

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.61:616.12-008.331.1

## Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых

С. А. Миронова<sup>1</sup>, Ю. С. Юдина<sup>1</sup>,  
М. В. Ионов<sup>1,2</sup>, Н. Г. Авдонина<sup>1</sup>,  
И. В. Емельянов<sup>1</sup>, Е. Ю. Васильева<sup>1</sup>,  
Н. Э. Звартау<sup>1,2</sup>, А. О. Конради<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Миронова Светлана Алексеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
Тел.: +7(812)702-37-56.  
E-mail: panarinasa@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
19.12.17 и принята к печати 29.01.18.*

### Резюме

**Цель исследования** — оценить уровень различных более ранних и стандартных биомаркеров почечного повреждения у больных артериальной гипертензией (АГ) различной степени тяжести и длительности и сопоставить с уровнем у практически здоровых лиц. **Материалы и методы.** Были обследованы 92 пациента (46 мужчин) с АГ, средний возраст которых составил  $50,7 \pm 12,2$  года, впоследствии разделенных на 4 группы в зависимости от степени тяжести АГ: АГ 1-й степени ( $n = 24$ ), АГ 2-й степени ( $n = 26$ ), АГ 3-й степени ( $n = 17$ ) и резистентная АГ ( $n = 25$ ) и практически здоровые лица в количестве 34 человек (16 мужчин), средний возраст которых составил  $49,9 \pm 11,4$  года. Для оценки поражения почек пациентам основной и контрольной групп выполнялись: измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови, определение маркеров поражения почек в суточной моче — NGAL, KIM-1 и L-FABP и уровня альбуминурии. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD и СКD-EPI (СКФ\_СКD-EPI\_CysC, СКФ\_СКD-EPI\_CysC\_Cr). Инструментальное обследование включало в себя измерение «офисных» значений артериального давления (АД), суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием прибора SpaceLabs (SpaceLabs Medical, США), оценку центрального аортального давления (ЦАД) методом аппланационной тонометрии — с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Сидней, Австралия). **Результаты.** Пациенты контрольной группы и пациенты с АГ значительно различались по уровню креатинина крови, СКФ и альбуминурии, однако значения креатинина крови оставались в пределах нормальных значений, несмотря на увеличение степени тяжести АГ, а повышение альбуминурии наблюдалось только у пациентов с тяжелой АГ. У пациентов с АГ отмечался существенно более высокий уровень цистатина С в крови по сравнению с группой контроля, что встречалось уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, и его повышение отмечалось чаще, чем повышение уровня креатинина крови и альбуминурии. Также было отмечено значимое снижение функции почек у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой по данным СКФ\_СКD-EPI\_CysC и СКФ\_СКD-EPI\_CysC\_Cr. Данные биомаркеры у пациентов с АГ были ассоциированы с уровнем «офисного» систолического АД (САД), систолического ЦАД (ЦАДс) и диастолического ЦАД (ЦАДд) и со многими показателями СМАД. Сравнительный анализ показателей NGAL и KIM-1 в суточной моче не выявил значимых различий между группой здоровых лиц и пациентов

с АГ, в том числе и с увеличением степени тяжести АГ, однако в группе пациентов с тяжелой АГ уровень КИМ-1 в моче был ассоциирован с показателями «офисного» САД, среднесуточного диастолического АД (ДАД) и показателями ЦАДс и ЦАДд. В то же время значимое увеличение уровня L-FABP в моче было отмечено в группе с начальной АГ по сравнению с группой контроля, и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ, а также ассоциация уровня L-FABP с показателями «офисного» САД и ДАД, ЦАДс и ЦАДд и показателями СМАД. **Выводы.** Сочетанное определение креатинина и цистатина С в сыворотке крови, а также расчет СКФ по формуле СКД-EPI является более точным методом определения стадии хронической болезни почек, в том числе гипертензивной; уровень L-FABP в моче может рассматриваться как наиболее ранний биомаркер поражения почек при АГ, отражающий прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, тубулоинтерстициальное повреждение почек, биомаркеры поражения почек, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю., Звартан Н. Э., Конради А. О. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236

---



---

## Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel

S. A. Mironova<sup>1</sup>, Yu. S. Yudina<sup>1</sup>,  
M. V. Ionov<sup>1,2</sup>, N. G. Avdonina<sup>1</sup>,  
I. V. Emelyanov<sup>1</sup>, E. Yu. Vasil'eva<sup>1</sup>,  
N. E. Zvartau<sup>1,2</sup>, A. O. Konradi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> ITMO University, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Svetlana A. Mironova,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov street, St Petersburg,  
197341 Russia.  
Phone: +7(812)702-37-56.  
E-mail: panarinasa@gmail.com

Received 19 December 2017;  
accepted 29 January 2018.

---



---

### Abstract

**Objective.** The aim of the present study was to compare conventional and novel, potentially earlier biomarkers of kidney injury in patients with different severity and duration of arterial hypertension (HTN) and healthy controls. **Design and methods.** Urine levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), liver fatty-acid binding protein (L-FABP), albuminuria and serum levels of cystatin C and creatinine were measured in 92 hypertensive patients (46 male, mean age 50,7 ± 12,2 years) and 34 healthy control subjects (16 male, mean age 49,9 ± 11,4 years). Hypertensive patients were divided into four age- and sex-matched groups according to HTN severity: 1<sup>st</sup> grade (n = 24), 2<sup>nd</sup> grade (n = 26), 3<sup>rd</sup> grade (n = 17) and resistant hypertension (n = 25). Glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the level of serum creatinine and cystatin C by MDRD and CKD-EPI formulas. Instrumental examination included measuring office blood pressure (BP), 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM, SpaceLabs 90207), applanation tonometry (SphygmoCor, Artcor Medical) with the calculation of central aortic pressure. **Results.** As compared to healthy control subjects, hypertensive patients were characterized by higher creatinine and albuminuria levels, and lower GFR, however, creatinine levels remained within the normal range despite the increase in the severity of HTN. Levels of albuminuria increased only in patients with severe HTN. Also as compared to healthy controls,

HTN patients had significantly higher levels of cystatin C, which already was found in patients with 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> stages of HTN, which occurs more often than an increase of creatinine and albuminuria levels. Patients with HTN had significantly lower sCys-estimated GFR and creatinine-sCys-estimated GFR. In HTN patients these biomarkers were associated with office systolic BP (SBP), central aortic systolic and diastolic (CAP) and mean 24-hour BP level. There were no differences in NGAL, KIM-1 levels between the groups, however, KIM-1 levels were associated with office SBP, mean daily 24-hour of diastolic BP (DBP) and systolic and diastolic CAP in patients with severe HTN. At the same time, as compared with healthy controls, patients with initial HTN were characterized by higher levels of urine L-FABP and its concentration increased in patients with severe HTN. In addition, L-FABP levels were associated with office SBP and DBP, mean 24-hour BP and systolic and diastolic CAP. **Conclusions.** The simultaneous assessment of creatinine and cystatin C levels, and the calculation of GFR using the formula CKD-EPI seems to be more accurate method for CKD stage classification in general and, in particular, in hypertensive patients; in hypertensive patients L-FABP appears to be earlier biomarker of kidney injury, reflecting the progression of tubulointerstitial injury.

