

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ И В СТАДИЯХ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Алмаммадов Ф.Ч. ORCID ID 0009-0002-5955-3761

*Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджан, e-mail: xeyalcafarov4@gmail.com*

В настоящее время применение современных и информативных биомаркеров для раннего выявления изменений на клеточном уровне при хронической болезни почек имеет большое научно-практическое значение. Цель исследования - провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей и биомаркеров повреждения почек на разных стадиях хронической болезни почек. В исследование, проведённое в Клиническом медицинском центре в 2018–2024 годах, были включены 70 пациентов с хронической болезнью почек II–IV стадии, получавших консервативное лечение, и 77 пациентов в терминальной стадии (V стадия), находившихся на регулярном гемодиализе. В образцах крови и мочи определяли концентрации цистатина С, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов человека, молекулы повреждения почек-1, белка, связывающего жирные кислоты печёночного типа, и эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа. Уровень цистатина С увеличился в 3,5 раза на консервативной стадии и в 9,8 раза на терминальной стадии, подтверждая его роль чувствительного маркера нарушения скорости клубочковой фильтрации. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов человека (2,1 → 3,7 раза), молекула повреждения почек-1 в сыворотке крови (3,1 → 6,9 раза), молекула повреждения почек-1 в моче (70% → 3,4 раза), белок, связывающий жирные кислоты печёночного типа (3,2 → 8,6 раза; в 2,6 раза), и эндотелин-1 (80% → 4,1 раза) продемонстрировали значительное повышение в зависимости от стадии заболевания. Корреляционный анализ показал отрицательные связи уровня креатинина и цистатина С с клубочковой фильтрацией и минутным диурезом, а также положительные связи с биомаркерами повреждения почек. Сильные положительные корреляции между биомаркерами подтверждают их параллельное увеличение в ходе патологического процесса. Изменения биомаркеров свидетельствуют о высокой клинической ценности для ранней диагностики и оценки тяжести течения хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов человека, молекула повреждения почек-1, белок, связывающий жирные кислоты печёночного типа, эндотелин-1 и цистатин С.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS IN TERMINAL AND CONSERVATIVE STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Almammadov F.Ch. ORCID ID 0009-0002-5955-3761

*Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan,
e-mail: xeyalcafarov4@gmail.com*

At present, the use of modern and informative biomarkers for the early detection of cellular-level changes in chronic kidney disease has great scientific and practical significance. Objective. To perform a comparative analysis of clinical and laboratory parameters and kidney injury biomarkers at different stages of chronic kidney disease. The study included 147 patients: 70 with CKD stages II–IV receiving conservative therapy, and 77 at the terminal stage undergoing regular hemodialysis (stage V). Blood and urine samples were analyzed for cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), and endothelin-1 using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). gelatinase, kidney injury molecule-1, liver-type fatty acid-binding protein, endothelin-1, cystatin C. Cystatin C increased 3.5 times at the conservative stage and 9.8 times at the terminal stage, confirming its role as a sensitive marker of impaired glomerular filtration rate. Lipocalin associated with human neutrophil gelatinase (2.1 → 3.7 times), kidney injury molecule-1 in blood (3.1 → 6.9; 2.2 times), kidney injury molecule-1 in urine (+70% → 3.4 times), liver-type fatty acid-binding protein (3.2 → 8.6 times), endothelin-1 (80% → 4.1 times) showed significant stage-dependent increases. Correlation analysis revealed negative associations of creatinine and cystatin C with glomerular filtration rate and diuresis, and positive associations with kidney injury biomarkers. Strong positive correlations among biomarkers indicated their parallel increase with disease progression. Stage-dependent

changes in biomarkers highlight their high clinical value for both early diagnosis and assessment of disease severity in chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), endothelin-1, cystatin C.

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) в последние десятилетия стала одной из актуальных проблем здравоохранения во всём мире. На глобальном уровне от 10 до 13% взрослого населения страдают ХБП различной стадии, при этом терминальная стадия болезни характеризуется резким ухудшением качества жизни и высоким риском смертности [1; 2]. Основу патогенеза составляют постоянное повреждение паренхимы почек, утрата функции и нарушение гомеостаза нефронов. Раннее выявление структурных и функциональных изменений на начальных стадиях ХБП имеет важное значение для предотвращения прогрессирования болезни до терминальной стадии [3; 4].

ХБП и терминальная почечная недостаточность характеризуются сложным взаимодействием молекулярных путей. Воспаление, усиленный окислительный и метаболический стресс, эндотелиальная дисфункция, сосудистая кальцификация, возникающая вследствие нарушений обмена кальция и фосфата, а также коагуляционные нарушения вносят значительный вклад в патогенез осложнений, связанных с ХБП [3; 4]. Потеря функции почек также связана с интерстициальным фиброзом и воспалением. Ранняя диагностика заболевания является важным шагом для профилактики осложнений, а также для предотвращения прогрессирования почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий [4].

