranati L. et al. Creatinine reabsorption by the aged kidney. *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41(3): 727-31. <https://doi.org/10.1007/s11255-008-9508-7>
 24. Huang Y., Tian Y., Likhodii S., Randell E. Baseline urinary KIM-1 concentration in detecting acute kidney injury should be interpreted with patient pre-existing nephropathy. *Pract. Lab. Med.* 2019; 15:e00118. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2019.e00118>
 25. Pennemans V., Rigo J.M., Faes C., Reynders C., Penders J., Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51(9): 1795-802. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0157>

Поступила 02.06.21
Принята к печати 24.06.21