**Key words:** hypertension, tubulointerstitial kidney injury, biomarkers of kidney injury, chronic kidney disease

*For citation: Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Zvartau NE, Konradi AO. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236*

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет свои лидирующие позиции среди причин терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Так, во многих исследованиях доказана связь между тяжестью и длительностью АГ, а также частотой развития ХБП [1–3]. В то же время присоединение ХБП приводит к ухудшению контроля уровня артериального давления (АД) и прогноза у больного АГ. Поэтому раннее выявление поражения почек является актуальной задачей, решение которой осложняется бессимптомным течением начальных стадий повреждения почек, что существенно затрудняет своевременную диагностику.

Уровень креатинина (Кр) крови с последующей оценкой скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также альбуминурия — наиболее широко используемые маркеры для оценки функции почек. Однако они в основном отражают повреждение гломерулярного аппарата, что зачастую происходит на более поздних этапах и свидетельствует о далеко зашедшем и преимущественно необратимом повреждении почек.

В течение последних нескольких лет были предложены разнообразные ранние специфические биомаркеры повреждения почек, отражающие преимущественно тубулоинтерстициальное изменение почечной ткани. Данные маркеры рекомендуются для улучшения диагностики при ранних стадиях острого, в том числе и ишемического, поражения почек в многочисленных исследованиях [4–6]. Кроме того, определение в моче и крови вышеперечисленных биомаркеров используется также в качестве дополнительных диагностических и прогностиче-

ских критериев и у пациентов с ХБП различной этиологии [7–10], в том числе пропорционально тяжести поражения [11, 12]. Наибольший интерес среди предложенных биомаркеров представляют цистатин С, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов или Липокалин-2, KIM-1 (kidney injury molecule-1) — молекула почечного повреждения, L-FABP (L-type fatty acid binding protein) — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты.

Сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный Кр и клиренс Кр по способности диагностировать самые ранние изменения СКФ, в том числе у педиатрических и гериатрических пациентов и лиц с нестандартным телосложением. Имеются данные о том, что повышение уровня данного маркера можно обнаружить у больных АГ задолго до развития поражения почек, выявляемого стандартными показателями (уровень Кр крови и расчетная СКФ [13], альбуминурии у пациентов с начальной АГ [14]).

Долгое время NGAL рассматривался исключительно как маркер клинического острого повреждения почек (ОПП) [15–21], однако в ряде исследований было показано, что он может служить и ранним маркером начала ХБП различного генеза, в том числе и при ХБП в результате АГ [22–24], хотя это мнение разделяется не всеми [25]. Имеются указания, что уровень NGAL выше у больных АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [24, 26], в том числе и при начальной АГ у детей [23]. Наряду с цистатином С и NGAL, KIM-1 также является признанным маркером канальцевого

повреждения почек при ОПП различной природы [27–29], а также исследуется как маркер повреждения почек при их различных хронических заболеваниях [25, 30, 31]. Имеются данные о повышении KIM-1 и NGAL в моче при гипертонической нефропатии, полученные в ходе экспериментальных [32, 33] и клинических исследований [34].

Экскреция L-FABP с мочой в условиях ОПП [35, 36] и ХБП различного генеза [37–39] увеличивается по мере прогрессирования повреждения почек и ухудшения почечной функции [7, 40]. Получены убедительные доказательства повышения уровня L-FABP в моче при тубулоинтерстициальном повреждении почек у пациентов при диабетической нефропатии [41, 42]. К настоящему моменту в литературе встречаются лишь единичные данные об использовании данного маркера для раннего выявления гипертонической нефропатии [43], что говорит о том, что уровень L-FABP в моче также может быть полезным маркером поражения почек при прогрессировании АГ.

Вышеперечисленные маркеры как в сыворотке крови, так и в моче потенциально могут выявлять поражение почек на самых ранних стадиях, что особенно важно при АГ, в частности для определения начального повреждения почек как органа-мишени, оценки дальнейшей прогрессии гипертонической нефропатии, кардиоваскулярных и ренальных осложнений при гипертонии. Следует отметить, что исследования потенциальных, более ранних маркеров поражения почек при АГ, немногочисленны и имеют ряд существенных ограничений: их характеризуют малая выборка пациентов, наличие у них сопутствующих заболеваний в виде ишемической болезни сердца, отсутствие данных о повышении биомаркеров в зависимости от стадии поражения почек при АГ [23, 25, 44]. Более того, чтобы оценить момент появления данных маркеров и их прогностическое значение, требуется длительное проспективное наблюдение, что трудно выполнимо в реальной клинической практике из-за высокой стоимости и технических ограничений. В этой связи представляется актуальным исследование уровней новых и стандартных биомаркеров для оценки формирования прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения у лиц с различной степенью тяжести АГ.

**Цель исследования** — оценить уровень более ранних и стандартных биомаркеров почечного повреждения у больных АГ различной степени тяжести и длительности и сопоставить с уровнем у практически здоровых лиц.

## Материалы и методы

В исследование было включено всего 126 человек в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст  $50,3 \pm 13,9$  года). Группу пациентов с АГ составили 92 человека (73%), из них 46 мужчин и 46 женщин, впервые обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период с 2012 по 2015 годы по поводу наличия у них неконтролируемой АГ. Средний возраст пациентов с АГ составил  $50,7 \pm 12,2$  года. Группу контроля составили практически здоровые лица в количестве 34 человек (27%), из них 16 мужчин и 18 женщин, сопоставимых по полу, возрасту и антропометрическим параметрам группе пациентов с АГ, с отсутствием повышения артериального давления (АД) в анамнезе и по данным стандартных методов обследования, отсутствием каких-либо других заболеваний, в том числе и почек, в анамнезе и по данным стандартных методов обследования. Средний возраст пациентов группы контроля составил  $49,9 \pm 11,4$  года.