В современном клиническом подходе оценка ХБП с использованием только классических лабораторных показателей (креатинин, остаточный азот, скорость клубочковой фильтрации) уже недостаточна. Применение более современных и информативных биомаркеров, позволяющих анализировать изменения на клеточном уровне с более ранними и специфическими индикаторами, имеет большое научно-практическое значение [5]. В последние годы особое внимание уделяется роли таких биомаркеров, как цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов человека (NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin), молекула повреждения почек-1 (KIM-1 - kidney injury molecule-1), белок, связывающий жирные кислоты печёночного типа (L-FABP - liver-type fatty acid binding protein), а также эндотелин-1 [5]. Они имеют клиническую ценность как прогностические факторы тяжести и прогрессирования ХБП. Динамика этих биомаркеров изменяется параллельно истощению функционального резерва почек и интерстициальному повреждению, что позволяет объективно оценивать клинические различия между консервативной и терминальной стадиями заболевания. Развитие ХБП включает отслоение подоцитов от базальной мембраны и их потерю с мочой, поэтому определение некоторых

структурных белков, связанных с гломерулярным барьером, может быть полезным в диагностике заболеваний почек [4].

Цистатин С, белок-ингибитор цистеиновой протеиназы массой 13 кДа, продуцируется всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью и свободно фильтруется почками почти полной реабсорбцией и катаболизмом в проксимальных канальцах; экскреция с мочой незначительна. Концентрации цистатина С в сыворотке мало зависят от пола, возраста, массы и состава тела, а также питания пациента. Он был связан с прогрессированием до терминальной стадии и смертностью у пациентов с диабетом, острым повреждением почек, ХБП и находящихся на диализе [6; 7].

NGAL является одним из наиболее изученных биомаркеров повреждения проксимальных канальцев. NGAL – секреторный гликопротеин массой 25 кДа, принадлежащий к семейству липокалинов. В физиологических условиях циркулирующий NGAL фильтруется клубочками и почти полностью реабсорбируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев. У здоровых людей NGAL присутствует в сыворотке и моче в очень низких концентрациях. При повреждении тканей он высвобождается из дистальных канальцев, секретируется с мочой или возвращается в плазму, свободно фильтруется и затем реабсорбируется в проксимальных канальцах через эндоцитарные мегалиновые рецепторы, что приводит к его повышению в сыворотке и моче ещё до роста креатинина, обеспечивая возможность его использования как маркера раннего повреждения почек [5; 8]. Существует прямая связь между высоким уровнем NGAL и альбуминурией у пациентов с ХБП. Основные источники NGAL включают лейкоциты, петлю Генле и собирательные трубочки, а также эпителиальные клетки проксимальных канальцев, из которых он высвобождается во время хронического повреждения почек [8].

KIM-1 – трансмембранный гликопротеин эпителия проксимальных канальцев с молекулярной массой около 100 кДа, экспрессируемый на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев. Он участвует в захвате клеток, подвергшихся апоптозу и окисленных липидов, формируя фагоцитарный фенотип эпителия канальцев [5]. Экспрессия KIM-1 увеличивается при повреждении почек и обнаруживается в моче, сыворотке, плазме и тканях. KIM-1 является ключевым и чувствительным маркером повреждения проксимальных канальцев, что способствует прогрессированию ХБП. Повышенные уровни KIM-1 могут отражать участие этого белка в фагоцитозе повреждённых эпителиальных клеток проксимальных канальцев, превращая эпителиальные клетки в фагоциты [4; 8]. После повреждения канальцев KIM-1 поступает в интерстиций и затем в кровоток вследствие повышения проницаемости эпителия и утраты клеточной полярности [8; 9]. KIM-1 используется для ранней диагностики заболеваний почек и прогнозирования клинического

исхода, поскольку его уровень в сыворотке повышается уже через несколько часов после повреждения почек и предшествует росту концентраций мочевины и креатинина [10].

Внутриклеточный белок FABP – это белок с молекулярной массой 14 кДа, кодируемый большим мультигенным семейством и являющийся членом суперсемейства липидсвязывающих белков (LBP) [11]. FABP является внутриклеточным переносчиком свободных жирных кислот, экспрессируемым в нескольких органах, таких как печень, кишечник, лёгкие, поджелудочная железа и почки. Его повышенная экспрессия коррелирует с локальным и системным воспалением и, в почках, преимущественно обнаруживается в проксимальных канальцах. Высокие уровни L-FABP в моче (uL-FABP) связаны с канальцево-интерстициальным повреждением [12]. Диагностическая чувствительность и специфичность L-FABP выше, чем у других биомаркеров. В литературе отмечено, что повышение L-FABP в моче может предшествовать альбуминурии и прогнозировать снижение функции почек [11].

Эндотелин-1 представляет собой мощный вазоконстриктор и профибротический медиатор, играющий фундаментальную роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции, воспалительных процессов и кардиоренального повреждения при ХБП [13; 14]. Сообщается, что эндотелиновая система играет ключевую роль как в гломерулярной, так и в тубулоинтерстициальной патологии почек. В почках эндотелины вырабатываются мезангиальными клетками, а также эндотелием и подоцитами базальной мембраны клубочков [13]. Эндотелин-1 играет важную роль в развитии протеинурии, фиброза и прогрессировании хронической болезни почек. Он способствует пролиферации клеток, гипертрофии, воспалению и накоплению внеклеточного матрикса – всем важным факторам прогрессирования ХБП. Продукция эндотелина-1 почками увеличивается при состояниях, связанных с прогрессированием почечной недостаточности, таких как диабет, инсулинорезистентность, ожирение, активация иммунной системы, дислипидемия, образование активных форм кислорода и дефицит оксида азота. Эндотелин-1 также участвует в инициации острого ишемического повреждения почек, влияя на дальнейшее развитие ХБП; этот эффект можно значительно снизить путем блокирования эндотелина-1 [14].

