УДК 616.61-089.843-008-036.12:577.15]-07

М.В. ПЛЕТЕНЬ, А.В. ТРАИЛИН, Н.Ф. ЕФИМЕНКО, Т.И. ОСТАПЕНКО
ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Диагностическое значение ферментемии и ферментурии у реципиентов с хронической дисфункцией почечного аллотрансплантата

Аллотрансплантация почки сегодня занимает ведущее место в лечении больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии. В отдаленном послеоперационном периоде функция аллотрансплантата у части пациентов может страдать в результате длительного воздействия повреждающих факторов антигензависимой и антигеннезависимой природы [9, 11].

Функциональные и структурные изменения в почке возникают раньше, вследствие чего повышается креатинин или появляется протеинурия, что затрудняет раннюю диагностику дисфункции почечного аллотрансплантата (ПАТ) [2] и диктует необходимость поиска новых, более чувствительных и специфичных маркеров. Кроме того, в случаях дисфункции ПАТ важно определить, продолжается ли повреждение или имеют место его необратимые последствия [11]. В первом случае необходимо срочное терапевтическое вмешательство, а во втором неизбежен возврат пациента на диализ.

Маркерами повреждения ПАТ могут быть цитокины [9], профильтрованные, но не реабсорбированные низкомолекулярные белки, специфические продуцируемые в почках молекулы [10], а также ферменты [7, 8, 17].

Ферменты могут поступать в мочу из некротических, апоптотических, дисфункциональных клеток эпителия канальцев, гломерул и внепочечных источников [10]. Установлено, что максимальное количество ферментов содержится в эпителиальных клетках проксимальных извитых канальцев почки [2, 4]; изучена их внутриклеточная локализация [4]. Имеются работы по изучению диагностического значения ферментемии и ферментурии при заболеваниях почек у детей [6], при диабетической ретинопатии [8], хроническом пиелонефрите [4], при остром отторжении ПАТ [5, 7]. Только в единичных публикациях изучалось диагностическое значение ферментемии и ферментурии у реципиентов с хронической дисфункцией ПАТ [14]. При этом внимание исследователей было сконцентрировано только на ферментах лизосомального происхождения [15].

Почки влияют на ферментную активность сыворотки, что доказано для лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз и ряда других энзимов [16]. Таким образом, пока до конца не выяснено – какие биохимические показатели крови и мочи могут дать полную информацию о наличии патологического процесса в почке и о степени его активности.

Цель нашего исследования – изучить диагностическую ценность ферментемии и ферментурии как маркеров хронической дисфункции ПАТ путем определения в сыворотке крови и в моче ферментов: щелочной каемки – гаммаглутамилтрансферазы (γ-ГГТ, ЕС 2.3.2.2) и щелочной фосфатазы (ЩФ, ЕС 3.1.3.2), цитозоля – аланинаминотрансферазы (АлАТ, ЕС 2.6.1.2), лизосом – N-ацетил-β-D-гексозаминидазы (НАГ, ЕС 3.2.1.30) и митохондрий – аспартатаминотрансферазы (АсАТ, ЕС 2.6.1.1).

© Плетень М.В., Траилин А.В., Ефименко Н.Ф., Остапенко Т.И., 2013

Материал и методы исследований. В исследовании принимали участие 79 пациентов в возрасте от 16 до 59 лет (47 мужчин и 32 женщины), которым в период с 1997 по 2011 год трансплантировали почку в Запорожском трансплантационном центре. Все реципиенты ПАТ, включенные в исследование, получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Материалом для исследования послужили истории болезни и амбулаторные карты пациентов, сыворотка крови и моча. Используя в качестве основного критерия функции ПАТ уровень креатинина в сыворотке крови, были сформированы группы пациентов с нормальной функцией ПАТ (<150 мкмоль/л) и с хронической дисфункцией (≥150 мкмоль/л). Эти группы достоверно не различались по полу, возрасту и типу иммуносупрессии.