Критериями включения/исключения для пациентов с АГ являлись:

1. стабильное повышение АД более 140/90 мм рт. ст. в течение не менее 1 года;
2. отсутствие вторичной АГ;
3. возможность отмены антигипертензивных препаратов (в особенности влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, РААС) на срок до 14 дней;
4. отсутствие значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, патологии почек и мочеполовой системы по данным стандартных методов обследования, больших хирургических вмешательств в течение 1 года до включения в исследование, а также отсутствие таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, выраженное ожирение с индексом массы тела  $> 40 \text{ кг/м}^2$ , печеночная недостаточность или более чем 3-кратное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам с АГ проводились повторные измерения «офисных» значений АД (в соответствии с Европейскими рекомендациями 2013 года), суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием прибора SpaceLabs (SpaceLabs Medical, США) по стандартной методике. Оценка систолического и диастолического центрального аортального давления (ЦАДс и ЦАДд) проводилась с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Сидней, Австра-

Таблица 1

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Группа контроля n = 34	Группа пациентов с АГ n = 92	Значение P	Пациенты с АГ 1-й степени n = 24	Пациенты с АГ 2-й степени n = 26	Пациенты с АГ 3-й степени n = 17	Пациенты с РАГ n = 25	Значение P
Средний возраст, годы	49,9 ± 11,4	50,7 ± 12,2	p > 0,05	46,2 ± 11,1	50,2 ± 14,3	51,4 ± 11,3	55,2 ± 10,1	p > 0,05
Пол (м/ж), количество	16/18	46/46	–	13/11	12/14	9/8	12/13	–
Рост, м	1,60 ± 0,06	1,70 ± 0,01	p > 0,05	1,69 ± 0,09	1,68 ± 0,12	1,70 ± 0,08	1,68 ± 0,11	p > 0,05
Масса тела, кг	84,5 ± 16,5	87,5 ± 14,6	p > 0,05	88,4 ± 12,7	84,5 ± 14,9	86,6 ± 16,9	90,5 ± 22,3	p > 0,05
ОГ, см	96,1 ± 15,0	98,0 ± 16,8	p > 0,05	100,0 ± 12,6	94,9 ± 21,0	100,1 ± 14,5	102,3 ± 12,5	p > 0,05
ОБ, см	106,1 ± 12,3	108,2 ± 8,7	p > 0,05	108,7 ± 9,0	108,2 ± 8,4	107,5 ± 9,4	107,6 ± 7,1	p > 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 ± 5,9	30,1 ± 4,9	p > 0,05	30,6 ± 4,7	29,6 ± 4,5	29,9 ± 5,9	31,5 ± 5,0	p > 0,05
Длительность АГ, годы	–	10,4 ± 9,3	–	7,5 ± 5,6	11,9 ± 10,9	12,3 ± 10,3	21,8 ± 11,1	p < 0,0001
САД, «офисное», мм рт. ст.	113,8 ± 11,0	140,4 ± 23,2	p < 0,0001	127,1 ± 14,1	140,8 ± 15,3	158,4 ± 31,0	164,4 ± 26,5	p < 0,0001
ДАД, «офисное», мм рт. ст.	68,0 ± 7,3	88,5 ± 17,0	p < 0,0001	82,5 ± 10,4	87,5 ± 14,9	98,7 ± 22,9	97,4 ± 21,3	p = 0,007
ПАД, «офисное», мм рт. ст.	45,8 ± 5,9	51,8 ± 15,6	p = 0,001	44,6 ± 14,2	53,3 ± 14,3	59,7 ± 15,8	67,0 ± 16,6	p < 0,0001
ЧСС, «офисные значения», уд/мин	68,2 ± 7,0	72,5 ± 12,1	p = 0,01	72,9 ± 10,6	72,4 ± 13,0	72,0 ± 13,2	75,7 ± 10,6	p > 0,05

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; РАГ — резистентная артериальная гипертензия; ОГ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

СРАВНЕНИЕ СРЕДНИХ ЗНАЧЕНИЙ ТРАДИЦИОННЫХ И «НОВЫХ» МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатель	Группа контроля n = 34	Группа пациентов с различной степенью АГ n = 92	Значение p	Группа пациентов с АГ 1-й и 2-й степени n = 50	Группа пациентов с АГ 3-й степени и РАГ n = 42	Значение p
Креатинин, мкмоль/л	64,1 ± 7,7	77,2 ± 16,4	p < 0,0001	75,9 ± 12,3	78,7 ± 20,3	p = 0,002
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	99,5 ± 9,9	83,0 ± 14,8	p < 0,0001	84,8 ± 14,8	80,9 ± 14,7	p < 0,0001
СКФ_SKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	110,0 ± 10,3	90,2 ± 15,4	p < 0,0001	93,1 ± 15,6	86,8 ± 14,5	p < 0,0001
Альбуминурия, г/сут	0	0,09 ± 0,5	p > 0,05	0,008 ± 0,02	0,2 ± 0,8	p > 0,05
Цистатин С, мг/мл	0,82 ± 0,09	0,89 ± 0,14	p = 0,01	0,85 ± 0,12	0,93 ± 0,15	p = 0,002
СКФ_SKD-EPI_CysC, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	105,4 ± 12,1	91,7 ± 17,1	p < 0,0001	95,6 ± 15,9	86,7 ± 14,0	p < 0,0001
СКФ_SKD-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	109,2 ± 10,2	91,4 ± 15,6	p < 0,0001	96,5 ± 17,6	86,4 ± 15,0	p < 0,0001
NGAL, нг/мл	16,1 ± 17,9	11,7 ± 11,1	p = 0,002	11,2 ± 12,2	12,2 ± 9,8	p > 0,05
КИМ-1, пг/мл	1,07 ± 1,20	1,7 ± 1,84	p > 0,05	2,04 ± 1,57	1,50 ± 2,00	p > 0,05
L-FABP, нг/мл	936,4 ± 1455,9	2252,6 ± 1876,7	p > 0,05	2205,1 ± 1564,6	2301,4 ± 2175,9	p = 0,004

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; РАГ — резистентная артериальная гипертензия; СКФ\_MDRD — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови; СКФ\_SKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина крови; СКФ\_SKD-EPI\_CysC — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С крови; СКФ\_SKD-EPI\_CysC\_Cr — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови.

лия) методом апланационной тонометрии. Для оценки поражения почек пациентам основной и контрольной групп выполнялись: измерение цистатина С в сыворотке крови проводилось иммунонотурбодиметрическим методом с латексным усилением (набор 04975723190 Цистатин С Tinaquant Cystatin C, 96 определений), исследование уровня Кр в сыворотке крови методом Яффе (ручного иммуноферментного анализа), уровня альбуминурии полуколичественным методом при помощи индикаторных тест-полосок, определение маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP (набор НК404 Liver-FABP, FABP1, 192 определения) и КИМ-1 (ИФА набор CSB-EL010144HU Human Kidney injury molecule-1, Kim-1 ELISA Kit, 96 определений) методом ручного планшетного иммуноферментного анализа, NGAL в суточной моче — методом фотометрического анализа (набор 1P3725 ARC NGAL, 100 определений). Нормальными значениями цистатина С в возрасте пациентов от 17 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл, а в возрасте старше 65 лет — значения в диапазоне от 0,89 до 3,39 мг/мл. Расчет СКФ проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD [45], СКД-EPI [46, 47].