Прогностическое использование уровней NGAL, KIM-1, L-FABP и эндотелина-1 при ХБП изучалось многократно. Однако результаты этих исследований противоречивы, что требует проведения комплексных исследований. С одной стороны, сообщалось о прогностической ценности этих маркеров у некоторых подгрупп пациентов с ХБП. Кроме того, было показано, что эти показатели могут использоваться для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП [10; 11; 13]. С другой стороны, при ХБП отмечается низкая информативность этих маркеров и отсутствие прогностической ценности. Поэтому проведение широкого биомолекулярного анализа у пациентов на терминальной и консерва-

тивной стадиях остаётся актуальной задачей для ранней диагностики и индивидуального лечения [15]. Изучение этих биомаркеров позволит получить информацию, которая может быть использована для разработки новых терапевтических подходов при ХБП.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных показателей в зависимости от стадии хронической болезни почек.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в Клиническом медицинском центре в городе Баку в 2020–2024 годах и имело наблюдательно-проспективный дизайн. В исследование были включены пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), стадий II–V, распределённые на группы (консервативная терапия, n=70), и V стадии (терминальная стадия, на регулярном гемодиализе >3 лет, n=77). Средний возраст пациентов с консервативной терапией составил M=56,5 (Me=63 года; Q1=57; Q3=67), из них 40 (57,1%) мужчин и 30 (42,9%) женщин. Между группами статистически значимых различий по возрасту не выявлено (p=0,082). Основные этиологические факторы у пациентов с консервативной терапией распределялись следующим образом: диабетическая нефропатия – 30%, гипертония – 40%, комбинированные причины (диабет + гипертония) – 15%, поликистоз почек – 5%, хронический пиелонефрит (ХПН) – 2%, хронический гломерулонефрит/васкулит – 10%, амилоидоз почек – 1%, гиперпаренхиматоз/поликистоз – 1%. Средний стаж заболевания составил $6,2 \pm 2,1$ года.

Пациенты терминальной стадии имели средний возраст M=60,8 года (Me=59,0; Q1=48; Q3=67), 43 (55,8%) мужчины и 34 (44,2%) женщины. Между группами статистически значимых различий по возрасту не выявлено (p=0,082). Основные этиологические факторы в этой группе включали: диабетическая нефропатия – 28%, гипертония – 38%, комбинированные причины – 17%, поликистоз почек – 6%, хронический пиелонефрит (ХПН) – 22%, хронический гломерулонефрит (ХГН) – 6%, амилоидоз почек – 0%, гиперпаренхиматоз почек – 0%.

Контрольная группа включала 51 практически здорового человека соответствующего возрастного диапазона (M=54,3; Me=59 лет; Q1=44; Q3=68); 28 (54,9%) мужчин и 23 (45,1%) женщины) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

Группа	Стадия ХБП	Кол-во пациентов	Возраст (лет, Me Q1-Q3)	Пол (М/Ж)	Основные этиологические факторы	Средний стаж заболевания (лет)
Консервативная терапия	II–IV	70	63 (57-67)	40/30	Диабетическая нефропатия – 30%, гипертония – 40%, комбинированные – 15%, поликистоз – 5%, хронический пиелонефрит (ХПН) – 2%,	$6,2 \pm 2,1$

					гломерулонефрит / васкулит – 10%, амилоидоз почек – 1%, гиперпаренхиматоз / поликистоз – 1%	
Терминальная стадия	V	77	59 (48-67)	43/34	Диабетическая нефропатия – 28%, гипертония – 38%, комбинированные – 17%, поликистоз – 6%, ХПН – 22%, хронический гломерулонефрит (ХГН) – 6%, амилоидоз почек – 0, гиперпаренхиматоз почек – 0	>3 лет (гемодиализ)
Контроль	–	51	59 (44-68)	28/23	Практически здоровые	–

Примечание: данные получены в ходе настоящего исследования и составлены автором; данные представлены как среднее значение (М) и квартильный диапазон (Q1–Q3); М – мужчины, Ж – женщины.

Критерии включения: диагноз ХБП, подтверждённый согласно рекомендациям KDIGO 2012 (снижение СКФ <60 мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2 \geq 3$ мес. или маркеры повреждения почек). Пациенты подписали информированное согласие.

Критерии исключения: острые инфекции, острые нарушения функции почек, системные воспалительные заболевания, приём иммуномодуляторов или нефротоксических препаратов на момент исследования.

Этика: исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом [Этический комитет Азербайджанского медицинского университета], разрешение № 29/2020 от [02.05.2020].

Пациенты терминальной стадии: кровь забиралась перед процедурой регулярного гемодиализа. Все пациенты не принимали лекарственные препараты за неделю до забора образцов. Образцы крови собирали в маркированные пробирки для отделения сыворотки и оставляли для свертывания при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем пробирки центрифугировали при 3500 об./мин. в течение 10 минут при 4 °С. После этого надосадочную жидкость (сыворотку) маркировали, переносили в криогенные флаконы и хранили при температуре –20 °С до проведения анализа. Свежие утренние образцы первой порции мочи собирали в стерильные контейнеры и временно хранили при температуре 4 °С. В лаборатории образцы мочи центрифугировали в течение 15 минут при 4000 об./мин. и 4 °С. Концентрации цистатина С (Vector Best, Россия), KIM-1 (R&D Systems, США), L-FABP (R&D Systems, Нидерланды) и NGAL (BioPorto Diagnostics, Дания) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Уровень человеческого KIM-1 измеряли в образцах утренней мочи с использованием ИФА (Reed Biotech – Human KIM-1, КНР) в соответствии с инструкциями производителя. Кроме того, у пациентов, находящихся на гемодиализе,

концентрации креатинина в сыворотке крови и мочевого осадка анализировали биохимическим методом с использованием реактивов фирмы Human. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле MDRD и выражалась в мл/мин./1,73 м² поверхности тела.

