

# Dickkopf 3 (DCK3)

## Новый биомаркер хронического прогрессирующего поражения почек

### Клиническая картина

Течение хронического прогрессирующего повреждения почек, независимо от причины, характеризуется увеличением рубцевания ткани почек в форме тубулоинтерстициального фиброза [1]. Его обнаружение до сегодняшнего дня было возможно только с помощью инвазивной биопсии почек и гистологического исследования. Однако данные биопсии не дают информации о прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза. Используемые до настоящего времени не прямые маркеры поражения почек, такие как альбуминурия, также не содержат информации о наличии тубулоинтерстициального фиброза и о том, прогрессирует ли этот фатальный процесс.

Кроме того, как недавно показали Porrini et al, около 50% всех пациентов с диабетом 2 типа и прогрессирующей почечной недостаточностью не имеют или имеют минимальную альбуминурию (рис. 1)[2].

### Коротко о самом главном

Течение хронического повреждения почек характеризуется прогрессирующим рубцеванием ткани почек в форме тубулоинтерстициального фиброза. **Dickkopf 3 (DCK3)** - новый биомаркер для диагностики прогрессирующего рубцевания почек. Метод ELISA DCK3 в моче позволяет легко обнаружить прогрессию хронического повреждения почек, независимо от его причины.

Кроме того, лабораторные показатели для оценки функции почек, такие, например, как креатинин или цистатин С в крови (и в результате рассчитанная СКФ (скорость клубочковой фильтрации) [оСКФ]), хотя и отражают функцию почек во время определения, но не информируют о прогрессе заболевания почек. Таким образом, невозможно достоверно предсказать индивидуальное течение хронического повреждения почек на основе только лишь определения СКФ.

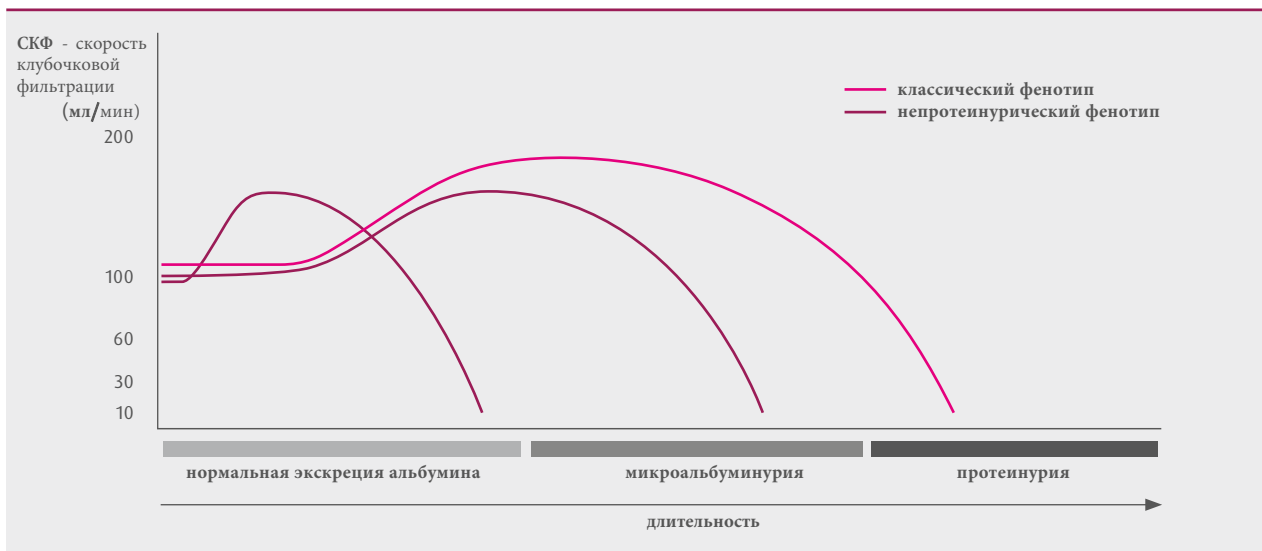


Рисунок 1: Различное течение хронического поражения почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. До 50% всех диабетиков с прогрессирующей почечной недостаточностью не имеет или имеет минимальную альбуминурию (в соответствии с Porrini et al.: Lancet Diab Endocrinol 2015, 3: 382-391).