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводился с помощью программы статистической обработки информации IBM SPSS Statistics версия 20.Ru. Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения  $M \pm \sigma$  (где  $M$  — среднее,  $\sigma$  — стандартное отклонение) для количественных переменных и в виде  $n$  (%) для качественных переменных. Применялись мето-

ды описательной статистики, при сравнении показателей для оценки различий между группами в количественных признаках применялся метод ANOVA с использованием критерия Данна для post-hoc сравнений. Качественные признаки категорий сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$ . Для оценки связей между изучаемыми признаками вычислялись коэффициенты ранговых корреляций Пирсона и Спирмана. Проводился регрессионный анализ, в том числе метод множественной пошаговой регрессии. Критерий значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

На первом этапе нашего исследования мы попытались определить, какие из вышеперечисленных маркеров поражения почек могут быть повышены при АГ. Для этого было проведено сравнение средних значений полученных показателей традиционных и «новых» биомаркеров у здоровых лиц и пациентов с АГ. По результатам оценки было продемонстрировано, что пациенты контрольной группы и пациенты с АГ значимо различались по уровню Кр крови, СКФ и альбуминурии (табл. 2).

В то же время у пациентов с АГ отмечался существенно более высокий уровень цистатина С в крови, и его повышение встречалось чаще (11 пациентов с АГ из 92), чем повышение уровня Кр крови (6 пациентов с АГ из 92) и альбуминурии (3 пациента с АГ из 92). Показатели данного биомаркера были ассоциированы с уровнем «офисного» систолического АД (САД) ( $r = 0,232$ ,  $p = 0,04$ ) и длительностью АГ ( $r = 0,305$ ,  $p = 0,007$ ). Аналогичные результаты были получены при проведении множественного регрессионного анализа: «офисное» САД ( $\beta = 0,310$ ,  $p = 0,006$ ) и длительность АГ ( $\beta = 0,229$ ,  $p = 0,05$ ) являлись предикторами значения цистатина С у больных АГ ( $R^2 = 0,195$ ;  $F = 7,86$ ;  $p = 0,006$ ). Кроме того, были выявлены положительные корреляции между уровнем цистатина С в крови и уровнем ЦАДс и ЦАДд (табл. 3). Однако множественный регрессионный анализ показал, что наибольшее влияние на уровень цистатина С в крови оказывает именно уровень ЦАДд ( $\beta = 0,224$ ,  $p = 0,04$ ); ( $R^2 = 0,197$ ;  $F = 13,05$ ;  $p < 0,0001$ ).

С учетом выявленной связи уровня цистатина С в сыворотке крови со многими показателями СМАД у пациентов с АГ (а именно с показателями среднесуточного САД и диастолического АД (ДАД) ( $r = 0,246$ ,  $p = 0,03$  и  $r = 0,312$ ,  $p = 0,006$  соответственно), среднедневного ДАД ( $r = 0,249$ ,  $p = 0,03$ ), средненочного САД и ДАД ( $r = 0,403$ ,  $p < 0,0001$  и  $r = 0,346$ ,  $p = 0,003$  соответственно) был проведен множественный регрессионный анализ,

в результате которого было установлено, что значения данного маркера в большей степени определялись уровнем средненочного ДАД ( $\beta = 0,469$ ,  $p = 0,03$ ):  $R^2 = 0,220$ ,  $F = 5,08$ ,  $p = 0,03$ .

Также было обнаружено, что уровень цистатина С в общей группе пациентов с АГ был ассоциирован с уровнем альбуминурии в суточной моче ( $r = 0,498$ ,  $p < 0,0001$ ).

Как представлено в таблице 2, в группе пациентов с АГ по сравнению с группой контроля отмечались существенно более низкие показатели СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕПІ с учетом уровня цистатина С крови (СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC) и показатели СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕПІ с учетом уровня цистатина С и креатинина крови (СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC\_Cr). При проведении корреляционного анализа была отмечена связь между снижением показателей СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC и СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC\_Cr с увеличением длительности АГ ( $r = -0,370$ ,  $p = 0,001$  и  $r = -0,385$ ,  $p = 0,001$  соответственно) и уровня «офисного» САД ( $r = -0,233$ ,  $p = 0,04$  и  $r = -0,254$ ,  $p = 0,02$  соответственно). Однако при множественном регрессионном анализе было установлено, что наибольшее влияние на значения СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC оказывали возраст ( $\beta = -0,607$ ,  $p < 0,0001$ ) и уровень «офисного» ДАД ( $\beta = -0,228$ ,  $p = 0,02$ ), ( $R^2 = 0,339$ ,  $F = 30,41$ ,  $p < 0,0001$ ). То же было отмечено и для показателей СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC\_Cr: возраст ( $\beta = -0,626$ ,  $p < 0,0001$ ) и уровень «офисного» ДАД ( $\beta = -0,284$ ,  $p = 0,005$ ) являлись предикторами значений СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC\_Cr у больных АГ:  $R^2 = 0,368$ ,  $F = 30,91$ ,  $p < 0,0001$ . Кроме того, у пациентов с АГ с увеличением показателей среднесуточного САД и ЦАДс было отмечено снижение значений СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC и СКФ\_СКД-ЕПІ\_CysC\_Cr (табл. 3).

При сравнении показателей NGAL в суточной моче обращало на себя внимание, что в группе контроля наблюдались более высокие показатели данного биомаркера по сравнению с группой пациентов с АГ (табл. 2), однако в группе пациентов с АГ наблюдалась положительная корреляция между уровнем NGAL в моче и длительностью АГ ( $r = 0,268$ ,  $p = 0,01$ ).

Сравнительный анализ показателей L-FABP в суточной моче не выявил значимых различий между группой здоровых лиц и пациентов с АГ. В группе пациентов с АГ уровень L-FABP в моче положительно коррелировал с уровнем «офисного» САД и ДАД ( $r = 0,361$ ,  $p = 0,003$  и  $r = 0,403$ ,  $p = 0,001$  соответственно), с уровнем ЦАДс и ЦАДд ( $r = 0,431$ ,  $p < 0,0001$  и  $r = 0,434$ ,  $p < 0,0001$  соответственно), с уровнем альбуминурии в суточной

**СВЯЗЬ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК С ОСНОВНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ  
СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель СМАД/Новые биомаркеры	САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	ЦАДс, мм рт. ст.	ЦАДд, мм рт. ст.
Цистатин С, мг/мл	r = 0,246, p = 0,03	r = 0,240, p = 0,04	r = 0,312, p = 0,006	r = 0,230, p = 0,04
КИМ-1, пг/мл	—	—	—	r = 0,308, p = 0,05
L-FABP, нг/мл	r = 0,339, p = 0,006	—	r = 0,431, p < 0,0001	r = 0,434, p < 0,0001
СКФ_СКД-EPI_CysC, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	r = -0,312, p = 0,007	—	r = -0,293, p = 0,01	—
СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	r = -0,283, p = 0,01	—	r = -0,324, p = 0,004	—

**Примечание:** СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЦАД — центральное артериальное давление; СКФ\_СКД-EPI\_CysC — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С крови; СКФ\_СКД-EPI\_CysC\_Cr — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови.

моче ( $r = 0,975$ ,  $p < 0,0001$ ). Кроме того, отмечено нарастание уровня L-FABP в моче при увеличении многих показателей СМАД: среднесуточного САД ( $r = 0,339$ ,  $p = 0,006$ ), среднедневного САД и ДАД ( $r = 0,269$ ,  $p = 0,02$  и  $r = 0,329$ ,  $p = 0,007$  соответственно), средненочного САД и ДАД ( $r = 0,386$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,399$ ,  $p = 0,001$ ).