Минутный диурез определяли как показатель объёма мочи за 24 часа, переведённый в минуты (мл/мин.). Канальцевая реабсорбция оценивалась сравнением скорости клубочковой фильтрации с объёмом мочи и рассчитывалась по формуле:

$$\text{Канальцевая реабсорбция} = (\text{СКФ} - \text{Диурез}) / \text{СКФ} \times 100\%$$

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS-26 с применением непараметрических критериев U Манна - Уитни и Н Краскала - Уоллиса. Корреляции между показателями определялись с помощью статистического анализа Спирмена. Различия между статистически сопоставимыми показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У пациентов с хронической болезнью почек наблюдались значимые изменения лабораторных и клинических показателей по сравнению с контрольной группой. Результаты представлены в таблице.

Концентрация креатинина в сыворотке крови в группе консервативной терапии была в 3,5 ($p=0,003$) раза выше, чем в контрольной, а в терминальной группе – в 10,6 раза ($p<0,001$) выше, достигнув максимального уровня. В терминальной стадии уровень креатинина был в 3,0 раза выше, чем в группе консервативной терапии ($p<0,001$). В то же время концентрация креатинина в моче снижалась: на 20% в группе консервативной терапии ($p=0,599$) и на 71,9% в терминальной стадии по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Разница между стадиями консервативной терапии и терминальной стадией ХБП составила 64,8% ($p<0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Изменения биомаркеров у пациентов с хронической болезнью почек

Показатель	Группы											
	Контрольная				ХБП (в стадиях консервативной терапии)				ХБП (терминальная)			
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3
Креатинин, мг/дл (кровь)	0,86	0,88	0,76	0,96	3,01	2,95	2,06	3,78	9,15	8,87	7,03	10,78
р					0,003				<0,001			
р ₁									<0,001			
Креатинин (моча)	11,4	11,6	9,7	12,8	9,1	9,0	7,7	10,4	3,2	3,2	2,9	3,5
р					0,599				<0,001			
р ₁									<0,001			

Цистатин С, нг/мл	0,77	0,75	0,68	0,87	2,72	2,76	1,96	3,24	7,51	7,54	5,78	8,54
р					<0,001				<0,001			
р ₁									<0,001			
СКФ, мл/мин./1,7 3 м ²	97,3	96,0	81,0	112, 0	59,0	63,6	43,6	73,6	18,6	19,0	15,0	22,0
р					0,038				<0,001			
р ₁									<0,001			
Минутный диурез, мл/мин.	1,22	1,28	0,95	1,43	0,68	0,66	0,52	0,84	0,46	0,46	0,35	0,58
р					0,252				<0,001			
р ₁									<0,001			
Каналь- цевая реабсорб- ция	86,9	85,0	70,0	107, 0	86,5	88,5	85,6	92,0	36,3	37,0	34,0	38,0
р					0,356				0,007			
р ₁									<0,001			
NGAL,	47,7	43,7	28,9	65,1	99,0	92,5	82,9	103, 8	176,1	176,4	153,8	202,8
р					<0,001				<0,001			
р ₁									<0,001			
КІМ-1, нг/мл (кровь)	31,0	31,1	27,1	37,1	95,9	78,5	57,3	137, 8	214,3	206,0	175,0	252,0
р					<0,001				<0,001			
р ₁									<0,001			
КІМ-1, пг/мл (моча)	465, 4	470, 7	399, 6	527, 2	793, 2	763, 5	654, 0	868, 0	1575, 7	1574, 0	1320, 0	1856, 0
р					<0,001				<0,001			
р ₁									<0,001			
L-FABP, нг/мл	2,04	2,20	1,40	2,50	6,6	5,9	3,9	8,3	17,5	17,5	15,6	19,3
р					<0,001				<0,001			
р ₁									<0,001			
Эндотелин- 1, пг/мл	5,6	5,9	4,0	6,7	10,1	9,2	7,3	11,8	23,1	22,8	19,4	26,8
р					<0,001				<0,001			
р ₁									<0,001			

Примечание: данные получены в ходе настоящего исследования и составлены автором; данные представлены как среднее значение (М) и квартильный диапазон (Q1–Q3); р - по сравнению с контрольной группой; р₁ - по сравнению с консервативной группой.

Сывороточный цистатин С увеличился в группе консервативной терапии в 3,5 раза (р<0,001) и в терминальной – в 9,8 раза (р<0,001) по сравнению с контрольной группой. В терминальной стадии уровень цистатина С был в 2,8 раза (р<0,001) выше, чем в группе консервативной терапии, что подтверждает его высокую чувствительность как маркера нарушения клубочковой фильтрации.

