

# KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком

К.Ю. Кануков<sup>1</sup>, Н.С. Сергеева<sup>1,2</sup>, Т.А. Кармакова<sup>1</sup>, Н.В. Маршутина<sup>1</sup>, М.П. Солохина<sup>1</sup>,  
К.М. Нюшко<sup>1</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>3,4</sup>, А.Д. Каприн<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

<sup>4</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

**Контакты:** Наталья Сергеевна Сергеева [prognoz.06@mail.ru](mailto:prognoz.06@mail.ru)

**Цель исследования** – оценка потенциальной клинической значимости KIM-1 (kidney injury molecule 1) как уринологического маркера при раке почки.

**Материалы и методы.** Иммуноферментным методом исследованы уровни KIM-1 в моче (uKIM-1) 67 больных почечно-клеточным раком (ПКР) и 36 условно здоровых добровольцев (контрольная группа).

**Результаты.** Как у больных, так и у здоровых лиц уровни uKIM-1 не зависели от возраста. Средние концентрации uKIM-1 у больных ПКР ( $2,4 \pm 0,2$  нг/мл) и у лиц контрольной группы ( $0,7 \pm 0,1$  нг/мл) достоверно различались ( $p < 0,0001$ ). В группе больных ПКР средние уровни uKIM-1 возрастали с увеличением распространенности опухолевого процесса: от  $2,0 \pm 0,2$  нг/мл при I стадии заболевания до  $3,0 \pm 0,5$  нг/мл при II–III стадиях и  $4,4 \pm 1,2$  нг/мл при IV стадии. В наиболее репрезентативной по количеству наблюдений группе больных с I стадией ПКР ( $n = 44$ ) уровень uKIM-1 коррелировал с размером опухоли, а повышение концентрации uKIM-1 больных было выявлено при всех гистологических вариантах опухоли (светлоклеточном, папиллярном и хромофобном). После нефрэктомии наблюдалось монотонное снижение uKIM-1 и через 6 сут после операции значение показателя приближалось к среднему значению в контрольной группе. На 2-е сутки после резекции почки у больных отмечено транзитное повышение уровня uKIM-1, в дальнейшем значение показателя снижалось, оставаясь повышенным до 6-х суток после операции.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что uKIM-1 может претендовать на роль потенциально значимого уринологического маркера ПКР.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, KIM-1 (kidney injury molecule 1), моча, иммуноферментный метод

**Для цитирования:** Кануков К.Ю., Сергеева Н.С., Кармакова Т.А. и др. KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2020;16(3):21–8.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-21-28



## KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients

K. Yu. Kanukov<sup>1</sup>, N. S. Sergeeva<sup>1, 2</sup>, T. A. Karmakova<sup>1</sup>, N. V. Marshutina<sup>1</sup>, M. P. Solokhina<sup>1</sup>, K. M. Nyushko<sup>1</sup>,  
B. Ya. Alekseev<sup>3, 4</sup>, A. D. Kaprin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

<sup>4</sup>Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

**Objective:** to assess the potential clinical significance of KIM-1 (kidney injury molecule 1) as a urinological marker for kidney cancer.

**Materials and methods.** An enzyme-linked immunosorbent assay was used to assess urinary KIM-1 (uKIM-1 – kidney injury molecule 1) levels in 67 patients with renal cell carcinoma (RCC) and 36 healthy volunteers (a control group).

**Results.** Both in patients and in healthy individuals, uKIM-1 levels were age independent. A difference between mean uKIM-1 values in RCC patients ( $2.4 \pm 0.2$  ng/ml) and the control group ( $0.7 \pm 0.1$  ng/ml) was statistically significant ( $p < 0.0001$ ). In RCC patients the higher uKIM-1 level was observed at more advanced clinical disease stages: the values increased from  $2.0 \pm 0.2$  ng/ml at the stage I and  $3.0 \pm 0.5$  ng/ml at the stage II–III to  $4.4 \pm 1.2$  ng/ml at the stage IV. In the group of patients with stage I RCC, most representative by the number of cases ( $n = 44$ ) the uKIM-1 levels correlated with the tumor size and were increased in patients with different histological subtypes of the tumor, including clear cell, papillary and chromophobe RCC. After nephrectomy, a monotonous decrease in uKIM-1 level was observed, and after 6 days its values approached the mean value in the control group. Two days after kidney resection, uKIM-1 increased and then decreased, remaining elevated after 6 days.

**Conclusion.** This study demonstrates that uKIM-1 can be attributed to potentially significant urine tumor-associated markers of RCC.

**Key words:** renal cell carcinoma, KIM-1 (kidney injury molecule 1), urine, enzyme immunoassay

**For citation:** Kanukoev K. Yu., Sergeeva N. S., Karmakova T. A. et al. KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):21–8. (In Russ.).