## Dickkopf 3 (DKK3)

**DKK3** - новый биомаркер для диагностики прогрессирующего тубулоинтерстициального фиброза. DKK3 относится к семейству гликопротеинов (DKK1-4), которые, прежде всего, модулируют сигнальный путь Wnt [3]. Этот сигнальный путь задействован в различных функциях клеток, таких, например, как пролиферация, миграция и экспрессия генов фиброгенных цитокинов. Ряд экспериментальных исследований показали, что сигнальный путь Wnt также участвует в прогрессировании хронического заболевания почек [4, 5].

В различных моделях поражения почек и у людей с подтвержденным, с помощью биопсии, хроническим заболеванием почек (рис. 2) количество экскретируемого в моче DKK3 профибротического действия коррелирует, в выраженной мере, со степенью тубулоинтерстициального фиброза [6]. При этом, как показывают опыты на животных, увеличение значений DKK3 в моче было тесно связано с повышением активности процесса рубцевания.

DKK3 высвобождается из «стрессовых» канальцевых клеток в моче. Таким образом, значительное поражение почек выявляется на ранней стадии. Недавно разработанный метод ELISA-DKK3 позволяет обнаруживать хронические прогрессирующие почечные рубцы с помощью простого определения DKK3 в моче. Таким образом, этот метод идеально подходит в качестве дополнительной информации к СКФ, чтобы лучше оценить индивидуальное течение хронического поражения почки.

Это было продемонстрировано в долгосрочном контрольном исследовании данных 575 пациентов с различными заболеваниями почек и с 2-4 стадиями ХЗП (рукопись представлена для публикации). Средний период наблюдения всех пациентов составил  $5,1 \pm 2,1$  года, самый длинный индивидуальный период наблюдения - за 8 лет.

Пациенты наблюдались с интервалом в один год, определялись СКФ и альбуминурия. Используя сложный биометрический метод, у всех участников исследования были установлены ежегодная концентрация DKK3 в моче в корреляции с последующими ежегодными изменениями функции почек (еСКФ). Для этого анализа было исследовано 2035 человек ежегодно.

Было установлено, что концентрация DKK3 в моче является независимым показателем почечной дисфункции. Так, например, пациенты с уровнями DKK3 в моче более 4000 пг/мг креатинина имеют среднюю годовую потерю СКФ почти 8,0%. Это было весьма значительным ( $p < 0,001$ ), в отличие от пациентов с концентрацией DKK3 в моче ниже 200 пг / мг креатинина, у которых не было никакого прогрессирования заболевания почек. Все результаты статистического анализа были скорректированы с учетом существенных факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, таких как возраст, пол, курение, артериальное давление и особенно еСКФ и альбуминурия.

## Показания

Выявление или исключение прогрессирующего хронического поражения почек в следующих случаях:

- Иммунологически (например, гломерулонефрит) и генетически (например, кистозная почка) обусловленные первичные заболевания почек;
- Повышенное артериальное давление;
- Сахарный диабет;
- Острое поражение почек, например, в контексте крупной операции или после преэклампсии, что может привести к хронической почечной недостаточности;
- Приём / введение препаратов, поражающих почки (например, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики).