Соответственно, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в консервативной стадии снизилась на 39% ($p=0,038$) по сравнению с контрольной группой, а в терминальной стадии – на 80% ($p<0,001$). В терминальной стадии показатель СКФ был на 68% ниже, чем в группе консервативной терапии ($p<0,001$), что свидетельствует о практически полном истощении функции фильтрации почек. Минутный диурез в группе консервативной терапии снизился на 44% ($p=0,252$), а в терминальной – на 62% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. В терминальной стадии минутный диурез был на 32% ($p<0,001$) ниже, чем в группе консервативной терапии. Канальцевая реабсорбция практически не изменилась в группе консервативной терапии по сравнению с контрольной группой ($p=0,356$), но в терминальной стадии резко снизилась на 58% ($p=0,007$), отражая серьёзное нарушение функции почек.

В исследовании наблюдались значительные изменения уровней биомаркеров повреждения почек (NGAL, KIM-1, KIM-1 в моче, L-FABP и эндотелин-1) в зависимости от стадии заболевания. Так, концентрация NGAL в группе консервативной терапии была в 2,1 раза выше, чем в контрольной группе, а в терминальной стадии – в 3,7 раза ($p<0,001$) выше. В терминальной стадии уровень NGAL был на 78% выше по сравнению с консервативной группой.

Концентрация KIM-1 в сыворотке крови в группе консервативной терапии была в 3,1 раза выше, чем в контрольной группе, а в терминальной стадии достигла 6,9-кратного увеличения. В терминальной стадии показатель KIM-1 был в 2,2 раза ($p<0,001$) выше, чем в группе консервативной терапии. Одновременно уровень KIM-1 в моче увеличился на 70% ($p<0,001$) в консервативной стадии и в 3,4 раза ($p<0,001$) в терминальной стадии. В группе терминальной стадии уровень KIM-1 в моче был в 2 раза ($p<0,001$) выше, чем в группе консервативной терапии.

Уровень L-FABP увеличился в 3,2 раза ($p<0,001$) в консервативной стадии и в 8,6 раза ($p<0,001$) в терминальной. В терминальной стадии концентрация L-FABP была в 2,6 раза ($p<0,001$) выше, чем в группе консервативной терапии.

Концентрация эндотелина-1 возросла на 80% ($p<0,001$) в группе консервативной терапии и в 4,1 раза ($p<0,001$) в терминальной. В терминальной стадии по сравнению с консервативной группой наблюдалось 2,3-кратное ($p<0,001$) повышение.

Статистический анализ показал значимые корреляционные зависимости между лабораторными показателями у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Анализ по Спирмену выявил положительную корреляцию между креатинином и цистатином С ($p=0,518$, $p<0,001$) и отрицательную корреляцию с СКФ ($p=-0,632$, $p<0,001$), минутным диурезом ($p=-0,433$, $p=0,003$) и канальцевой реабсорбцией ($p=-0,353$, $p=0,039$). Это подтверждает, что по

мере ухудшения функции почек скорость фильтрации, минутный диурез и канальцевая реабсорбция резко снижаются.

Также наблюдалась положительная корреляция креатинина с биомаркерами повреждения почек: NGAL ($\rho=0,645$, $p<0,001$), KIM-1 в сыворотке ($\rho=0,423$, $p=0,042$), KIM-1 в моче ($\rho=0,621$, $p<0,001$), L-FABP ($\rho=0,427$, $p=0,006$) и эндотелин-1 ($\rho=0,674$, $p<0,001$).

Цистатин С отрицательно коррелировал с СКФ ($\rho=-0,521$, $p<0,001$) и минутным диурезом ($\rho=-0,318$, $p=0,047$), а положительно с KIM-1 в сыворотке ($\rho=0,428$, $p=0,021$), KIM-1 в моче ($\rho=0,714$, $p<0,001$) и L-FABP ($\rho=0,486$, $p=0,038$).

NGAL демонстрировал отрицательную корреляцию с СКФ ($\rho=-0,642$, $p<0,001$) и минутным диурезом ($\rho=-0,325$, $p=0,012$), а положительную – с L-FABP ($\rho=0,474$, $p<0,001$) и самим NGAL ($\rho=0,723$, $p<0,001$). Следует отметить, что корреляции эндотелина-1 с L-FABP и KIM-1 не выявлено, как и между цистатином С и NGAL.

Сильные положительные корреляции между биомаркерами повреждения почек (NGAL, KIM-1, KIM-1 в моче, L-FABP и эндотелин-1) свидетельствуют о том, что их уровни растут параллельно в ходе прогрессирования заболевания.

Изучение биомаркеров повреждения канальцев и эндотелиальной дисфункции при ХБП имеет важное значение для мониторинга и прогнозирования течения болезни. У пациентов терминальной стадии на гемодиализе наблюдались значительные изменения показателей функции почек по сравнению с пациентами консервативной терапии: резко возросли уровни креатинина и цистатина С, а СКФ, минутный диурез и канальцевая реабсорбция существенно снизились.

Хотя диагноз ХБП в настоящее время основан на уровнях креатинина и мочевины в сыворотке, креатинин обладает ограниченной прогностической ценностью. Исследования показывают, что прямая зависимость между креатинином и СКФ проявляется только при поражении 40–50% паренхимы почек, что может приводить к пропуску ранних стадий острой или хронической почечной недостаточности [4]. На ранних стадиях (I–III) снижение СКФ, минутного диуреза и канальцевой реабсорбции является признаком неблагоприятного прогноза. Учитывая отсутствие клинических симптомов, эти изменения могут служить первыми признаками заболевания и свидетельствовать о значительном снижении функции почек. Раннее выявление позволяет замедлить прогрессирование и снизить риск осложнений [4].