Образцы сыворотки получали после центрифугирования крови, взятой утром натощак. Сыворотку исследовали в тот же день или хранили в морозильной камере при температуре −20°С. Образцы мочи для исследования собирали в утренние часы (с 7-00 до 9-00), отстаивали при температуре +4°С в течение 3 ч и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об.мин. Подготовленную мочу исследовали в тот же день или хранили в холодильнике при +4°С в течение недели [2]. Уровень активности АсАТ, АлАТ, γ-ГГТ и ЩФ в пробах сыворотки и мочи пациентов проводили биохимическим методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Филисит-Диагностика», оптическую плотность измеряли на спектрофотометре «*APEL*» (Япония).

НАГ в сыворотке крови не определяли, так как, по имеющимся литературным данным, НАГ быстро подвергается разрушению и его активность в крови очень низка [3]. Активность НАГ в порциях мочи определяли фотометрическим методом по количеству образовавшегося во время реакции *p*-нитрофенола из раствора субстрата 4-нитрофенил-N-ацетил-β-D-глюкозаминид фирмы *SIGMA-ALDRICH* (Германия) [6, 8].

Полученные результаты активности ферментов в моче пересчитывали на уровень креатинина (Кр), определенный в той же порции мочи [4, 8] по методу Яффе-Поппера с пикриновой кислотой.

Поскольку распределение всех данных отличалось от нормального (критерий Шапиро-Уилка), их выражали в виде медианы и межквартильного размаха; для оценки достоверности отличий между группами использовали *Mann-Whitney* U-тест, а для изучения взаимосвязи между ними рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (*R*).

Для изучения ценности показателя активности каждого из выявленных в моче ферментов в плане предсказания риска развития дисфункции ПАТ применяли метод логистической регрессии. Определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал.

Отличия между группами, предсказательная ценность критерия, корреляционная зависимость считались достоверными при $p<0,05$. Во всех случаях величины *p* были двухсторонними. Все виды анализа выполняли с использованием программы *Statistica 6.0* (*StatSoft Inc.*, USA).

Исследование было одобрено этической комиссией ГЗ «ЗМАПО МЗ Украины».

Результаты исследований и их обсуждение. Рассмотрим активность ферментов в сыворотке крови и моче реципиентов ПАТ (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что активность ферментов крови не отличалась в группах с нормальной функцией ПАТ и при его хронической дисфункции, и не является информативным тестом повреждения ПАТ, в отличие от активности почечных изоформ этих ферментов, определенных в моче.

Показатели энзимурии свидетельствуют о том, что активность γ-ГГТ, ЩФ, НАГ и АсАТ в моче была достоверно выше у пациентов с хронической дисфункцией ПАТ.

Достоверное повышение экскреции с мочой ферментов γ-ГГТ и ЩФ, по-видимому, связано с повреждением щеточной каемки эпителия проксимальных канальцев почки под действием патологических факторов различного генеза [13, 16] и является первым признаком повреждения почечного канальцевого эпителия [2].

Достоверное увеличение активности в моче таких внутриклеточных ферментов, как НАГ и АсАТ, у пациентов с признаками дисфункции ПАТ может быть признаком значительного повреждения внутриклеточных мембран эпителиоцитов проксимальных канальцев [13], и появления в моче содержимого митохондрий и лизосом.

Увеличение активности этих ферментов у пациентов с признаками дисфункции ПАТ свидетельствует об активной стадии процессов повреждения вплоть до острого канальцевого некроза, что подтверждают морфологические методы [1, 2].