600 пг/мл

5.700 пг/мл

14.400 пг/мл

24.800 пг/мл

30.800 пг/мл

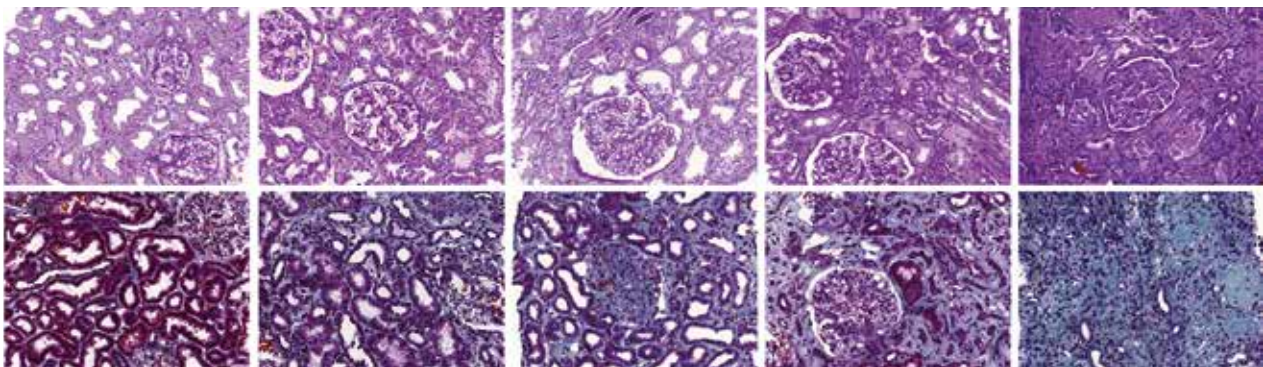


Рис.2 DKK3 и тубулоинтерстициальный фиброз у людей. Прогрессирующее рубцевание ткани почки коррелирует в значительной степени с концентрацией профибротической молекулы DKK3 в моче пациентов при биопсии (модифицировано согласно Federico et al. : J Clin Invest Insight 2016, 1: e84916).

## Результаты оценки

Интерпретация результатов DKK3 всегда должна быть связана с СКФ.

### Отрицательный результат

#### DKK3 <200 пг/мг креатинина

С большой вероятностью нет прогрессирования хронического поражения почек. При наличии факторов риска, таких, например, как, на протяжении многих лет существующие сахарный диабет или гипертония, контроль должен осуществляться каждые 6-12 месяцев.

### Положительный результат

#### DKK3 > 200 пг/мг креатинина

Существует высокая вероятность прогрессирующего хронического поражения почек. Годовая потеря СКФ коррелирует с уровнем DKK3 в моче.

#### DKK3 > 1000 пг/мг креатинина

ассоциируется со средней годовой потерей СКФ в 2,4% (95% доверительного интервала от -4,6% до -0,2% в год) по сравнению со значениями DKK3 ниже 200 пг/мг креатинина в моче.

#### DKK3 > 4000 пг/мг креатинина

ассоциируется со средней годовой потерей СКФ в 7,6% (95% доверительного интервала от -10,9% до -4,2% в год) по сравнению со значениями DKK3 ниже 200 пг/мг креатинина в моче.

Информация основывается на анализе данных долгосрочных наблюдений за 575 пациентами с различными заболеваниями почек на 2-4 стадии ХЗП.

## Преаналитика

Предпочтительно измерение DKK3 проводить в свежей утренней моче. Исследования показали, что DKK3 стабилен в образцах мочи, хранящихся (при + 4 ° C) до 24 часов, более длительного хранения следует избегать. В качестве альтернативы образцы мочи могут быть сразу заморожены при -20 ° C до проведения анализа. Повторной заморозки и разморозки следует избегать.

### Ложноотрицательные значения

- Неправильное хранение мочи

### Ложноположительные значения

- Повышенная температура / инфекции (например, инфекции мочевых путей)
- Острое интерстициальное почечное поражение
- Возможно у пациентов с пересадкой почки

#### Литература:

1. Farris AB, Colvin RB: Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21: 289-300.
2. Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE et al.: ERA-EDTA diabetes working group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function with type 2 diabetes. Lancet Diab Endocrinol 2015; 3: 382-391.
3. Niehrs C: Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. Oncogene 2006; 25: 7469-7481.
4. Zhou D, Tan RJ, Fu H et al.: Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. Lab Invest 2016; 96: 156-167.
5. Gröne EF, Federico G, Nelson PJ et al.: The hormetic functions of Wnt pathways in tubular injury. Pflugers Arch - Eur J Physiol 2017; 469: 899-906.
6. Federico G, Meister M, Mathow D et al.: Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. J Clin Invest Insight 2016; 1: e84916.

### Примечание по преаналитике

Вид материала	10 мл спонтанной мочи
Транспортировка	в замороженном виде
Метод	ELISA