

Бета-2-микροглобулин и его роль в диагностике нефрологических заболеваний

*Кафедра урологии и нефрологии БелМАПО,
УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска*

Актуальность ранней диагностики заболеваний органов мочевыводящей системы связана с эффективностью методов нелекарственной и фармакологической профилактики расстройств парциальных функций почек и лечения конкретных нефропатий на их начальных этапах. В исследовательских лабораториях и клинических учреждениях продолжается поиск маркеров оценки функционально-морфологического состояния почек и критериев неблагоприятного течения нефрологических болезней.

При остром повреждении почек перечень таких маркеров уже есть и включает определение цистатина С, липокалина нейтрофилов, «молекулы повреждения почек», N-ацетил-β-глюкозаминидазы, изменения концентрации которых в крови и моче на 2-3 суток опережают рост уровня традиционных показателей - креатинина и мочевины [3,5,7]. Благодаря новым критериям острой патологии почек у лечащих врачей появляется время для проведения лекарственной терапии, которая во многих случаях предотвращает прогрессирующую нефропатию и необходимость применения гемодиализа.

Что касается хронической болезни почек (ХБП), то надо признать отсутствие таких методов ранней оценки прогноза тяжелого или неблагоприятного развития ряда нефропатий. Расчетные формулы скорости клубочковой фильтрации (СКФ) для этих целей малопригодны, т.к. в основе их лежит определение тех же компонентов остаточного азота, в частности креатинина сыворотки крови и мочевины, которые повышаются лишь при утрате функции 50-70% массы действующих нефронов. В этой связи практическая нефрология нуждается в новых диагностических критериях, которые дали бы возможность регулирования методов и интенсивности лекарственной терапии или изменения режимов внепочечного очищения крови при наступлении конечной стадии болезни почек.

С этих позиций мы обратили свой интерес к динамике содержания в крови β2-микροглобулина – одного из специфических маркеров активности патологических процессов при различных заболеваниях, в том числе и почек [4,8]. β2-микροглобулин (β2-МГ) – среднемолекулярный белок с массой 11,8 КД, присутствующий на поверхности всех ядродержащих клеток, и содержащийся во всех жидкостях организма.

У взрослых людей скорость продукции этого белка и элиминация постоянны. β2-МГ выводится из организма почками на уровне клубочков, а в проксимальных канальцах проходит его реабсорбция и катаболизм. При нарушении процессов клубочковой фильтрации и канальцевых дисфункциях β2-МГ увеличивается в крови и появляется в моче.

Поэтому, с нашей точки зрения, оценка β2-МГ в биологических жидкостях нефрологических пациентов может быть полезна для суждения о степени повреждения базальной мембраны клубочков при гломерулопатиях, для дифференциальной диагностики инфекций верхних и нижних мочевых путей, а также для определения адекватности дозы внепочечного очищения крови при конечной стадии ХБП.

I. Материал и методы исследований.

Для изучения роли β2-МГ в диагностике степени повреждения почек и эффективности диализной терапии у пациентов с V стадией ХБП нами проведен анализ содержания этого белка в сыворотке крови 81 нефрологического больного из отделений нефрологии и гемодиализа 1-й клинической больницы г. Минска. Первая группа состояла из 47 лиц с различными гломерулярными и тубулоинтерстициальными заболеваниями с разной степенью нарушения функционального состояния почек, но без применения методов диализной терапии. Во вторую группу (20 пациентов) включены больные с терминальной стадией ХБП, получающие хронический гемодиализ (ХГД) в амбулаторном режиме, и, наконец, третья группа состояла из 14 пациентов, поддерживающих жизнь постоянным

амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД).

Оценка состояния пациентов, кроме обычных клинических показателей, включала биохимическое исследование концентрации креатинина сыворотки крови и расчета СКФ, уровня общего белка и гемоглобина, а также суточную протеинурию.