Сильная корреляция NGAL, KIM-1, L-FABP и эндотелина с традиционными функциональными показателями (креатинин, СКФ и др.) демонстрирует, что уровни этих биомаркеров изменяются параллельно патологическим процессам повреждения почек у пациентов, включая тех, кто получает регулярный гемодиализ. Более раннее повышение этих

маркеров по сравнению с функциональными показателями подтверждает их потенциал для выявления субклинического повреждения. Аналогичные наблюдения были описаны в исследованиях, где NGAL и KIM-1 выявлялись задолго до снижения СКФ, что подтверждает их ценность как ранних диагностических маркеров [8].

Уровни NGAL, KIM-1, L-FABP и эндотелина-1 были значительно выше как на консервативной, так и на терминальной стадии по сравнению с контрольной группой, причём на терминальной стадии рост был особенно выражен. Повышение показателей NGAL, KIM-1 и L-FABP в терминальной стадии связано с нарушением структуры канальцево-интерстициального аппарата и снижением функциональных показателей [16; 17]. Эти данные согласуются с результатами многоцентровых исследований, где наблюдалось увеличение NGAL и L-FABP с прогрессированием ХБП, подтверждая прямую связь между канальцевым повреждением и потерей функции почек [18].

Положительная корреляция между креатинином, цистатином С и биомаркерами NGAL, KIM-1, L-FABP указывает, что эти маркеры отражают повреждение паренхимы почек на ранних стадиях и изменяются раньше традиционных показателей. Полученные данные показывают, что NGAL, KIM-1 в моче и L-FABP тесно связаны с уменьшением фильтрационной функции, а эндотелин-1 – с гемодинамическими изменениями и эндотелиальной дисфункцией. Сходные результаты были получены в исследованиях у пациентов с диабетической нефропатией, где NGAL и L-FABP прогнозировали прогрессирование болезни задолго до появления клинической протеинурии [16].

Уровни NGAL в плазме и моче повышаются при остром и хроническом повреждении почек и коррелируют с прогрессированием ХБП. Каждое повышение NGAL на 10 нг/мл связано с ростом риска прогрессирования ХБП на 3% [19; 20]. Повышение уровней NGAL у пациентов на диализе подтверждает длительное повреждение проксимальных канальцев и наличие воспалительных процессов [19-21].

Аналогично, увеличение KIM-1 в плазме и моче отражает хроническую гипоксию и интерстициальное воспаление, подтверждая его чувствительность к субклиническому повреждению [20; 22; 23]. Эти механизмы подтверждаются экспериментальными моделями на животных, где индуцированная гипоксия приводила к повышению экспрессии KIM-1 и развитию интерстициального фиброза тубулоинтерстициального воспаления [24]. Высокие уровни KIM-1 связаны со стадиями тяжести ХБП и изменяются при протеинурии и воспалительных заболеваниях почек [5; 25]. В одном исследовании у 53 пациентов с различными формами заболеваний почек уровень KIM-1 в моче был значительно выше, чем у 11 здоровых лиц контрольной группы [20]. Более высокие уровни KIM-1 в плазме связаны с тяжёлым острым повреждением канальцев, тубулоинтерстициальным воспалением и

расширением мезангиального пространства после многофакторной коррективки [26; 27]. Полученные данные показывают, что более высокие показатели KIM-1 у пациентов терминальной стадии подтверждают продолжительное повреждение эпителия канальцев и усиление фибротических процессов. Подобные результаты также были получены при наблюдении пациентов с хронической нефропатией, где KIM-1 демонстрировал высокую чувствительность к субклиническим повреждениям канальцев [28].

NGAL и KIM-1 рассматриваются как «ранние маркеры тубулярного повреждения» [29; 30]. Клинические наблюдения показывают, что уровень L-FABP у пациентов с ХБП статистически значимо отражает выраженность тубулоинтерстициального повреждения и напрямую зависит от скорости прогрессирования заболевания. Многоцентровые исследования свидетельствуют, что этот биомаркер превосходит протеинурию по чувствительности в прогнозировании неблагоприятного течения ХБП. Гипоксия канальцев усиливает экспрессию гена L-FABP в почках и увеличивает его экскрецию в мочу из проксимальных канальцев [31]. Результаты клинических исследований подтверждают, что L-FABP является чувствительным маркером раннего канальцевого повреждения и может быть использован для мониторинга эффекта терапевтических вмешательств [12; 32].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень L-FABP начинает возрастать уже на консервативной стадии, а в терминальной стадии его повышение становится более выраженным, что подтверждает клиническую и прогностическую значимость данного показателя в качестве раннего предиктивного маркера.

Более высокий уровень эндотелина-1 на терминальной стадии может быть связан с увеличением гемодинамической нагрузки, жёсткостью сосудов и гипертонией. Эндотелиальные клетки являются основным источником ЭТ-1 в нормальных почках, а их взаимодействие с подоцитами играет ключевую роль в повреждении клубочков. ET-1 вызывает высвобождение гепариназы из подоцитов, разрушая эндотелиальный гликокаликс, что способствует протеинурии и почечной недостаточности. Эндотелиальная дисфункция индуцирует апоптоз подоцитов через митохондриальный оксидативный стресс [33]. ET-1 участвует во взаимодействиях между эндотелиальными клетками клубочков и соседними типами клеток [34], что подтверждает его центральную роль в патогенезе ХБП [35]. Сходные наблюдения подтверждаются данными других исследователей, которые отмечали корреляцию ЭТ-1 с тяжестью ХБП и риском сердечно-сосудистых осложнений [36]. Эндотелин-1 показал выраженную корреляцию с тяжестью заболевания и сердечно-сосудистыми осложнениями, что согласуется с данными мировых исследований [34-36].