Также не было получено значимых различий между уровнем КИМ-1 в моче у пациентов с АГ и здоровых лиц (табл. 2). Взаимосвязей между показателями КИМ-1 и значениями «офисных» показателей АД и СМАД проследить не удалось, однако при проведении множественного регрессионного анализа была установлена взаимосвязь данного биомаркера с показателями среднесуточного ДАД ( $\beta = 0,671$ ,  $p = 0,002$ ):  $R^2 = 0,450$ ,  $F = 13,08$ ,  $p = 0,002$ . Положительная корреляция была выявлена между уровнем КИМ-1 в моче и уровнем ЦАДд (табл. 3), с уровнем альбуминурии в суточной моче ( $r = 0,665$ ,  $p < 0,0001$ ).

На втором этапе нашего исследования для того, чтобы выявить, какие из изучаемых нами биомаркеров окажутся способными диагностировать самые ранние стадии поражения почек при АГ, мы рассмотрели наличие повышения маркеров в зависимости от степени и длительности АГ.

В зависимости от степени АГ пациенты в изучаемой группе были разделены на 4 подгруппы (пациенты с АГ 1-й, 2-й и 3-й степени и пациенты с резистентной АГ, РАГ). Количество пациентов с АГ 1-й степени составило 24 (26%), с АГ 2-й степени — 26 (28,2%), с АГ 3-й степени — 17

(18,4%), а также 25 человек (27,1%) — с РАГ. Пациенты в изучаемых группах значимо не различались по возрасту, полу, массе тела, росту, индексу массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), соотношению ОТ/ОБ, показателям частоты сердечных сокращений. Однако в группе с РАГ чаще встречалось ожирение 3-й степени с преобладанием андроида типа, которое преимущественно отмечалось у мужчин.

Пациенты с разными степенями АГ существенно различались по данным «офисных» значений САД ( $p < 0,0001$ ), ДАД ( $p = 0,007$ ) и данным СМАД: среднесуточных САД ( $p < 0,0001$ ) и ДАД ( $p = 0,001$ ), среднедневных САД ( $p < 0,0001$ ) и ДАД ( $p = 0,005$ ) и средненочных показателей САД ( $p < 0,0001$ ) и ДАД ( $p = 0,004$ ). Также выявлены различия по уровню ЦАДс и ЦАДд: АГ 1-й степени — 121/85 мм рт. ст., АГ 2-й степени — 131/90 мм рт. ст., АГ 3-й степени 149/98 мм рт. ст., РАГ — 155/101 мм рт. ст. ( $F = 13,67$ ,  $p < 0,0001$  и  $F = 4,75$ ,  $p = 0,004$  соответственно). В группе с РАГ наблюдались наиболее высокие значения показателей СМАД и ЦАД.

Однако при проведении анализа полученных результатов по данным стандартных и «новых» биомаркеров значимых различий у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени получено не было, поэтому решено было объединить пациентов в группу с начальной АГ (1-й и 2-й степени) и в группу с тяжелой АГ (АГ 3-й степени и РАГ).

У пациентов в изучаемых группах с увеличением степени тяжести АГ происходило значимое нарастание концентрации креатинина крови, что

чаще встречалось у пациентов с АГ 3-й степени и РАГ (табл. 2), однако его значения оставались в пределах нормальных значений.

По данным полученных значений СКФ, рассчитанной по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови (СКФ\_MDRD), было отмечено снижение функции почек у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени с дальнейшим ухудшением у пациентов с тяжелой АГ, однако по данным СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня креатинина крови (СКФ\_СКД-ЕРІ), ухудшение ренальной функции отмечалось только у пациентов с АГ тяжелой степени (табл. 2).

Значимых различий между показателями альбуминурии у пациентов с АГ с ухудшением степени тяжести АГ выявлено не было, повышение данного показателя наблюдалось только у пациентов с АГ 3-й степени и РАГ (табл. 2).

При анализе уровня цистатина С у пациентов с различной степенью тяжести АГ было обнаружено значимое увеличение данного показателя уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению с контрольной группой с постепенным увеличением его значений у больных с тяжелой АГ (табл. 2). В том числе прослеживалась связь уровня цистатина С с показателями среднесуточного САД и ДАД ( $r = 0,445$ ,  $p = 0,006$  и  $r = 0,408$ ,  $p = 0,01$  соответственно), ЦАДд ( $r = 0,384$ ,  $p = 0,02$ ) у пациентов с тяжелой АГ. Кроме того, в этой группе пациентов, так же, как и в группе пациентов с АГ 2-й степени, уровень цистатина С в сыворотке крови был ассоциирован с уровнем суточной альбуминурии ( $r = 0,611$ ,  $p = 0,003$  соответственно).

Снижение показателей СКФ\_СКД-ЕРІ\_CysC и СКФ\_СКД-ЕРІ\_CysC\_Cr, а также их взаимосвязь с длительностью АГ ( $r = -0,314$ ,  $p = 0,04$  и  $r = -0,368$ ,  $p = 0,02$  соответственно) и среднесуточным САД ( $r = -0,357$ ,  $p = 0,03$  и  $r = -0,315$ ,  $p = 0,04$  соответственно) были выявлены только у пациентов с АГ 3-й степени и РАГ.

Сравнительный анализ средних значений уровня NGAL и КИМ-1 в моче не показал существенных различий у пациентов с нарастанием степени тяжести АГ, однако, в группе с АГ 2-й степени наблюдалась взаимосвязь уровня КИМ-1 в моче с показателями ЦАДд ( $r = 0,755$ ,  $p = 0,03$ ), а в группе пациентов с АГ 3-й степени и РАГ уровень КИМ-1 в моче был ассоциирован с уровнем «офисного» САД и ДАД ( $r = 0,504$ ,  $p = 0,04$  и  $r = 0,551$ ,  $p = 0,006$  соответственно), среднесуточного ДАД ( $r = 0,391$ ,  $p = 0,04$ ), ЦАДс и ЦАДд ( $r = 0,438$ ,  $p = 0,03$  и  $r = 0,561$ ,  $p = 0,005$  соответственно).

Значимое увеличение уровня L-FABP в моче было отмечено в группе с АГ 1-й и 2-й степени

по сравнению с группой контроля, и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ. В группе пациентов с тяжелой АГ отмечалась ассоциация уровня L-FABP в моче с показателями «офисного» САД и ДАД ( $r = 0,479$ ,  $p = 0,03$  и  $r = 0,530$ ,  $p = 0,02$  соответственно), среднесуточного САД и ДАД ( $r = 0,666$ ,  $p < 0,0001$  и  $r = 0,448$ ,  $p = 0,009$  соответственно) и длительностью АГ ( $r = 0,456$ ,  $p = 0,03$ ), а также с показателями ЦАДс ( $r = 0,645$ ,  $p = 0,003$ ), ЦАДд ( $r = 0,547$ ,  $p = 0,01$ ) и суточной альбуминурии ( $r = 0,978$ ,  $p < 0,0001$ ).