β 2-МГ в сыворотке крови пациентов определялся количественным турбидиметрическим методом с тест-системами фирмы «Spinreact» (Испания). Нормальными референтными величинами β 2-МГ, в соответствии с инструкцией фирмы-производителя набора, были 1,0-3,0 мг/л. У нефрологических пациентов без диализной терапии показатели оценивались дважды – при поступлении и при выписке из стационара. Двукратное исследование концентрации β 2-МГ проводилось и во второй группе – до и после сеанса гемодиализа, что отражало процесс удаления метаболитов со средней молекулярной массой через полупроницаемую мембрану гемодиализатора аппарата «искусственная почка». В третьей группе больных, получающих ПАПД, уровень β 2-МГ характеризовал общее состояние уремической интоксикации на фоне постоянного выведения токсинов из организма в диализирующий раствор, находящийся постоянно в брюшной полости.

II. Влияние потери белка на уровень β 2-МГ в крови при заболеваниях почек

У 38 пациентов с заболеваниями клубочков и канальцев, подтвержденными клинико-лабораторными методами, включая пункционную нефробиопсию, проведено определение связи степени протеинурии с уровнем β 2-МГ в сыворотке крови. Пациенты были распределены на 4 подгруппы в зависимости от суточной потери белка с мочой, характеризующей повреждение базальной мембраны клубочка при гломерулярной патологии. Данные этого исследования представлены на рисунке 1.

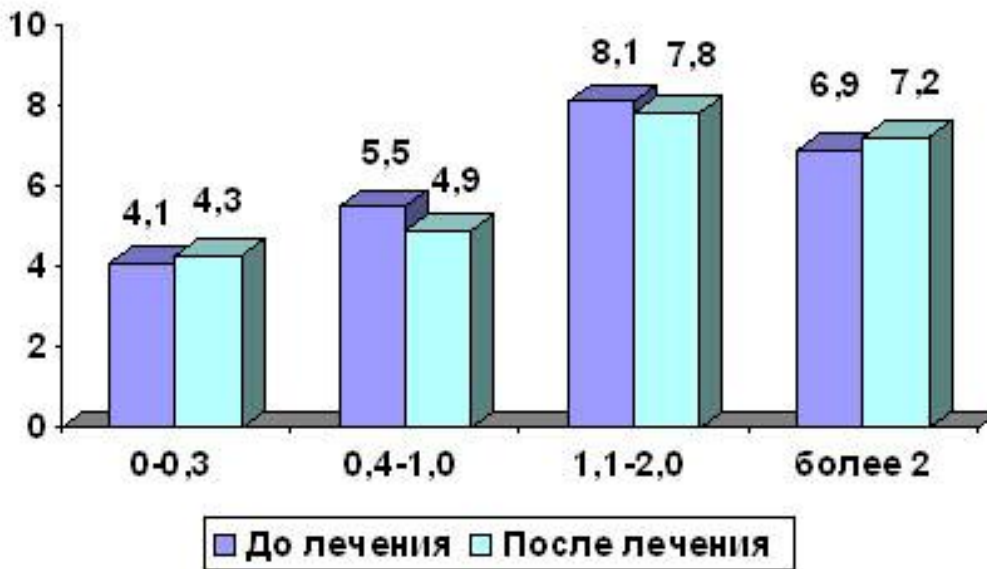


Рисунок 1 Уровень β 2-МГ в крови больных в зависимости от степени протеинурии

В соответствии с приведенными показателями можно, с одной стороны, говорить о том, что различные заболевания почек сопровождаются повышением содержания в крови β 2-МГ, степень которого зависит от особенностей нефрологической патологии. Для заболеваний клубочков, ассоциирующихся с высокой протеинурией и худшим прогнозом (3 и 4 подгруппы), по сравнению с группой тубулоинтерстициальных нефропатий (1 подгруппа), выявлены самые высокие концентрации показателя, превышающие верхнюю границу нормы в 2,7 и 2,3 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Установленная нами разница в содержании β 2-МГ в сыворотке крови лиц с гломерулярной и тубулоинтерстициальной патологией, скорее всего, отражает более выраженный процесс воспалительных реакций в клубочках, свойственный этим заболеваниям, и меньшее повреждение канальцевого аппарата. С другой стороны, как видно из диаграмм, мы не выявили динамики этого

показателя в ответ на лечение, хотя отдельные больные последней подгруппы получали достаточно интенсивную патогенетическую терапию с включением кортикостероидов и цитостатиков.