Таблица 1

Активность ферментов в сыворотке крови и моче реципиентов ПАТ

Название фермента, единицы измерения	Без дисфункции ПАТ (n=40)	С дисфункцией ПАТ (n=39)	p
АсАТ (сыворотка), мкмоль/(ч×мл)	0,40 (0,20–0,40)[1]	0,30 (0,20–0,50)	0,90
АсАТ/Кр (моча), мкмоль/(ч×мл)/ммоль/л	0,009 (0,004–0,019)	0,021 (0,011–0,033)	0,01
АлАт (сыворотка), мкмоль/(ч×мл)	0,40 (0,30–0,50)	0,40 (0,30–0,50)	0,94
АлАТ/Кр (моча), мкмоль/(ч×мл)/ммоль/л	0,02 (0,01–0,03)	0,01 (0,00–0,020)	0,68
γ-ГГТ (сыворотка), мкмоль/(с×л)	0,90 (0,70–1,40)	1,20 (0,90–1,50)	0,37
γ-ГГТ/Кр (моча), мкмоль/(с×л)/ммоль/л	0,05 (0,04–0,09)	0,08 (0,05–0,14)	0,04
ЩФ (сыворотка), нмоль/(с×л)	1743 (1328–2656)	2241 (954–3569)	0,96
ЩФ/Кр (моча), нмоль/(с×л)/ммоль/л	91,6 (51,5–158,2)	127,9 (72,0–250,1)	0,04
НАГ/Кр (моча), нмоль/(с×л)/ммоль/л	14,3 (6,3–24,0)	21,7 (12,8–39,8)	0,01

Примечание: [1] – медиана (межквартильный размах)

Для изучения зависимости активности изучаемых ферментов сыворотки и мочи был проведен корреляционный анализ. В сыворотке крови была выявлена слабая степень корреляции только между активностью АлАТ и АсАТ (r=0,4; p<0,05). Также не было выявлено взаимосвязи между активностями АлАТ, АсАТ, ЩФ, γ-ГГТ в сыворотке крови и их содержанием в моче (табл. 2, p>0,05). Это соответствует литературным данным о почечном происхождении изоформ исследуемых ферментов в моче и свидетельствует о нецелесообразности исследования ферментов в сыворотке при мониторинге пациентов с хронической дисфункцией ПАТ.

При исследовании связей между активностью ферментов в моче показано наличие корреляций умеренной степени (табл. 2). Корреляцию между активностью ЩФ и γ-ГГТ в моче можна объяснить колокализацией этих ферментов в щеточной каемке [2]. Наличие умеренной корреляции всего спектра исследуемых ферментов в моче с активностью НАГ может свидетельствовать о более глубоком повреждении тубулярного эпителия проксимальных канальцев почки вплоть до цитолиза.

Таблица 2

Корреляционная зависимость активности ферментов сыворотки и мочи у реципиентов ПАТ

Название фермента, единицы измерения	АлАТ/ Кр (моча), мкмоль/ (ч×мл)/ ммоль/л	АсАТ/ Кр (моча), мкмоль/ (ч×мл)/ ммоль/л	ЩФ/Кр (моча), нмоль/(с×л)/ ммоль/л	γ-ГГТ/ Кр (моча), мкмоль/(с×л)/ ммоль/л	НАГ/Кр (моча), нмоль/(с×л)/ ммоль/л
АлАТ (сыворотка), мкмоль/(ч×мл)	0,17[1]	–0,19	0,14	0,15	0,07
АсАТ (сыворотка), мкмоль/(ч×мл)	0,12	–0,13	0,14	0,14	0,06
ЩФ (сыворотка), нмоль/(с×л)	–0,35	–0,25	–0,08	–0,35	–0,32
γ-ГГТ (сыворотка), мкмоль/(с×л)	0,31	–0,19	0,23	0,07	0,03
АлАТ/ Кр (моча), мкмоль/ (ч×мл)/ ммоль/л		0,21	0,56 (p<0,05)	0,53 (p<0,05)	0,56 (p<0,05)
АсАТ/ Кр (моча), мкмоль/ (ч×мл)/ ммоль/л	0,21		0,21	0,15	0,47 (p<0,05)
ЩФ/Кр (моча), нмоль/ (с×л)/ммоль/л	0,56 (p<0,05)	0,21		0,60 (p<0,05)	0,67 (p<0,05)
γ-ГГТ/ Кр (моча), мкмоль/(с×л)/ ммоль/л	0,53 (p<0,05)	0,15	0,60 (p<0,05)		0,56 (p<0,05)
НАГ/Кр (моча), нмоль/ (с×л)/ммоль/л	0,56 (p<0,05)	0,47 (p<0,05)	0,67 (p<0,05)	0,56 (p<0,05)	

Примечание: [1] – коэффициент корреляции

Для проведения регрессионного анализа в матрицу были введены только те ферменты, активность которых достоверно отличалась между группами сравнения: γ-ГГТ, ЩФ, НАГ и АсАТ (см. табл. 1). Применение моновариантной логистической регрессии позволило установить, что среди присутствующих в моче ферментов только активность НАГ и ЩФ была достоверно связана с риском развития дисфункции ПАТ (табл. 3). Мультивариантный анализ показал, что лишь активность НАГ в моче имела независимую предсказательную ценность (p<0,05).