## Введение

В структуре онкологической заболеваемости в России доля почечно-клеточного рака (ПКР) сходна с соответствующими показателями в большинстве развитых стран мира. По данным эпидемиологической статистики в 2018 г. ПКР составлял 4,7 % от общего числа выявляемых злокачественных опухолей у мужчин и 3,2 % — у женщин [1]. По темпам прироста заболеваемости за 10 лет (22,29 %) ПКР занимает одно из первых мест в российской популяции. Поскольку на ранних стадиях заболевание протекает асимптомно, доля случаев выявления ПКР на III и IV стадиях высока (14,8 и 20,0 % соответственно), при этом 5-летняя выживаемость больных составляет 50 и 10 % соответственно [1]. Очевидна необходимость совершенствования методов ранней диагностики ПКР, в том числе поиск информативных опухолеассоциированных маркеров данного заболевания.

В последние годы в качестве потенциального биологического маркера ПКР рассматривается белок KIM-1 (kidney injury molecule 1), который относят к группе ранних маркеров повреждения проксимальных почечных канальцев [2, 3]. Повышение экспрессии KIM-1 в клетках проксимального отдела нефрона индуцируется при острой и хронической ишемии почки и при токсическом воздействии различной природы [4]. Молекула KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, и предполагают, что благодаря способности служить рецептором сигналов, поступающих от погибающих клеток, и непосредственной связи с цитоплазматическими сигнальными белками, он вовлечен в молекулярные механизмы, направленные на поддержание жизнеспособности и восстановление почечного эпителия [2–4].

Считается, что экскреция KIM-1 с мочой достаточно специфична для повреждения почек, так как ткани других органов не экспрессируют KIM-1 в таких количествах, которые могли бы значительно изменить его концентрацию в моче [4, 5]. Определение уровня KIM-1 в моче или плазме крови с использованием соответствующих тест-систем в настоящее время активно применяется для оценки функционального состояния почек при их остром ишемическом или септическом поражении, диабетической нефропатии, а также для оценки нефротоксичности химических агентов и лекарственных средств, в том числе противоопухолевых препаратов [6–8].

W.K. Han и соавт. первыми сообщили о повышенной экспрессии белка KIM-1 в ткани ПКР и повышенном уровне KIM-1 в моче больных [9]. Впоследствии эти наблюдения были подтверждены результатами исследований других авторов [10–15]. В ряде публикаций представлены данные, свидетельствующие о том, что при светлоклеточной карциноме почки уровень этого маркера в моче больных достоверно превышает таковой у здоровых лиц, а повышение концентрации KIM-1 в моче коррелирует со стадией заболевания, размером и степенью дифференцировки опухоли [12, 13, 15]. Содержание KIM-1 в моче больных ПКР снижается после радикальной нефрэктомии [9, 12, 16].

У больных ПКР, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдается достоверное повышение концентрации KIM-1 в плазме крови, коррелирующее с распространенностью опухолевого процесса [3, 17]. По данным многоцентрового проспективного когортного исследования EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), повышение уровня KIM-1 в плазме крови может служить предиктором риска ПКР, а также фактором плохого прогноза течения заболевания [18].

Публикации, посвященные исследованию уровня KIM-1 в моче при ПКР, на сегодняшний день в целом немногочисленны, но представленные в них данные убедительно свидетельствуют о том, что это направление перспективно и нуждается в дальнейшем развитии.

**Цель исследования** — оценка потенциальной клинической значимости KIM-1 как уринологического маркера при раке почки.

## Материалы и методы

В исследование включены 67 больных ПКР (41 мужчина, 26 женщин), проходивших обследование и лечение в отделении онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена в период 2018–2019 гг., а также 36 условно здоровых добровольцев (9 мужчин, 27 женщин), составивших контрольную группу. Средний возраст в группе больных ПКР составил 58,4 (32–72) года, в контрольной группе — 43,4 (22–69) года. Распределение обследованных пациентов и лиц контрольной группы по возрасту представлено на рис. 1.

У большинства больных ПКР ( $n = 44$ ; 67 %) по результатам послеоперационного патоморфологического исследования диагностирована I стадия опухолевого процесса, у 18 (26 %) больных — II или III стадия

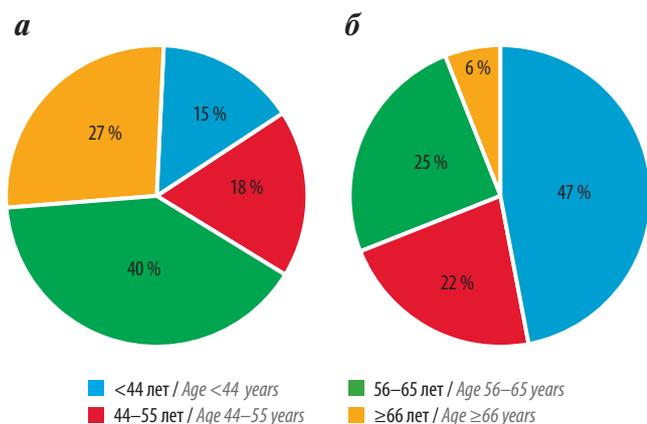


Рис. 1. Распределение по возрасту больных почечно-клеточным раком (n = 67) (а) и здоровых лиц контрольной группы (n = 36) (б)

Fig. 1. Age distribution of renal cell carcinoma patients (n = 67) (a) and healthy subjects in a control group (n = 36) (b)

заболевания, у 5 (10 %) – IV стадия. В большинстве случаев (n = 50; 75 %) у пациентов установлен морфологический диагноз светлоклеточного ПКР; папиллярный и хромофобный варианты ПКР были представлены меньшим количеством наблюдений – 9 (13 %) и 8 (12 %) соответственно.