Хочется остановиться на характеристике второй группы пациентов с пограничной протеинурией (0,4-1,0 г/сутки), в которую вошли больные как с латентным течением гломерулонефрита, так и лица с заболеваниями канальцев. Мы попытались найти связь β 2-МГ с морфологическим субстратом почечных болезней и сравнили уровень этого белка в крови 8 пациентов с преимущественным поражением канальцев и 12 больных с гломерулонефритами. Были получены данные, свидетельствующие о существовании разницы изучаемого маркера при этих болезнях. У пациентов с негломерулярной патологией концентрация β 2-МГ в крови составляла $3,67 \pm 0,34$, а у лиц с гломерулонефритами – $5,14 \pm 0,25$ ($p < 0,05$), что, с нашей точки зрения, можно использовать при дифференциальной диагностике почечных заболеваний в сложных случаях. Эта разница, очевидно, связана с более выраженным нарушением элиминации белковых метаболитов при острых и хронических заболеваниях клубочков, которые быстрее ведут к развитию ранних стадий ХБП, по сравнению с интерстициальными нефритами.

III. Влияние клубочковой фильтрации на уровень β 2-МГ в крови нефрологических больных

Для оценки элиминации β 2-МГ из крови больных с различными диффузными заболеваниями почек 47 нефрологических пациентов были разделены нами на пять подгрупп в зависимости от скорости клубочковой фильтрации в соответствии с классификацией NKF [2]. Лабораторные данные, полученные у пациентов, представлены в таблице 1.

Таблица 1 Влияние СКФ на содержание β 2-МГ в крови пациентов с заболеваниями почек

Состояние клубочко-вой фильтрации	Показатель СКФ, мл/мин	Уровень β 2-МГ,	Концентрация креатинина крови, моль/л	Уровень Нв, г/дл
Гиперфильтрация	154 ± 12	$2,07 \pm 0,32$	$0,08 \pm 0,01$	130 ± 9
Нормофильтрация	82 ± 6	$3,60 \pm 0,53$	$0,12 \pm 0,02$	126 ± 7
Умеренное снижение	47 ± 8	$8,2 \pm 1,12$	$0,15 \pm 0,09$	118 ± 7
Выраженное снижение	18 ± 6	$8,9 \pm 1,60$	$0,39 \pm 0,11$	103 ± 9
Терминальная стадия	6 ± 4	$18,3 \pm 2,34$	$0,79 \pm 0,27$	90 ± 6

Полученные нами данные четко указывают на существование обратной связи экскреторной функции почек с содержанием этого белкового метаболита в крови: чем ниже показатель фильтрации, тем значительней рост β 2-МГ. Несмотря на то, что гиперфильтрация сегодня рассматривается как показатель перегрузки резидуальных нефронов и предиктор быстрого падения азотовыделительной функции с развитием синдрома эндогенной интоксикации, тем не менее, она обеспечивает поддержание как β 2-МГ, так и других маркеров азотемии на нормальном уровне.

Необходимо подчеркнуть важный, с нашей точки зрения, факт более раннего повышения концентрации β 2-МГ в крови по сравнению с креатинином у пациентов при переходе заболевания из стадии с нормальной фильтрацией в стадию с умеренным ее снижением. Согласно нашим данным креатинин при этом слабо увеличился с $0,12 \pm 0,02$ ммоль/л до $0,15 \pm 0,09$ ммоль/л ($p > 0,5$), СКФ снизилась с 82 ± 6 мл/мин до 47 ± 8 мл/мин, т.е. в 1,7 раза ($p < 0,05$), в то время как уровень β 2-МГ поднялся в 2,27 раза с $3,60 \pm 0,53$ мг/л до $8,2 \pm 1,12$ мг/л ($p < 0,01$). Такая динамика роста β 2-МГ в крови указывает клиницисту на неблагоприятный характер течения заболевания со снижением суммарной экскреторной функции почек, а относительно медленное падение при этом СКФ – на существующий процесс викарной гиперфункции оставшихся нефронов как реализацию компенсаторных реакций на рост концентрации уремических токсинов.