НАГ – это гидролитический лизосомальный фермент, преимущественно локализованный в проксимальных канальцах, молекулярная масса которого 130...140 кДа исключает возможность его фильтрации через неповрежденный гломерулярный фильтр [8, 15]. Полученные результаты подтверждают данные литературы о НАГ как о чувствительном маркере канальцевой дисфункции [14]. Их анализ свидетельствует, что только глубокие необратимые изменения эпителиоцитов почечных канальцев, вызванные повреждением лизосом, проявляются

повышением креатинина сыворотки, тогда как повреждения других клеточных структур обратимы, либо могут быть скомпенсированы.

По данным [10], высокая активность НАГ в моче указывает на продолжающееся острое повреждение канальцевого эпителия, а стабильное повышение его активности является неблагоприятным прогностическим фактором для восстановления функции почки.

Согласно [10], повышение активности мочевого НАГ – высокоспецифичный неинвазивный тест, указывающий на пораженный сегмент нефрона, относительно простой, быстрый, аккуратный и недорогой, что делает возможными серийные исследования большого количества образцов. Эти характеристики приближают его к идеальному биомаркеру.

В заключение констатируем, что установленное нами повышение активности ряда ферментов в моче реципиентов ПАТ при его хронической дисфункции, с одной стороны, указывает на активную фазу процесса, а с другой – на относительную сохранность почечной паренхимы, поскольку атрофия нефротелия влечет за собой стойкую гипоферментурию [1, 2]. Это является основанием для активных терапевтических вмешательств с целью сохранения и восстановления функции ПАТ.

Таблица 3

Регрессионный анализ степени риска развития дисфункции ПАТ

Активность фермента в моче	Моновариантный анализ			Мультивариантный анализ		
	ОШ	95% доверительный интервал	*p*	ОШ	95% доверительный интервал	*p*
НАГ/Кр нмоль/(с×л)/ ммоль/л	1,26	1,07–1,49	0,01	1,38	1,08–1,77	0,01
ЩФ/Кр нмоль/(с×л)/ ммоль/л	1,13	1,01–1,26	0,04	1,04	0,92–1,18	0,53
АсАТ/Кр мкмоль/ (ч×мл)/ммоль/л	1,53	0,50–4,71	0,46			
γ-ГГТ/Кр мкмоль/ (с×л)/ммоль/л	1,11	0,76–1,61	0,58			

Примечания: ОШ – отношение шансов; *p* – достоверность ОШ.

Выводы. Для диагностики хронической дисфункции ПАТ определение активности ферментов сыворотки крови малоинформативно, в то время как изучение ферментурии дает информацию не только о повреждении почечного эпителия, но и о локализации и глубине этих повреждений. Повышение активности γ-ГГТ, ЩФ НАГ и АсАТ в моче у пациентов с хронической дисфункцией ПАТ свидетельствует о продолжающемся повреждении эпителия проксимального отдела нефрона, которое превалирует над процессами атрофии. Среди изученных ферментов только активность НАГ в моче свидетельствует о необратимом повреждении эпителия проксимальных канальцев и является независимым предиктором хронической дисфункции ПАТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вилкинсон Д.* Принципы и методы диагностической энзимологии / Д. Вилкинсон [пер.с английского К.Г. Овчинникова, И.Д. Стальной]. – М.: Медицина, 1981. – 624 с. 2. *Делекторская Л.Н.* Ферменты в моче: диагностические и методические апекты (обзор литературы) / Л.Н. Делекторская, И.Д. Ертанов, Д.Ю. Окунев // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 1–8. 3. *Диагностическое* значение исследования активности N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче (обзор литературы) / Н.И. Бабаева, И.Я. Липицкая, М.Г. Творогова и др. // Лаб. дело. – 1991. – № 1. – С. 9–16. 4. *Диагностическое* значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите / С.А. Голованов, Э.К. Яненко, Л.А. Ходырева и др.// Урология. – 2001. – № 6. – С. 3–6. 5. *Діагнос-*