Сравнение с литературой показывает, что у пациентов с ХБП отмечались выраженные изменения лабораторных и клинических показателей по сравнению с контрольной группой,

что соответствует данным мировой литературы. Повышение сывороточного креатинина и цистатина С и снижение СКФ подтверждают нарушение функции почек на всех стадиях заболевания, что согласуется с данными GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) [1] и обзорами Webster et al. (2017) [2], Boima et al. (2025) [3]. Цистатин С демонстрировал высокую чувствительность как маркер нарушения фильтрации [6; 7]. Динамика биомаркеров повреждения почек – NGAL, KIM-1, L-FABP и эндотелин-1 – показала выраженное повышение их уровней по мере прогрессирования заболевания, отражая активное повреждение клубочков и канальцев [16; 19; 35]. Корреляционный анализ подтвердил тесную взаимосвязь между традиционными показателями функции почек и биомаркерами повреждения, поддерживая концепцию комплексного мониторинга состояния почек [5; 11]. Положительные корреляции между NGAL, KIM-1, L-FABP и эндотелином-1 демонстрируют параллельное увеличение их уровней при прогрессировании ХБП [8; 31; 37].

Заключение. Результаты исследования показывают, что уровни биомаркеров NGAL, KIM-1, L-FABP и эндотелина-1 при ХБП увеличиваются в зависимости от стадии заболевания: на консервативной стадии их повышение имеет диагностическую ценность, а на терминальной – отражает системное повреждение и тяжесть заболевания. Сильные положительные корреляции между биомаркерами свидетельствуют об их параллельном изменении в процессе патологических процессов. Эти наблюдения подтверждают, что показатели тубулярного повреждения (NGAL, KIM-1, L-FABP) и эндотелиальные маркеры (эндотелин-1) отражают различные патогенетические звенья почечной патологии, а их комплексная оценка повышает информативность диагностики и позволяет более точно характеризовать степень поражения почек у больных с ХБП.

Список литературы

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
2. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
3. Boima V, Agyekum AB, Ganatra K, Agyekum F, Kwakyi E, Inusah J, Ametefe EN, Adu D. Advances in kidney disease: pathogenesis and therapeutic targets. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Feb 14;12:1526090. doi: 10.3389/fmed.2025.1526090.

4. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci.* 2017 Aug 4;18(8):1702. doi: 10.3390/ijms18081702.
5. Bansal A, Nigoskar S, Thalquatra M. Comparison of BTP, NGAL, KIM-1, & ADMA biomarkers in CKD and non-CKD subjects. *Int J Biochem Mol Biol.* 2023 Jun 15;14(3):32-39.
6. Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, Lieske JC, Larson TS, Leung N. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney international reports.* 2018;3(2):337–342. doi: 10.1016/j.ekir.2017.10.012.
7. Benoit SW, Ciccia EA, Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Oct;20(10):1019-1026. doi: 10.1080/14737159.2020.1768849.
8. De Silva PM, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EM, Jayasinghe SS, Jayasumana C, Asanthi HB, Perera HS, Chaminda GG, Chandana EP, Siribaddana SH. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Sep 19;10(9):e0004979. doi: 10.1371/journal.pntd.0004979.
9. Greenberg JH, Abraham AG, Xu Y, Schelling JR, Feldman HI, Sabbiseti VS, Gonzalez MC, Coca S, Schrauben SJ, Waikar SS, Ramachandran VS, Shlipak MG, Warady B, Kimmel PL, Bonventre JV, Denburg M, Parikh CR, Furth S; CKD Biomarkers Consortium. Plasma Biomarkers of Tubular Injury and Inflammation Are Associated with CKD Progression in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2020 May;31(5):1067-1077. doi: 10.1681/ASN.2019070723. Epub 2020 Mar 31.
10. Anandkumar DG, Dheerendra PC, Vellakampadi D, Ramanathan G. Kidney injury molecule-1; is it a predictive marker for renal diseases? *J Nephropharmacol.* 2023;12(2):e10572. doi: 10.34172/npj.2023.10572.
11. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2015 May 20;445:85-90. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.017.
12. Satta E, Strollo F, Borgia L, Guarino G, Romano C, Masarone M, Marfella R, Gentile S. Urinary L-FABP: A Novel Biomarker for Evaluating Diabetic Nephropathy Onset and Progression. A Narrative Review. *Diabetes Ther* 16, 1107–1124 (2025). doi: 10.1007/s13300-025-01731-w
13. Rakotoarison A, Kepinska M, Konieczny A, Władyczak K, Janczak D, Hałoń A, Donizy P, Banasik M. Endothelin Inhibitors in Chronic Kidney Disease: New Treatment Prospects. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 6056. <https://doi.org/10.3390/jcm13206056>.
14. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Nov;86(5):896-904. doi: 10.1038/ki.2014.143.

15. Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, Bauer F, Babel N, Pagonas N, Westhoff TH. Prognostic Value of Urinary Calprotectin, NGAL and KIM-1 in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1255-1262. doi: 10.1159/000492407.
16. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med.* 2022 Mar 31;12(4):548. doi: 10.3390/jpm12040548.
17. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney International*, Volume 80, Issue 8, 806 – 821. doi: 10.1038/ki.2011.198.
18. Priyadarshini G, Rajappa M. Predictive markers in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2022 Oct 1;535:180-186. doi: 10.1016/j.cca.2022.08.018. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35995274.
19. Bourgonje AR, Abdulle AE, Bourgonje MF, Kieneker LM, la Bastide-van Gemert S, Gordijn SJ, Hidden C, Nilsen T, Gansevoort RT, Mulder DJ, Dullaart RPF, de Borst MH, Bakker SJL, van Goor H. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Associates with New-Onset Chronic Kidney Disease in the General Population. *Biomolecules.* 2023 Feb 9;13(2):338. doi: 10.3390/biom13020338.
20. Bhavsar NA, Köttgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2012 Aug;60(2):233-40. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.336.
21. Lu Z, Ni W, Wu Y, Zhai B, Zhao Q, Zheng T, Liu Q, Ding D. Application of biomarkers in the diagnosis of kidney disease. *Front Med (Lausanne).* 2025 Apr 30;12:1560222. doi: 10.3389/fmed.2025.1560222. PMID: 40370722; PMCID: PMC12075424.
22. Кошкинбаева АР, Омаркулов БК, Абеуова БА. Современные биомаркеры повреждения почечных функций // АМЖ. 2020. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-biomarkery-povrezhdeniya-pochechnyh-funktsiy>.
23. Кармакова ТА, Сергеева НС, Канукоев КЮ, и др. Молекула повреждения почек 1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологический маркер (обзор). *Современные технологии в медицине*, 2021. 13(3), 112–123. doi: 10.17709/2409-2231-2021-13-3-10.
24. Chen J, Tang TT, Cao JY, Li ZL, Zhong X, Wen Y, Shen AR, Liu BC, Lv LL. KIM-1 augments hypoxia-induced tubulointerstitial inflammation through uptake of small extracellular vesicles by tubular epithelial cells. *Mol Ther.* 2023 May 3;31(5):1437-1450. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.08.013. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35982620; PMCID: PMC10188645.
25. Younes-Ibrahim M, Staib, M. Biomarkers and kidney diseases: A brief narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 2022. 7, [6914]. URL: <https://jlp.megroups.org/article/view/6914>.

26. Корабельников ДИ, Магомедалиев МО. Современные биомаркеры острого повреждения почек. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2023; 16 (1): 87–104. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171.
27. Казаченко АВ, Войтко ДА, Просянных МЮ, Константинова ОВ, Анохин НВ, Аполихин ОИ, Каприн АД. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):174-187; doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187.
28. Ahmed SA, Hamed MA. Kidney injury molecule-1 as a predicting factor for inflamed kidney, diabetic and diabetic nephropathy Egyptian patients. J Diabetes Metab Disord. 2015 Feb 25;14:6. doi: 10.1186/s40200-015-0131-8. PMID: 25741477; PMCID: PMC4347934.
29. Уразаева ЛИ, Максудова АН. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // ПМ. 2014. №4 (80). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-rannego-povrezhdeniya-pochek-obzor-literatury>.
30. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Белянин ВВ, Бучнева НВ, Ландарь ЛН, Сердюк СВ. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. Нефрология, 2017, 21(2). с. 24-32. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskaya-i-prognosticheskaya-tsennost-biomarkerov-povrezhdeniya-pochechnyh-kanaltsev-ngal-kim-1-l-fabp-u-patsientov-s>.
31. Mahmoud M.M.K., Mohamed M.M., Shaker O.G., Elsheimy H.A., Samir H.H. (2025). FABP1 as an Early Marker of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. South Eastern European Journal of Public Health, 847–854. doi: 10.70135/seejph.vi.4709/.
32. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Matsui K, Yokoyama T, Yasuda T, Hirata K, Kimura K. Urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. Clin Chim Acta. 2013 Sep 23;424:104-8. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.020. Epub 2013 May 30. PMID: 23727660.
33. Ma X, Liang Y, Chen W, Zheng L, Lin H, Zhou T. The role of endothelin receptor antagonists in kidney disease. Ren Fail. 2025 Dec;47(1):2465810. doi: 10.1080/0886022X.2025.2465810. Epub 2025 Feb 27.
34. Barton M, Sorokin A. Endothelin and the glomerulus in chronic kidney disease. Seminars in Nephrology. 2015 Mar;35(2):156-167. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.02.005.
35. Hellgren MI, Jansson PA, Alayar H, Lindblad U, Daka B. Circulating endothelin-1 levels are positively associated with chronic kidney disease in women but not in men: a longitudinal study in the Vara-Skövde cohort. BMC Nephrol, 2021. 22, 327. doi: 10.1186/s12882-021-02525-5.
36. Гасанов М.З., Панченко М.Г., Батюшин М.М., Бронувицкая Н.А., Разина А.В. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической болезнью почек: прогностический

потенциал эндотелина-1 // Клиническая нефрология. 2021. Т. 13. № 4. С. 8-15.
doi: 10.18565/nephrology.2021.4.8-15.

37. Alobaidi S. Emerging Biomarkers and Advanced Diagnostics in Chronic Kidney Disease: Early Detection Through Multi-Omics and AI. *Diagnostics (Basel)*. 2025 May 13;15(10):1225. doi: 10.3390/diagnostics15101225. PMID: 40428218; PMCID: PMC12110191.