Объектом исследования служила средняя порция утренней мочи. У больных мочу собирали до операции, до начала инвазивных диагностических процедур. После хирургического вмешательства в динамике в течение 6 сут обследованы 20 пациентов. У здоровых лиц мочу собирали в рамках профилактического осмотра.

Уровень KIM-1 в моче (uKIM-1) исследовали иммуноферментным методом с использованием тест-системы EnzoLife Sciences KIM-1 ELISA (США). Преаналитическая подготовка мочи включала ее центрифугирование при 3000 g, 15 мин. Если анализ не проводили в течение суток, образцы мочи разливали по аликвотам и замораживали при температуре –80 °С. Срок хранения образцов не превышал 3 мес. В каждой сыворотке параллельно с KIM-1 исследовали уровень креатинина биохимическим методом на анализаторе Beckman Coulter AU680.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Графики и диаграммы строили с помощью программы Microsoft Excel 2010.

### Результаты

Вошедшие в исследование пациенты и лица контрольной группы различались по возрастному и гендерному составу. Поскольку нельзя было исключить, что эти особенности могут повлиять на средние значения показателя и интерпретацию данных, на первом этапе проведен анализ зависимости уровня uKIM-1 от возраста и пола обследуемых лиц.

Среди больных преобладала старшая возрастная группа – лица 56 лет и более составляли в целом 67 % обследованных пациентов, в то время как в контрольной группе эта возрастная категория составляла только 31 % и возраст почти половины обследованных лиц (47 %) не превышал 44 лет (см. рис. 1). Сравнительный анализ уровней uKIM-1 в отдельных возрастных группах показал, что величина показателя как у здоровых лиц, так и у пациентов не зависит от возраста (рис. 2). Таким образом, сравнение значений показателя uKIM-1 в обследуемых группах было признано правомочным.

В контрольной группе преобладали женщины (75 %), среди больных ПКР – мужчины (61 %). Здоровые мужчины и женщины статистически не различались по среднему уровню uKIM-1 (p = 0,269, t-критерий Стьюдента), однако средняя концентрация uKIM-1 у пациентов-мужчин оказалась достоверно выше среднего показателя у пациенток-женщин (2,8 ± 0,3 и 1,8 ± 0,3 нг/мл соответственно; p = 0,027). Это обстоятельство было особо рассмотрено в дальнейшем при анализе полученных данных.

Общее распределение индивидуальных значений uKIM-1 в группах больных ПКР и условно здоровых лиц представлено на рис. 3. Сравнительный анализ величин показателя в обследованных группах показал следующее.

Средний уровень uKIM-1 у больных ПКР составил 2,4 ± 0,2 нг/мл (среднее ± стандартная ошибка среднего (SEM); медиана 1,8 нг/мл, интерквартильный размах (IQR) 1,0–3,2), у здоровых лиц – 0,7 ± 0,1 нг/мл

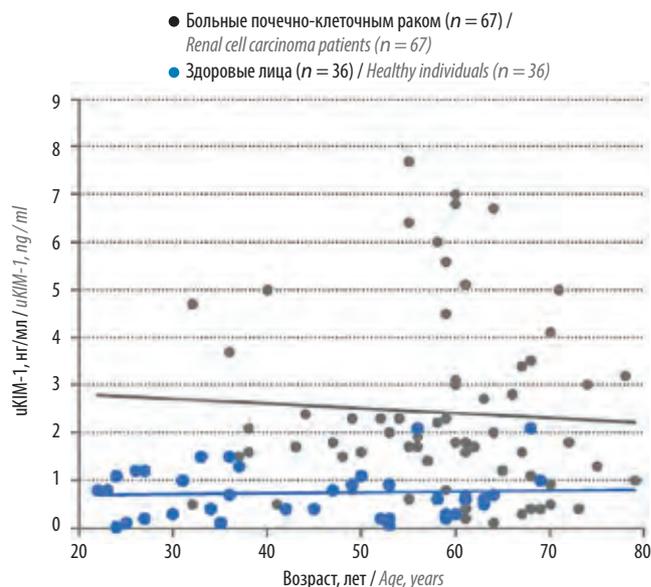


Рис. 2. Распределение значений уровня uKIM-1 в группе больных почечно-клеточным раком и в группе здоровых лиц в зависимости от возраста. Прямые линии – результат линейной аппроксимации данных

Fig. 2. Age-dependent distribution of uKIM-1 levels in renal cell carcinoma patients and healthy individuals. Straight lines correspond to the linear approximation of the data points