IV. Влияние методов диализной терапии на содержание β 2-МГ в крови больных с терминальной уремией

Учитывая прямую связь содержания β 2-МГ в крови пациентов с состоянием экскреторной и, главным образом, фильтрационной функции почек мы посчитали важным оценить динамику этого метаболита в условиях применения диализных модальностей, обеспечивающих поддержание субуремии и сохранение

жизни пациентов со стойкой утратой функции нативных почек.

У 20 стабильных по общему состоянию пациентов, получающих стандартный режим хронического гемодиализа (3 раза в неделю по 4 часа) на диализаторах отечественного производства (СП ФреБор) с синтетической полисульфоновой мембраной low flux, проведено изучение нормализующего эффекта искусственного очищения крови по содержанию β_2 -МГ в крови. На рисунке 2 представлена динамика уровня β_2 -МГ в крови пациентов до и после сеанса гемодиализа с линией тренда.

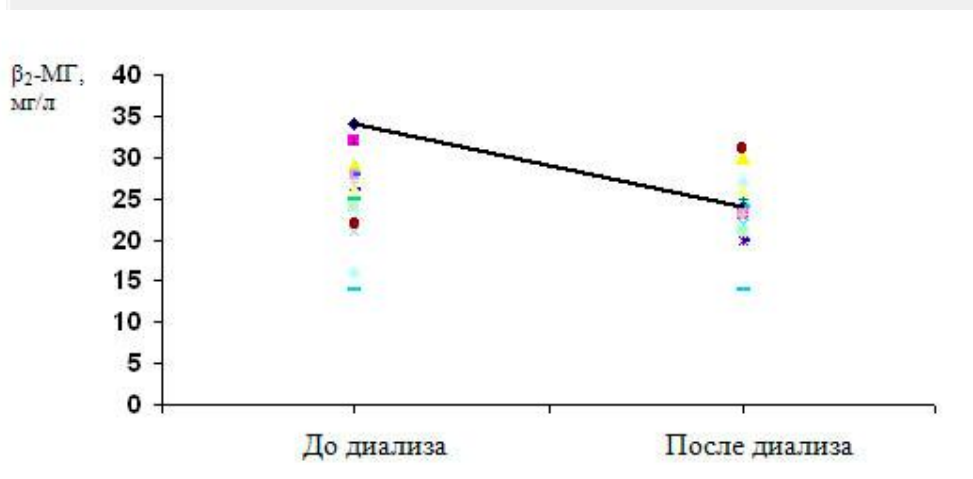


Рисунок 2 Динамика уровня β_2 -МГ в сыворотке крови больных во время сеанса гемодиализа

Как известно, стандартный хронический гемодиализ на низкопоточных мембранах позволяет достаточно эффективно поддерживать водно-электролитный баланс, компенсировать метаболический ацидоз и снижать до субнормального уровня низкомолекулярные водорастворимые токсины (мочевина, креатинин и др.). Что касается уремических токсинов со средней молекулярной массой, к которым относится и β_2 -МГ, то их проницаемость через такие полупроницаемые мембраны существенно ниже. На нашем материале среднее снижение уровня β_2 -МГ во время 4-часового сеанса гемодиализа составило 12,6% (рис.2), в то время как снижение мочевины – 67,3%, а креатинина -58,4%.

Пептидная интоксикация, по данным многих авторов [1,6,9], занимающихся данной проблемой, является одной из основных причин развития осложнений длительной диализной терапии – анемии, артериальной гипертензии, остеодистрофии, нарушений белково-энергетического статуса. Решение вопроса профилактики и лечения осложнений длительного гемодиализа видится в переходе на использование мембран класса high flux, обладающих более высокой проницаемостью для среднемолекулярных уреических токсинов.

Другим путем борьбы с тяжелым течением уреического синдрома служит развитие и внедрение в широкую практику другого метода искусственного очищения крови – перитонеального диализа. Брюшина является биологической полупроницаемой мембраной, поры которой способны элиминировать более крупные молекулы белковых метаболитов, обладающих токсичными свойствами, по сравнению с синтетическими мембранами диализаторов. Это обстоятельство, среди прочих других, служит объяснением более благоприятного течения уреического синдрома у пациентов на ПАПД, что позволяет им вести более активную и полноценную жизнь.