тичні можливості біохімічних методів у диференційній діагностиці гострого кризу відторгнення в реципієнтів ниркових алотрансплантатів / В.В. Захаров, О.М. Берко, Л.Б. Родін та ін. // Трансплантологія. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 125–127. 6. *Ензимологічні* можливості діагностики ступеня активності запального процесу у дітей, хворих на пієлонефрит / Л.Я. Мигаль, І.В. Багдасарова, О.О. Дащенко та ін. // Лаб. діагн. – 2009. – № 1 (47). – С. 15–18. 7. *Значення* лабораторних тестів у диференційній діагностиці гострого кризу відторгнення у реципієнтів ниркового алотрансплантата / Т.Д. Бахтєєва, В.В. Захаров, А.Я. Канана та ін. // Трансплантологія. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 127–129. 8. *Мигаль Л.Я.* Діагностика ранньої (преклінічної) стадії ураження нирок за допомогою дослідження співвідношення ізоферментів N-ацетил-β-D-глюкозамінідази у сечі хворих з діабетичними змінами очного дна / Л.Я. Мигаль, З.Ф. Веселовська, Т.В. Кіндій // Лаб. діагн. – 2003. – № 2. – С. 8–11. 9. *Оценка* риска развития острой реакции отторжения почечного аллотрансплантата путем определения сывороточной концентрации IP-10 / А.В. Траилин, А.С. Никоненко, Т.Н. Никоненко, Н.Ф. Ефименко, М.В. Плетень // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 1–2. – С. 50–51. 10. *Lisowska-Myjak B.* Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury / B. Lisowska-Myjak // Blood Purif. – 2010. – Vol. 29. – P. 357–365. 11. *Infiltrates* in protocol biopsies from renal allografts / M. Mengel, W. Gwinner, A. Schwarz et al. // Am. J. Transplant. – 2007. – Vol. 7. – P. 356–365. 12. *Mazaheri M.* Renal tubular dysfunction measured by N-acetyl-beta-D-glucosaminidase / Creatinine activity index in children receiving antiepileptic drugs: arandomized controlled trial / M. Mazaheri, A. Samaie, V. Mazaheri et al. // Italian Journal of Pediatrics. – 2011. – Vol. 37. – P. 21. 13. *Measurement* of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit / J. Westhuyzen, Z. Endre, G. Reece et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 543–551. 14. *Muller P.* Indicators of Acute Renal-Transplant Rejection in Patients Treated with Cyclosporine / P. Muller, V. Delaney, M. MacNell et al. // Clin. Chem. – 1990. – Vol. 36/5. – P. 759–764. 15. *Price R.* The role of NAG (N-acetyl-b-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity / R. Price // Clin. Nephrol. – 1992. – 38 [Suppl 1]: S14–S19. 16. *Urinary* enzymes in acute renal failure / S. Chew, R. Lins, R. Daelmans et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 1993. – Vol. 8. – P. 507–511. 17. *Skálová S.* The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment / S. Skálová // Acta Medica. – 2005. – Vol. 48. – P. 75–80.

Стаття надійшла до редколегії 15.04.13

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФЕРМЕНТЕМІЇ І ФЕРМЕНТУРІЇ У РЕЦИПІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

М.В. ПЛЕТЕНЬ, А.В. ТРАІЛІН, Н.Ф. ЄФІМЕНКО, Т.І. ОСТАПЕНКО
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Метою дослідження було вивчення діагностичної цінності ферментемії і ферментурії як маркерів хронічної дисфункції ниркового алотрансплантату (НАТ). Встановлено, що зміни активності ферментів у крові не мають діагностичного значення. Підвищення активності ферментів щіткової облямівки – гамаглутамілтрансферази і лужної фосфатази, лізосом – N-ацетил-β-D-гексозамінідази (НАГ) і мітохондрій – аспартатамінотрансферази у сечі реципієнтів з хронічною дисфункцією НАТ свідчить про активне пошкодження НАТ. Тільки висока активність НАГ у сечі свідчить про глибоке незворотне пошкодження епітелію проксимальних канальців і є незалежним предиктором хронічної дисфункції НАТ.