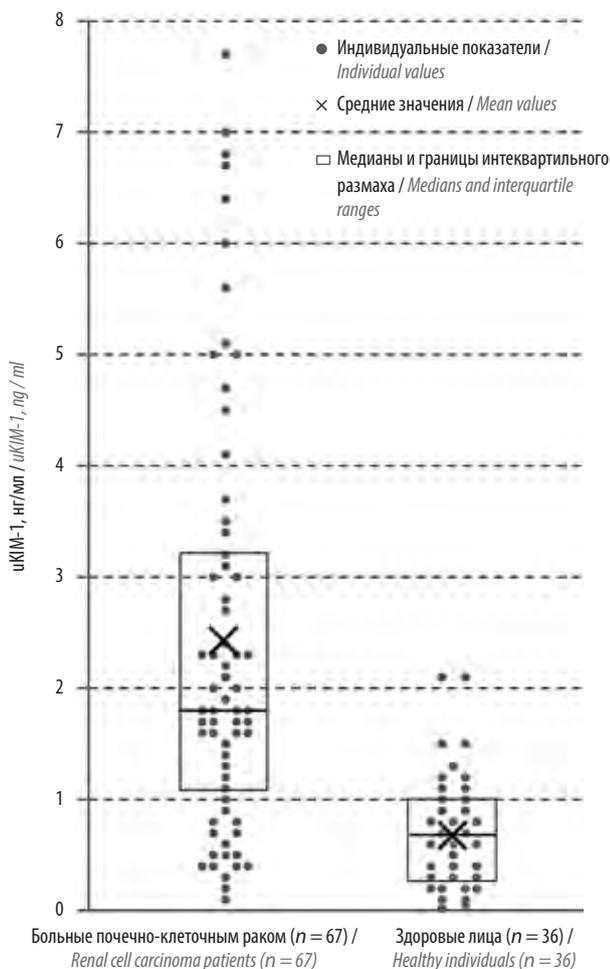


Рис. 3. Уровень uKIM-1 у больных почечно-клеточным раком и здоровых лиц  
Fig. 3. uKIM-1 levels in renal cell carcinoma patients and healthy individuals

(медиана 0,7 нг/мл, IQR 0,3–1,1). Различия между больными ПКР и контрольной группой статистически достоверны ( $p < 0,0001$ , U-критерий Манна–Уитни).

У 2 больных ПКР наблюдались крайне низкие значения uKIM-1 (0,1 и 0,2 нг/мл), у 10 пациентов уровень uKIM-1 в 2–3 раза превышал среднее значение показателя в данной группе, находясь в диапазоне от 5,0 до 7,8 нг/мл. Количество случаев, в которых величина uKIM-1 превышала 75 % квартиль распределения показателя среди пациентов-мужчин, было почти в 2 раза больше, чем среди больных ПКР женщин (29,3 и 15,4 % соответственно).

В контрольной группе уровни uKIM-1 в отдельных случаях также существенно превышали среднее для группы значение показателя, причем эти случаи с равной частотой относились как к старшей ( $\geq 56$  лет), так и к младшей ( $< 44$  лет) возрастной группе лиц и встречались как у женщин, так и у мужчин.

В группе больных ПКР проведен анализ зависимости уровня uKIM-1 от стадии заболевания. Выявлено, что средняя концентрация uKIM-1 повышается

с увеличением распространенности опухолевого процесса (рис. 4). Так, при I стадии ПКР средний уровень uKIM-1 составил  $2,0 \pm 0,2$  нг/мл, при II–III стадиях –  $3,0 \pm 0,5$  нг/мл, при IV стадии –  $4,4 \pm 1,2$  нг/мл. Различия средних значений показателя между отдельно взятыми I, II–III и IV стадиями ПКР были статистически недостоверны, однако значимый уровень различия был получен при сравнении I стадии ПКР и группы наблюдений, объединяющей II, III и IV стадии заболевания ( $p = 0,005$ , t-критерий Стьюдента).

В наиболее репрезентативной группе больных с I стадией заболевания (T1N0M0) повышение уровня uKIM-1 коррелировало с увеличением размера опухоли: при T1a среднее значение показателя составило  $1,7 \pm 0,3$  нг/мл, при T1b –  $2,6 \pm 0,4$  нг/мл (см. рис. 4), однако различия между этими 2 группами были статистически незначимы. Достоверные различия по уровню uKIM-1 выявлены между стадией заболевания I (T1a) и группой, объединяющей II и III стадии ПКР ( $p = 0,017$ ), а также между стадией I (T1a) и стадией IV ( $p = 0,0017$ , t-критерий Стьюдента).

Сравнение уровней uKIM-1 в зависимости от гистологического типа опухоли выполнено в доминирующей по числу наблюдений группе больных с I стадией ПКР. Это позволяло исключить возможное искажение результатов анализа, обусловленное корреляцией увеличения распространенности опухоли с повышением уровня uKIM-1.

Выявлено, что повышенный уровень uKIM-1 встречается при всех гистологических вариантах ПКР. Так, средний уровень uKIM-1 при светлоклеточной карциноме почки у больных с I стадией ПКР составил  $1,8 \pm 0,2$  нг/мл, при папиллярной карциноме –  $2,0 \pm 0,1$  нг/мл, при хромофобном раке –  $3,0 \pm 1,3$  нг/мл (рис. 5). Различия среднего уровня uKIM-1 у больных с разными гистологическими типами ПКР сохранялись и в подгруппе случаев, относящихся к категории T1a.