В зависимости от длительности АГ пациенты были разделены на 3 подгруппы (пациенты с длительностью АГ от 1 года до 10 лет, от 11 лет до 20 лет, более 20 лет). Однако при проведении сравнительного анализа данные пациенты значительно различались по возрасту, и в связи с этим происходило закономерное снижение СКФ\_MDRD, СКФ\_СКД-ЕРІ, СКФ\_СКД-ЕРІ\_CysC и СКФ\_СКД-ЕРІ\_CysC\_Cr и соответственно — повышение уровня цистатина С с увеличением длительности АГ. При этом стоит отметить, что некоторое снижение СКФ\_MDRD происходило у пациентов с длительностью АГ от 1 года до 10 лет, что не отмечалось при анализе показателей СКФ\_СКД-ЕРІ. Изменение уровня креатинина крови, альбуминурии, NGAL, КИМ-1 и L-FABP мочи с увеличением длительности АГ выявлено не было.

### Обсуждение

Ранняя диагностика поражения почек является важным элементом в обследовании пациентов с АГ, и в настоящее время все внимание исследователей обращено к поиску наиболее ранних и высокочувствительных маркеров поражения почек у таких пациентов, так как формирование гипертонической нефропатии ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого риска за счет ускорения развития и прогрессирования ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшением прогноза [48, 49].

В настоящей работе мы попытались продемонстрировать модель раннего повреждения почек на примере пациентов с различной степенью тяжести АГ. На наш взгляд, применение некоторых из изученных нами биомаркеров может быть вполне оправданным для выявления поражения почек уже на самых ранних стадиях АГ.

Согласно полученным результатам стандартные маркеры повреждения почек (Кр, альбуминурия) не совсем четко отражают повреждение почек на ранних стадиях АГ. Несмотря на нарастание уровня креатинина крови с увеличением степени тяжести АГ, его значения оставались в пределах

нормы. Значимого повышения показателей альбуминурии не наблюдалось у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, а появлялось только у пациентов с АГ тяжелой степени, что может свидетельствовать о том, что данный маркер не отражает начальные изменения почек при АГ. Кроме того, стоит отметить, что было выявлено снижение показателей СКФ\_MDRD ниже нормальных значений уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и длительностью до 10 лет, однако показатели СКФ\_CKD-EPI у пациентов этой категории оставались в пределах нормальных значений, что еще раз подтверждает, что расчет СКФ по формуле СКD-EPI дает более точные результаты оценки функции почек. Было продемонстрировано, что формула MDRD занижает значения СКФ у лиц без ХБП, а расчет СКФ по формуле СКD-EPI повышает точность расчетов в области значений 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и в настоящее время рекомендуется к применению в качестве скринингового метода оценки СКФ [50, 51].

При проведении анализа полученных данных по новым биомаркерам уровень цистатина С в крови был значительно выше у пациентов с АГ по сравнению с группой контроля. Нарастание концентрации уровня цистатина С по сравнению с группой здоровых лиц было отмечено уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и далее ее увеличение по мере нарастания степени тяжести АГ. Кроме того, повышение цистатина С встречалось намного чаще, чем повышение уровня Кр крови и альбуминурии у пациентов с АГ. При этом повышение цистатина С в крови у пациентов с АГ ассоциировано с увеличением показателей АД, как периферического, так и центрального. Это согласуется с некоторыми литературными данными, свидетельствующими об ассоциации сывороточного цистатина С с показателями повышенного АД у пациентов с АГ [52–54]. По данным расчетных СКФ\_CysC и СКФ\_CysC\_Cr, у пациентов с АГ наблюдалось значимое снижение СКФ по сравнению с группой здоровых лиц, несмотря на то, что средние показатели СКФ\_CysC и СКФ\_CysC\_Cr оставались в пределах нормальных значений в обеих исследуемых группах. При более детальном анализе у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени не отмечалось значимого ухудшения функции почек, однако в группах пациентов с АГ 3-й степени и РАГ данные показатели были снижены, и наиболее низкие значения СКФ наблюдались в группе с РАГ. Это может свидетельствовать о том, что сывороточный цистатин С является надежным маркером СКФ с очень высокой диагностической точностью. В пользу этого утверждения говорят результаты многочисленных исследований, в которых авторы утверждают, что сочетанное определение креатини-

на и цистатина С в сыворотке крови является более точным методом определения стадии ХБП, улучшает стратификацию риска по прогрессированию ХБП и смертности от данной патологии [55–57]. Кроме того, измерение цистатина С в сыворотке крови может быть лучшим параметром для оценки СКФ, особенно для обнаружения умеренного снижения СКФ у пациентов с первичной гипертензией [58]. Определение СКФ\_CysC на ранних стадиях гипертензии — более надежный метод, чем определение клиренса Кр, так как нередко гиперфильтрация при гипертензии предшествует появлению альбуминурии [59]. Стоит также отметить, что методы расчета СКФ\_CKD-EPI как по уровню Кр крови, так и по уровню цистатина С крови являются одинаково точными, однако в текущих рекомендациях по диагностике ХБП определение цистатина С предлагается использовать при уже существующем поражении почек (при снижении расчетной СКФ по уровню Кр в диапазоне 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но без маркеров повреждения почек (альбуминурии и других), или когда применение Кр для оценки фильтрации имеет ограничения [51].

По результатам проведенного нами исследования уровень NGAL в суточной моче не оказался более ранним в диагностике поражения почек при АГ по сравнению с традиционными маркерами. Значения данного биомаркера оказались выше в группе контроля, чем в группе пациентов с АГ. Кроме того, не было выявлено существенных различий в значениях данного биомаркера у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и пациентов с АГ тяжелой степени, несмотря на выявленную взаимосвязь увеличения уровня NGAL в моче с ростом длительности АГ у пациентов. Результаты зарубежных исследований по повышению уровня NGAL при АГ также достаточно противоречивы. В ряде исследований сообщается о том, что данный маркер может быть полезен для определения ХБП в результате АГ: выявлено его повышение в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [44, 24]. Другие авторы утверждают, что повышение уровня NGAL в крови и его ассоциация с уровнем Кр крови наблюдается при уже существующей ХБП у пациентов с АГ и сахарным диабетом [60]. Однако стоит отметить, что определение уровня NGAL у пациентов в перечисленных исследованиях проводилось только в сыворотке крови, а не в моче. Согласно литературным данным, повышение концентрации уровня NGAL в плазме крови коррелирует с его приростом в моче, но не отражает истинного повреждения почек, так как значительная его часть поступает из экстраренальных источников [61]. Тем не менее существуют литературные

данные о повышении секреции данного маркера и в моче, в частности при начальной АГ у детей [23], тогда как в другом проведенном исследовании при измерении экскреции мочевого NGAL у пациентов с РАГ его уровень не отличался от уровня группы контроля [62]. В свою очередь в одном из экспериментальных исследований только комбинация АГ и гипергликемии (но не каждый фактор независимо друг от друга) явилась причиной увеличения мочевой секреции NGAL у крыс в отсутствие других признаков повреждения почек [63]. Таким образом, для исследования значимости данного биомаркера поражения почек при АГ требуются дальнейшие проспективные исследования с использованием большой выборки пациентов.