Ключові слова: нирковий алотрансплантат, хронічна дисфункція, гаммаглутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, N-ацетил-в-D-гексозамінідаза.

DIAGNOSTIC VALUE OF ENZYMEMIA AND ENZYMURIA IN RECIPIENTS WITH CHRONIC KIDNEY ALLOGRAFT DYSFUNCTION

M. PLETEN, A. TRAILIN, N. YEFIMENKO, T. OSTAPENKO
Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education

Kidney transplantation is the most efficient and economically sound treatment mode for patients with chronic renal insufficiency, restoring organism homeostasis and quality of life. Even with modern highly efficient immunosuppressive therapy pathological processes are developed in transplant with time, leading to its dysfunction. Functional

and structural changes in the kidney occur before increase in serum creatinine or proteinuria, which makes early diagnosis of kidney allograft (KAG) dysfunction difficult, and calls for the search of new, more sensitive and specific markers. Moreover, in cases of KAG dysfunction it is important to determine whether damage is ongoing or we deal with an irreversible sclerosis and atrophy in the allograft.

The aim of the study was to investigate the diagnostic value of the en-zymemia and enzymuria as markers of chronic KAG dysfunction evaluating in the serum and urine enzymes of brush border– γ-glutamiltransferase (γ-GGT, EC 2.3.2.2) and alkaline phosphatase (AP, EC 3.1.3.2), cytosol – alanine aminotransferase (ALT, EC 2.6.1.2), lysosomes – N-acetyl-β-D-hexosaminidase (NAG, EC 3.2.1.30) and mitochondria – aspartate-aminotransferase (AST, EC 2.6.1.1).

AP, γ-GGT, ALT, AST were measured by standard laboratory methods using the spectrophotometer «APEL» (Japon). NAG activity was measured in the urine by a colorimetric assay. In brief, this method uses the substrate 4-nitrophenyl-N-acetyl-β-D-glucosaminide, which is hydrolyzed by NAG when present in the urinary sample. This reaction releases p-Nitrophenol, which is measured by spectrophotometry.

Analysis of the results showed no significant differences in the activity of the enzymes in the blood, that demonstrates the inutility of enzymes studies in the serum in the monitoring of patients with chronic KAG dysfunction. Significant increase in the urinary excretion of γ-GGT, AP, NAG and AST in patients with chronic KAG dysfunction indicates the continuing damage of the epithelium of the proximal tubules and requires therapeutic interventions.

In the study of relations between the activity of the studied enzymes in urine we showed the moderate degree of correlation between the activity of AP and γ-GGT in urine (R=0,60) may be due to colocalization of these enzymes in the brush border. The moderate correlation of the full range of the studied enzymes in urine with NAG activity (R=0,47–0,67) may be indicative of a deeper damage of renal proximal tubules epithelial cells up to cytolysis.

Application of univariant logistic regression revealed that only the activity of AP (OR=1,13, P=0,04) and NAG (OR=1,26, P=0,01) were significantly associated with the risk of KAG dysfunction. Multivariate analysis showed that only the activity of NAG in urine had an independent predictive value (OR=1,38, P=0,01). Among the studied enzymes only active lysosomal enzyme NAG in urine shows a deep irreversible damage to proximal tubular epithelium of the kidney and is an independent predictor of KAG chronic dysfunction.

Our findings suggest the diagnostics value of urinary enzymes, first of all, NAG, that indicates the active damage of the epithelium of the proximal tubules and requires prescribing of pathogenetically relevant therapy.

Key words: renal allograft, chronic dysfunction, γ-glutamiltransferase, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartat aminotransferase, N-acetyl-β-D-hexosaminidase.