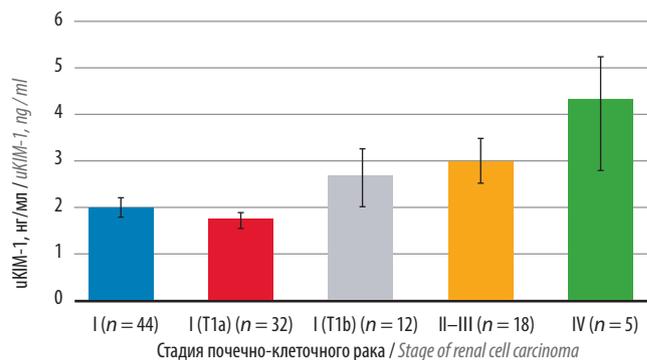


Рис. 4. Уровень uKIM-1 у больных почечно-клеточным раком разных клинических стадий. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Fig. 4. uKIM-1 levels in patients with different clinical stages of renal cell carcinoma. Data are presented as means  $\pm$  standard error of the mean

В группе случаев, объединяющей светлоклеточный и папиллярный ПКР, рассмотрена зависимость содержания uKIM-1 от степени дифференцировки опухоли. Случаи, в которых при патоморфологическом исследовании была установлена высокая и умеренная степень дифференцировки ПКР ( $G_1$  и  $G_2$ ;  $n = 10$  и  $n = 41$  соответственно), были сопоставимы по уровню uKIM-1, и среднее значение показателя составило около 2,0 нг/мл (рис. 6). В группе наблюдений, которая включала случаи с низкой степенью дифференцировки опухоли ( $G_3$ ;  $n = 7$ ) и недифференцированного рака ( $G_4$ ;  $n = 1$ ), выявлено значительное увеличение среднего уровня uKIM-1. Различия между группами  $G_1-G_2$  и  $G_3-G_4$  статистически достоверны ( $p < 0,0001$ , t-критерий Стьюдента). Однако степень дифференцировки не являлась независимым параметром, так как в группе  $G_1$  преимущественно были случаи ПКР I стадии (9/10), в группе  $G_2$  доля случаев с I стадией

заболевания составила 71 % (29/41), в группе  $G_3-G_4$  преобладали случаи с III и IV стадиями заболевания (7/8).

Тенденции, обнаруженные при анализе распределения значений показателя в зависимости от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли, указывают на основную причину различия уровней uKIM-1 у больных ПКР мужчин и женщин. Так, среди пациентов мужского пола чаще, чем среди женского, ПКР был диагностирован на II или III стадии – в 32 % (13/41) и 19 % (5/26) случаев соответственно. К группе пациентов-мужчин относилась и большая часть случаев, в которых была установлена IV стадия ПКР (4/5), а также все случаи, в которых морфологическая степень дифференцировки светлоклеточного или папиллярного рака почки была классифицирована как  $G_3-G_4$ .

У 44 больных ПКР мы провели исследование уровня uKIM-1 до хирургического лечения и на 6-е сутки после операции. Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с объемом хирургического вмешательства: нефрэктомия ( $n = 18$ ) и резекция почки ( $n = 26$ ). Выявлено, что динамика уровня uKIM-1 при разных объемах хирургического вмешательства различается принципиальным образом. Так, повышенный уровень uKIM-1 до операции после нефрэктомии существенно снижался: средние значения показателя составили  $3,3 \pm 0,5$  и  $1,2 \pm 0,2$  нг/мл соответственно. В группе больных, которым выполняли резекцию почки, уровень uKIM-1, напротив, возрастал: средние значения показателя до и после операции составили  $1,6 \pm 0,5$  и  $2,5 \pm 0,3$  нг/мл соответственно.

У 13 из этих больных мы более детально проследили динамику изменения уровня uKIM-1 на протяжении 6 сут после хирургического вмешательства (у 9 – после резекции почки и у 4 – после нефрэктомии). Выявлено, что после нефрэктомии у больных наблюдалось плавное снижение уровня uKIM-1, и через 6 сут маркер достигал значений, приближающихся к таковым у здоровых лиц. На 2-е сутки после резекции почки наблюдалось значимое повышение уровня uKIM-1, на 4-е сутки показатель снижался, но к 6-м суткам после операции его уровень оставался достоверно выше, чем у больных, перенесших нефрэктомию (рис. 7).

### Обсуждение

В результате настоящего исследования показано, что больные ПКР достоверно отличаются от здоровых лиц повышенной концентрацией в моче белка KIM-1. Уровень uKIM-1 не зависит от возраста, а у больных ПКР возрастает с увеличением размера первичной опухоли и коррелирует со стадией заболевания. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [9, 12, 16].