Уровень КИМ-1 в моче в нашем исследовании также не показал значимого увеличения у пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц. Более того, его уровень оказался выше у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению с уровнем у пациентов с АГ тяжелой степени. Однако стоит отметить, что именно в группе с тяжелой АГ уровень КИМ-1 в моче был ассоциирован с увеличением показателей периферического и центрального АД и уровнем альбуминурии. В настоящее время существуют многочисленные данные как экспериментальных, так и клинических исследований, подтверждающие увеличение мочевого КИМ-1 при наличии и прогрессировании АГ и гипертонической нефропатии [12, 32–34, 64].

Несмотря на отсутствие значимых различий уровня L-FABP в моче между группой контроля и группой пациентов с АГ, было выявлено значимое повышение уровня L-FABP в моче уже у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени по сравнению с группой здоровых лиц и дальнейшее его увеличение с ростом степени тяжести АГ. Кроме того, были выявлены ассоциации данного биомаркера с уровнем «офисных» значений САД и ДАД, длительностью АГ, среднесуточных и средненочных значений САД и ДАД, а также уровнем ЦАДс и ЦАДд, что отмечалось уже на ранних стадиях АГ и достигало максимума при РАГ. В зарубежной литературе встречаются лишь отдельные исследования о повышении уровня L-FABP у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами [43]. Однако, учитывая, что ключевую роль в возникновении АГ и ХБП играет активация РААС, многими исследователями как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях была отмечена связь уровня L-FABP в моче и повышенной активности РААС, что говорит в пользу его специфичности как раннего биомаркера повреждения почек при АГ [65–69]. Доказательством принадлежности данного биомаркера

к маркерам почечного повреждения служит и его ассоциация с уровнем альбуминурии в суточной моче, что наблюдалось в общей группе пациентов с АГ и в группе с РАГ, что согласуется с данными экспериментальных исследований [70, 71]. Таким образом, уровень L-FABP в моче отражает раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани, в частности и при гипертонической нефропатии.

### Выводы

1. Расчет СКФ по формуле СКД-ЕРД дает более точные результаты оценки функции почек и рекомендуется к применению как наиболее пригодный скрининговый метод оценки СКФ, а сочетанное определение креатинина и цистатина С в сыворотке крови является более надежным методом определения стадии ХБП, улучшает стратификацию риска по прогрессированию ХБП, в том числе гипертонической.

2. Уровень L-FABP в моче может рассматриваться как наиболее ранний биомаркер поражения почек при АГ, отражающий прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани вследствие повышения уровня АД.

### Финансирование / Financial support

Анализ данных и подготовка статьи к публикации проведены при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14. W02.18.5508-НШ от 17.01.2018). / The data analysis and the publication were supported by the Grant of the President of Russian Federation for the Leading Scientific Schools of Russia НШ-5508.2018.7 (agreement № 14. W02.18.5508-НШ, 17.01.2018).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2934–2941.
2. Segura J, Campo C, Gil P, Roldán C, Vigil L, Rodicio JL et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(6):1616–1622.
3. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ).

- Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova EV, Dolgusheva IuA, Zhernakova IuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Iarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2015;12(3):9–24. In Russian].
4. Lisowska-Mujak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purification*. 2010;29(4):357–365. doi:10.1159/000309421
  5. Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, Bishara B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a novel biomarker for acute kidney injury. *Harefuah*. 2011;150(2):111–116.
  6. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth*. 2012;109(6):843–850. doi:10.1093/bja/aes357
  7. Kamijo-Ikemoni A, Sugaya T, Kimura K. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2006;374(1–2):1–7.
  8. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):337–344. doi:10.2215/CJN.03530708
  9. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(6):469–479. doi:10.1053/j.ackd.2010.09.002
  10. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):265–273. doi:10.2215/CJN.04830610
  11. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31(4):255–258. doi:10.1159/000143726
  12. Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, Jang HR, Watkins T, Cheadle C et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(6):F1472–F1483. doi:10.1152/ajprenal.00619.2009
  13. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):378–384. doi:10.1016/j.jash.2011.03.003
  14. Moura Rdo S, Vasconcelos DF, Freitas E, de Moura FJ, Rosa TT, Veiga JP. Cystatin C, CRP, log TG/HDLc and metabolic syndrome are associated with microalbuminuria in hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):54–59. doi:10.5935/abc.20130210
  15. Padhy M, Kaushik S, Girish MP, Mohapatra S, Shah S, Koner BC. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta*. 2014;435:48–52. doi:10.1016/j.cca.2014.04.016
  16. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol*. 2006;26(3):287–292.
  17. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(6):408–415.
  18. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(3):582–588.
  19. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:89. doi:10.1186/1749–8090–9.
  20. Пролетов Я. Ю., Саганова Е. С., Смирнов А. В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. *Нефрология*. 2014;18(4):25–35. [Proletov IaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Nephrology*. 2014;18(4):25–35. In Russian].
  21. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(1):79–82. doi:10.1515/CCLM.2009.004
  22. Chaudhary K, Phadke G, Nistala R, Weidmeyer CE, McFarlane SI, Whaley-Connell A. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2010;10(1):37–42. doi:10.1007/s11892–009–0080–z
  23. Blumczynski A, Sołtysiak J, Lipkowska K, Silska M, Poprawska A, Musielak A et al. Hypertensive nephropathy in children — do we diagnose early enough? *Blood Press*. 2012;21(4):233–9. doi:10.3109/08037051.2012.666393
  24. Aksan G, İnci S, Nar G, Siğirci S, Gedikli Ö, Soylyu K et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med*. 2015;38(2):E53–E62.
  25. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, Sabbiseti V, Siscovick D, Sarnak M et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2012;60(6):904–11. doi:10.1053/j.ajkd.2012.05.014
  26. Leoncini G, Mussap M, Viazzi F, Fravega M, Degrandi R, Bezante GP et al. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension. *Clin Chim Acta*. 2011;412(21–22):1951–1956. doi:10.1016/j.cca.2011.06.043
  27. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1079–88. doi:10.2215/CJN.10971012
  28. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2329–2337. doi:10.2215/CJN.01910310
  29. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med*. 2011;31(2):72–80. doi:10.3343/kjlm.2011.31.2.72
  30. Hisamichi M, Kamijo-Ikemoni A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Hirata K et al. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury. *Biomarkers*. 2017;22(1):5–13. doi:10.3109/1354750X.2016.1153723
  31. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(1):16–25. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.021