Учитывая вышесказанное, мы провели исследование содержания сывороточного β_2 -МГ в группе из 14 стабильных пациентов с терминальной стадией ХБП, которые живут благодаря ПАПД в течение 6 месяцев – 5 лет от развития уреического синдрома. В таблице 2 представлена сравнительная оценка ряда биохимических показателей больных на гемо- и перитонеальном диализе.

Таблица 2 Показатели уреического синдрома у диализных больных

Группа больных на диализотерапии	Мочевина, моль/л	Креатинин, моль/л	β_2 -МГ, мг/л	Общий белок г/л
Гемодиализ	26,3±2,3	0,87±0,14	26,1±3,5	69±5
Перитонеальный диализ	15,4±2,6*	0,54±0,12	22,7±2,2	72±7

Примечание: биохимические показатели у больных на гемодиализ взяты до сеанса очищения крови. * - $p < 0,05$ по отношению к гемодиализу.

Характеризуя приведенные данные можно говорить, что постоянный амбулаторный перитонеальный диализ оказывается более эффективным методом поддержания относительно низкого и стабильного уровня низкомолекулярных уремических токсинов, что, несомненно, положительно сказывается на состоянии пациентов. С другой стороны, мы не нашли подтверждения о более эффективной элиминации среднемолекулярных соединений, в данном случае, β_2 -МГ, при постоянном перитонеальном диализе. Несмотря на то, что средние показатели содержания этого соединения оказались в 1,14 раза ниже в группе ПД, но разница была статистически недостоверна, что не позволяет считать этот метод искусственного очищения крови оптимальным для борьбы с гиперпептидемией и поддержания жизни пациентов с конечной стадией нефросклероза.

Выводы:

1. β_2 -МГ в сыворотке крови больных с почечной патологией является маркером повреждения элементов почечных клубочков, что можно использовать при дифференциальной диагностике гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний.
2. Определение уровня β_2 -МГ в сыворотке крови пациентов с хроническими нефропатиями дает возможность устанавливать снижение фильтрационной функции на более раннем этапе по сравнению с общепринятыми исследованиями содержания креатинина.
3. Стандартные сеансы хронического гемодиализа на низкопоточных мембранах не способны обеспечивать снижение и стабильный уровень β_2 -МГ в крови пациентов, что создает условия для развития различных осложнений при длительном применении диализной терапии.
4. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ у больных с конечной стадией ХБП не имеет больших преимуществ перед стандартным гемодиализом в снижении содержания в крови β_2 -МГ, что может вести к персистированию проявлений эндогенной интоксикации.

Литература

1. Волгина, Г. В. Паратиреоидный гормон – универсальный уремический токсин / Г. В. Волгина, Ю. В. Перепечных // Нефрология и диализ. 2000. № 1–2. С. 32–38.
2. Земченков, А. Ю. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (о новом разделе К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек / А. Ю. Земченков, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. 2004. № 3. С. 204–220.
3. Coca, S. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation. / S. Coca, C. Parikh // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3, № 2. P. 481–490.
4. Deegens, J. Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis / J. Deegens, J. Wetzels // Clin. Nephrol. 2007. Vol. 68, № 4. P. 201–208.
5. Dennen, P. Biomarkers of acute kidney injury: Can we replace serum creatinine / P. Dennen, C. Parikh // Clin. Nephrol. 2007. Vol. 68, № 5. P. 269–278.
6. Gulyassy, P. Isolation of Inhibitors of Ligand: Albumin-Binding from Uremic Body Fluids and Normal Urine / P. Gulyassy [et al.] // Kidney int. 1983. Vol. 24. Suppl. 16. P. 238–242.
7. Liang, X.-L. Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury / X.-L. Liang, W. Shi // Hong Kong J. Nephrol. 2010. Vol. 12, № 2. P. 45–49.
8. Matsuo, N. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis / N. Matsuo [et al.] // Clin. Nephrol. 2010. Vol. 74, № 3. P. 209–213.
9. Sarkar, S. Metabolic consequences of body size and body composition in hemodialysis patients / S. Sarkar [et al.] // Kidney int. 2006. Vol. 70, № 10. P. 1832–1839.