Интересно отметить, что если в ряду категорий, отражающих распространенность опухолевого процесса,

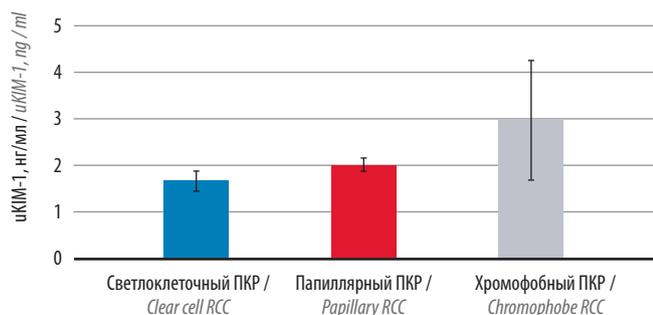


Рис. 5. Уровень uKIM-1 у больных почечно-клеточным раком (ПКР) с I стадией заболевания и опухолями разных гистологических типов. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Fig. 5. uKIM-1 levels in patients with stage I renal cell carcinoma (RCC) and different histological subtypes of the tumor. Data are presented as means  $\pm$  standard error of the mean

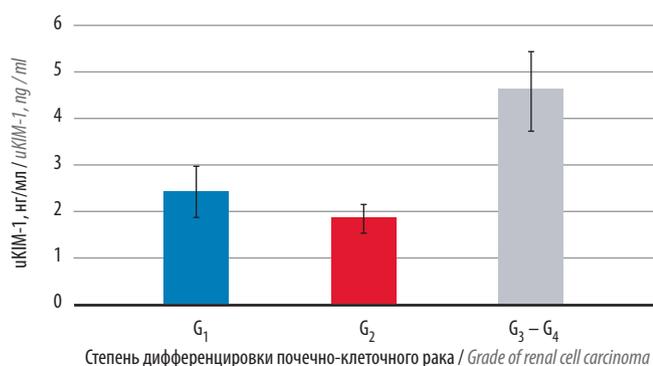


Рис. 6. Уровень uKIM-1 у больных светлоклеточным и папиллярным почечно-клеточным раком в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Fig. 6. uKIM-1 levels in patients with clear cell or papillary renal cell carcinoma in dependence of tumor grade. Data are presented as means  $\pm$  standard error of the mean

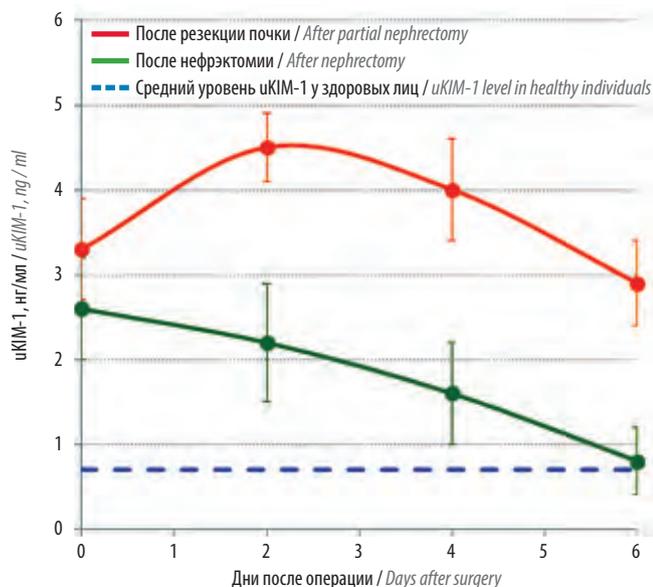


Рис. 7. Динамика уровня uKIM-1 у больных почечно-клеточным раком после резекции почки и нефрэктомии. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Fig. 7. The dynamics of uKIM-1 in renal cell carcinoma patients after partial nephrectomy or nephrectomy. Data are presented as means  $\pm$  standard error of the mean

нарастание уровня uKIM-1 прослеживается только в виде тенденции, то между «крайними» категориями (I (T1a) и IV стадии заболевания) эти различия становятся статистически достоверными. Это является дополнительным свидетельством того, что прямая корреляция между увеличением уровня uKIM-1 и клинической стадией ПКР отражает реально происходящие в почке патофизиологические изменения. Поскольку развитие злокачественной опухоли – непрерывный процесс, который подразделяют на клинические стадии условно для определенности в выборе тактики лечения, то достоверные различия по численным параметрам между ближайшими категориями стадирования с биологических позиций маловероятны.

По данным литературы, различные гистологические варианты ПКР различаются по уровню экспрессии KIM-1 в опухолевых клетках. По результатам иммуногистохимических исследований повышенная экспрессия KIM-1 наиболее характерна для опухолей, которые происходят из клеток эпителия проксимальных канальцев почки: при светлоклеточной карциноме, которая составляет до 75 % всех новообразований почки, экспрессия KIM-1 наблюдается достаточно часто (71–86 %), при папиллярном ПКР – обнаруживается в подавляющем большинстве случаев (80–91 %) [9, 11, 13, 14]. Иммуногистохимически KIM-1 крайне редко выявляется в клетках хромофобного ПКР [9, 11, 14], источником роста которого считаются дистальные отделы нефрона. Значительная часть исследований, посвященных оценке уровня uKIM-1 у больных ПКР,

концентрирует внимание на случаях светлоклеточной и папиллярной карциномы [12, 13, 16], а сведения об уровне uKIM-1 при хромофобном раке почки, который к тому же встречается реже, чем другие гистологические варианты карцином данной локализации, представлены единичными наблюдениями – всего 11 случаев в 3 независимых публикациях [9, 14, 19]. При этом во всех описанных случаях у больных хромофобным ПКР концентрация uKIM-1 превышает значения показателя у здоровых лиц.