32. Heijnen BF, Van Essen H, Schalkwijk CG, Janssen BJ, Struijker-Boudier HA. Renal inflammatory markers during the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2014;37(2):100–109. doi:10.1038/hr.2013.99
33. Hosohata K, Yoshioka D, Tanaka A, Ando H, Fujimura A. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake. *Hypertens Res*. 2016;39(1):19–26. doi:10.1038/hr.2015.103
34. Kadioglu T, Uzunlulu M, Yigit Kaya S, Oguz A, Ggonenli G, Isbilen B et al. Urinary kidney injury molecule-1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients. *Minerva Urol Nefrol*. 2016;68(5):456–461.
35. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):545–9. doi:10.1097/MCC.0b013e32833e2fa4
36. McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;77(8):657–9. doi:10.1038/ki.2010.5
37. Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Nakao K. Disease biomarkers for CKD. *Nihon Rinsho*. 2012;70(5):864–868.
38. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;445:85–90. doi:10.1016/j.cca.2015.03.017
39. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N, Sugaya T, Yasuda T, Tatsunami S et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(2):195–203. doi:10.1007/s10157-015-1144-9
40. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol*. 2009;174(6):2096–2106. doi:10.2353/ajpath.2009.080780
41. Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J et al. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(3):148–156. doi:10.1159/000214210
42. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kawata T, Ota A, Tatsunami S et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(3):691–696. doi:10.2337/dc10-1392.
43. Ishimitsu T, Ohta S, Saito M, Teranishi M, Inada H, Yoshii M et al. Urinary excretion of liver fatty acid-binding protein in health-check participants. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9(1):34–9.
44. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2008;30(6):625–628. doi:10.1080/08860220802134607
45. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461–470. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
46. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
47. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int*. 2011;79(5):555–562. doi:10.1038/ki.2010.462
48. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [Moiseev VC, Mukhin NA, Kobalava JD, Bobkova IN, Villevalde SV, Efremovtseva MA et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(112):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. In Russian].
49. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in nondialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(3):490–96. doi:10.1093/ndt/gft321
50. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 1). *Клинико-лабораторный консилиум*. 2010;5(1):25–31. [Velkov VV. Cystatin C: new opportunities and new tasks in laboratory diagnostics (part 1). *Kliniko-laboratorniy Konsilium = Clinical and Laboratory Consilium*. 2010;5(1):25–31. In Russian].
51. KGIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150. doi:10.1038
52. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K et al. Serum cystatin C level is marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2003;26(11):895–899.
53. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens*. 2006;19(9):939–946.
54. Mena C, Robles NR, de Prado JM, Gallego FG, Cidoncha A. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):185–90. doi:10.1016/j.ejim.2010.01.016
55. Rogacev KS, Pickering JW, Seiler S, Zawada AM, Emrich I, Fliser D et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):348–55. doi:10.1093/ndt/gft422
56. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 2015;438:350–357. doi:10.1016/j.cca.2014.08.039
57. Teo BW, Sabanayagam C, Liao J, Toh QC, Saw S, Wong TY et al. Comparison of CKD-EPI cystatin C and creatinine glomerular filtration rate estimation equations in Asian Indians. *Int J Nephrol*. 2014;2014:746497. doi:10.1155/2014/746497
58. Ozer BA, Dursun B, Baykal A, Gultekin M, Suleymanlar G. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? *Ren Fail*. 2005;27(3):247–53.
59. Palatini P, Benetti E, Zanier A, Santonastaso M, Mazzer A, Cozzio S et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(4):309–314. doi:10.1159/000235949
60. Ezenwaka CE, Idris S, Davis G, Roberts L. Measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with non-communicable diseases: any additional benefit? *Arch Physiol Biochem*. 2016;122(2):70–74. doi:10.3109/13813455.2016.1140212
61. Кузьмин О. В., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В., Ландарь Л. Н., Сердюк С. В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью

почек. *Нефрология*. 2017;21(2):24–32. [Kuzmin OB, Zhezha VV, Belaynin VV, Buchneva NV, Landar LN, Serdyuk SV. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP IN chronic kidney disease patients. *Nefrologiya = Nephrology*. 2017;21(2):24–32. In Russian].

62. Prkacin I, Ozvald I, Cavrić G, Balenović D, Bulum T, Flegar-Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension. *Coll Antropol*. 2013;37(3):821–825.

63. Blázquez-Medela AM, García-Sánchez O, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, Montero MJ, Martínez-Salgado C et al. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats. *PLoS One*. 2014;9(8): e105988. doi:10.1371/journal.pone.0105988. eCollection 2014

64. Blázquez-Medela AM, García-Sánchez O, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, Montero MJ, Martínez-Salgado et al. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats. *PLoS One*. 2014;9(8): e105988. doi:10.1371/journal.pone.0105988.

65. Przybylowski P, Malyszko J, Kozłowska S, Malyszko JS. Kidney injury molecule-1 correlates with kidney function in heart allograft recipients. *Transplant Proc*. 2011;43(8):3061–3. doi:10.1016/j.transproceed.2011.08.049

66. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Hoshino S, Igarashi-Migitaka J et al. Renal liver-type fatty acid binding protein attenuates angiotensin II-induced renal injury. *Hypertension*. 2012;60(4):973–80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199828

67. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Shibagaki Y, Yasuda T, Katayama K et al. Renoprotective effect of renal liver-type fatty acid binding protein and angiotensin II type 1a receptor loss in renal injury caused by RAS activation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(6): F655–F663. doi:10.1152/ajprenal.00460.2013

68. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Shibagaki Y, Yasuda T, Hoshino S et al. Human liver-type fatty acid-binding protein protects against tubulointerstitial injury in aldosterone-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(2): F114–F121. doi:10.1152/ajprenal.00469.2014

69. Nakamura T, Inoue T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y et al. Renoprotective effect of telmisartan in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(7):662–672. doi:10.1080/10641960802443373

70. Nakamura T, Fujiwara N, Kawagoe Y, Sugaya T, Ueda Y, Koide H. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(9):790–796. doi:10.1111/j.1365–2362.2010.02319.x

71. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol*. 2009;174(6):2096–2106. doi:10.2353/ajpath.2009.080780

72. Tanaka T, Doi K, Maeda-Mamiya R, Negishi K, Portilla D, Sugaya T et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol*. 2009;174(4):1203–1211. doi:10.2353/ajpath.2009.080511

#### Информация об авторах

Миронова Светлана Алексеевна — аспирант очной формы обучения научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела (НИО) артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Юдина Юлия Сергеевна — аспирант очной формы обучения, младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ионов Михаил Васильевич — аспирант очной формы обучения, младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

Авдонина Наталья Георгиевна — старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, старший научный сотрудник Института трансляционной медицины Университета ИТМО;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИО артериальной гипертензии, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО.

#### Author information

Svetlana A. Mironova, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Yulia S. Yudina, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Michael V. Ionov, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Translational Medicine Institute of the ITMO University;

Natalia G. Avdonina, MD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Elena U. Vasil'eva, Head, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University.