В обследованную нами группу больных вошли 8 наблюдений хромофобного ПКР, что сопоставимо со всеми случаями данного гистологического типа опухоли, для которых в литературе есть сведения об уровне uKIM-1. У большинства больных хромофобным ПКР нами выявлен повышенный уровень uKIM-1. При этом стратификация больных по стадии заболевания и размеру первичного узла показала, что в выборке наблюдений, соответствующих I стадии заболевания и категории T1a, концентрация uKIM-1 при хромофобном раке может даже превышать значения показателя у пациентов с другими гистологическими вариантами ПКР.

Таким образом, с учетом данных литературы можно заключить, что низкая экспрессия KIM-1 в клетках хромофобного рака почки, определяемая иммуногистохимически, не является препятствием для использования уровня uKIM-1 как показателя патологических изменений в почечной ткани, обусловленных опухолевым ростом. Интересно отметить, что в плазме крови больных хромофобным ПКР уровень KIM-1 практически не отличается от такового у здоровых лиц, в то время как при папиллярной или светлоклеточной карциноме почки существенно повышен [3].

На сегодняшний день однозначного ответа на вопрос, что является причиной увеличения содержания uKIM-1 при раке почки, нет. W.K. Nan и соавт. предположили, что повышение продукции KIM-1 в клетках эпителия проксимальных почечных канальцев при ПКР может быть следствием их обструкции или ишемии, возникающей при сдавлении тканевых структур [9]. Источником повышенной концентрации uKIM-1 при этом могут служить как клетки ПКР, так и окружающая опухоль измененная паренхима почки. Как следствие, степень повышения уровня uKIM-1 может определяться его экспрессией в опухолевых клетках, размером опухолевой массы, а также продукцией этого гликопротеина клетками поврежденных проксимальных канальцев [9]. Однако впоследствии T. Cuadros и соавт. пришли к выводу о том, что ишемия ткани, вызванная механическим сдавлением или хирургическими манипуляциями, как и паракринные эффекты опухолевых клеток, не может служить убедительным объяснением конститутивной активизации синтеза KIM-1 в тубулярном эпителии при ПКР.

Авторы заключили, что повышенная экспрессия КИМ-1 в морфологически неизменной ткани, в частности при светлоклеточном варианте рака почки, может быть отражением индивидуальной наследственной предрасположенности к развитию данного типа опухоли [13]. Интересно отметить, что с этим предположением перекликаются результаты исследования EPIC, которые показали, что в группе лиц, у которых в рамках диагностического мониторинга был установлен клинический диагноз ПКР, средний уровень КИМ-1 в плазме крови за 1–5 лет до выявления заболевания был в 2,5 раза выше, чем у здоровых лиц [18].

Полученные нами данные о характере динамики уровня uКИМ-1 после операции в целом согласуются с результатами, полученными другими авторами [12, 14, 16, 20], и позволяют сделать следующие важные заключения. Прежде всего, повышение уровня uКИМ-1 у первичных больных ПКР обусловлено наличием опухолевого процесса в почке, нефрэктомия приводит к его «нормализации». В нашем исследовании на 6-е сутки после резекции почки средний по группе уровень uКИМ-1, несмотря на общую тенденцию к снижению, превышал соответствующие значения в группе больных, которым выполнялась нефрэктомия, а также средние значения показателя в контрольной группе. Поскольку повышенная экспрессия КИМ-1 является маркером повреждения эпи-

телия проксимальных канальцев почки, а увеличение его концентрации в моче может происходить при нефропатиях различного генеза, в том числе при интерстициальном воспалении [7], транзиторное повышение уровня uКИМ-1 после резекции почки может быть последствием ишемии, возникающей при пережатии кровеносных сосудов, либо обусловлено воспалительным процессом в паренхиме органа после хирургического вмешательства. С учетом данных аналогичных исследований можно полагать, что концентрация uКИМ-1 у больных ПКР достигает базового уровня примерно через месяц после операции.

### Заключение

Корреляция со стадией заболевания, размером и степенью дифференцировки опухоли у первичных больных ПКР, а также характер динамики показателя после хирургического удаления опухоли свидетельствуют о том, что uКИМ-1 может претендовать на роль уринологического маркера ПКР. Предположительно, в онкоурологии uКИМ-1 может представлять практический интерес не только для уточняющей диагностики ПКР, но и для мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидивов заболевания. Полученные результаты подтверждают необходимость углубленного и расширенного исследования uКИМ-1 как опухолеассоциированного маркера ПКР.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
2. Солохина М.П., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. КИМ-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов. Онкоурология 2019;15(3):132–42. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142. [Solokhina M.P., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. et al. KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):132–42. (In Russ.)].
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Маркер КИМ-1 в ранней диагностике почечно-клеточного рака. Технологии живых систем 2019;16(1):5–20. DOI: 10.18127/j20700997-201901-01. [Gershtein E.S., Kushlinskii N.E. Marker KIM-1 in the early diagnosis of renal cell carcinoma. Tekhnologiya zhivyykh system = Technologies of Living Systems 2019;16(1):5–20. (In Russ.)].
4. Yin C., Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. Ren Fail 2016;38(10):1567–73. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1193816.
5. Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A. et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286(3):F552–63. DOI: 10.1152/ajprenal.00285.2002.
6. Wasung M.E., Chawla L.S., Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? Clin Chim Acta 2015;438:350–7. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
7. Moresco R.N., Bochi G.V., Stein C.S. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. Clin Chim Acta 2018;487:15–21. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.011.
8. Tajima S., Yamamoto N., Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. Biochem Pharmacol 2019;170:113664. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113664.
9. Han W.K., Alinani A., Wu C.L. et al. Human kidney injury molecule-1 a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. J Am Soc Nephrol 2005;16(4):1126–34. DOI: 10.1681/ASN.2004070530.
10. Lin F., Zhang P.L., Yang X.J. et al. Human kidney injury molecule-1 (hKIM-1): a useful immunohistochemical marker for diagnosing renal cell carcinoma and ovarian clear cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2007;31(3):371–81. DOI: 10.1097/01.pas.0000213353.95508.67.
11. Dong Y.C., Wu B., Wang J.D. et al. Expression and clinical significance of kidney injury molecule-1 in renal epithelial neoplasms. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 2010;39(1):35–9. [Article in Chinese].
12. Morrissey J.J., London A.N., Lambert M.C. et al. 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. DOI: 10.1159/000330851.
13. Cuadros T., Trilla E., Vilà M.R. et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/ kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/ kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. *Eur J Cancer* 2013;49(8):2034–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.020.
14. Zhang P.L., Mashni J.W., Sabbiseti V.S. et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014;46(2):379–88. DOI: 10.1007/s11255-013-0522-z.
15. Mijugović M., Stanojević I., Milović N. et al. KIM-1 and AQP-1 in patients with clear renal cell carcinoma: potential noninvasive biomarkers. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(3):266–72. DOI: 10.2298/vsp150124006m.
16. Mijugović M., Stanojević I., Milović N. 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. DOI: 10.1007/s11255-017-1724-6.
17. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Naberezhnov D.S. et al. Kidney Injury Molecule-1(KIM-1) in blood plasma of patients with clear-cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med* 2019;167(3):388–92. DOI: 10.1007/s10517-019-04533-w.
18. Scelo G., Muller D.C., Riboli E. 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):5594–601. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1496.
19. Shalabi A., Abassi Z., Awad H. et al. Urinary NGal and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013;31:1541–5. DOI: 10.1007/s00345-013-1043-1.
20. Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Кит О.И. и др. Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака. *Общая реаниматология* 2017;13(6):38–47. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-6-38-47. [Frantsiyants E.M., Ushakova N.D., Kit O.I. et al. The dynamics of acute renal impairment markers during a surgery for kidney cancer. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2017;13(6):38–47. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

К.Ю. Кануков: получение материала для исследования, сбор и анализ клинических данных, написание текста рукописи;  
 Н.С. Сергеева: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, анализ литературы по теме статьи и полученных данных;  
 Т.А. Кармакова: анализ литературы по теме статьи, статистическая обработка материала;  
 Н.В. Маршутина: получение и анализ данных лабораторного исследования, написание текста рукописи;  
 М.П. Солохина: получение данных лабораторного исследования;  
 К.М. Нюшко: анализ литературы по теме статьи, анализ клинических данных и критический вклад в их интерпретацию;  
 Б.Я. Алексеев: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания;  
 А.Д. Каприн: идея, критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии рукописи.

#### Authors' contributions

K.Yu. Kanukov: obtaining material for research, collection and analysis of clinical data, article writing;  
 N.S. Sergeeva: development of the concept of scientific work, developing the research design, analysis of the literature on the topic of the article, analysis of the obtained data;  
 T.A. Karmakova: analysis of the literature on the topic of the article, statistical processing of material;  
 N.V. Marshutina: obtaining and analysis of laboratory research data, article writing;  
 M.P. Solokhina: laboratory data acquisition;  
 K.M. Nyushko: analysis of the literature on the topic of the article, clinical data analysis and critical contribution to their interpretation;  
 B.Ya. Alekseev: critical review of the manuscript with valuable intellectual content;  
 A.D. Kaprin: idea, critical review of the manuscript with valuable intellectual content, approval of the final manuscript.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Кануков / K.Yu. Kanukov: <https://orcid.org/0000-0001-8160-2289>  
 Н.С. Сергеева / N.S. Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>  
 Т.А. Кармакова / T.A. Karmakova: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>  
 Н.В. Маршутина / N.V. Marshutina: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>  
 М.П. Солохина / M.P. Solokhina: <https://orcid.org/0000-0003-0676-600X>  
 К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>  
 Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>  
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

#### Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Протокол заседания этического комитета № 51 от 25.02.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. Protocol No 51 dated 25.02.2018.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### Статья поступила: 15.04.2020. Принята к публикации: 07.06.2020.

Article submitted: 15.04.2020. Accepted for publication: 07.06.2020.