

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61.12-008.331.1

Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи

О. Б. Кузьмин, В. В. Жежа, Д. Н. Бегун,
В. А. Царева, Т. Г. Губанова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:

Кузьмин Олег Борисович,
ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,
Парковый пр., д. 7, Оренбург,
Россия, 460000.
Тел.: 8(3532)77-49-66.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Статья поступила в редакцию
06.06.18 и принята к печати 15.07.19.

Резюме

Цель исследования — сравнительная оценка NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов) и KIM-1 (молекула повреждения почки-1) мочи как биомаркеров раннего выявления тубулоинтерстициального почечного повреждения у больных артериальной гипертензией (АГ) без сопутствующего сахарного диабета (СД) или заболевания почек. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 52 пациента обоего пола (17 мужчин и 35 женщин, возраст $60,2 \pm 6,54$ года), госпитализированные по поводу обострения АГ 1–3-й степени, которые были разделены на 3 группы с величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 90 мл/мин/1,73 м² ($n = 21$), $60–90$ мл/мин/1,73 м² ($n = 19$) и < 60 мл/мин/1,73 м² ($n = 12$). В отдельную группу были выделены пациенты с альбуминурией в диапазоне $10–29$ мг/г креатинина мочи ($n = 12$). Группу сравнения составили 15 нормотензивных лиц (6 мужчин и 9 женщин, возраст $49,8 \pm 9,68$ года) с отсутствием явных признаков почечных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Всем больным и лицам контрольной группы проведено обследование с определением содержания в первой утренней порции мочи альбуминов, NGAL (“Human NGAL ELISA kit”) и KIM-1 (“Human KIM-1 Immunoassay ELISA”). **Результаты.** В группе больных с СКФ $67,7 \pm 4,92$ мл/мин/1,73 м² (С2 стадия хронической болезни почек, ХБП) и в группе пациентов с СКФ $55,8 \pm 4,44$ мл/мин/1,73 м² (С3 а стадия ХБП) выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание NGAL в моче соответственно в 3,43 ($p < 0,05$) и 3,92 раза ($p < 0,05$). Повышенная в 2,06 раза ($p < 0,05$) концентрация KIM-1 в моче отмечена только у пациентов с С3 а стадией ХБП. По данным ROC-анализа, AUC для содержания NGAL в моче больных с С2 стадией ХБП составляет 0,78 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,70–0,86; $p < 0,001$), специфичность 89,6 %, чувствительность 66,7 %. Аналогичные показатели для KIM-1 составляют 0,72 (95 % ДИ: 0,64–0,80; $p < 0,001$), специфичность 85,3 %, чувствительность 16,7 %. В группе больных с С2 стадией ХБП уровень NGAL мочи коррелировал с тяжестью АГ ($r = 0,8944$, $p < 0,001$)

и ее длительностью ($r = 0,8953$, $p < 0,001$). **Выводы.** NGAL мочи по сравнению с KIM-1 является более чувствительным биомаркером, который выявляет тубулоинтерстициальное повреждение у больных АГ без СД или заболевания почек на ранней С2 стадии ХБП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тубулоинтерстициальное повреждение почек, NGAL, KIM-1

Для цитирования: Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Бегун Д. Н., Царева В. А., Губанова Т. Г. Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи. Артериальная гипертензия. 2019;25 (4):407–415. doi:

Early identification of tubulointerstitial renal injury in hypertensive patients: a comparative evaluation of the urine biomarkers NGAL and KIM-1

O. B. Kuzmin, V. V. Zhezha, D. N. Begun,
V. A. Tsareva, T. G. Gubanova
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Oleg B. Kuzmin,
Orenburg State Medical University,
7 Park Avenue, Orenburg, Russia 460000.
Phone: 8(3532)77–49–66.
E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Received 6 June 2018;
accepted 15 July 2019.

Abstract

Objective. The aim of the study was a comparative assessment of urine NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) and KIM-1 (kidney injury molecule-1) as biomarkers of early detection of tubulointerstitial renal damage in patients with arterial hypertension (HTN) without concomitant diabetes mellitus and kidney disease. **Design and methods.** The study involved 52 patients of both sexes (17 man and 35 women, mean age $60,2 \pm 6,54$ years) hospitalized for aggravation of HTN 1–3 degrees, which were divided into 3 groups with glomerular filtration rate (GFR) > 90 ml/min/1,73 m² ($n = 21$), $60–90$ ml/min/1,73 m² ($n = 19$) and < 60 ml/min/1,73 m² ($n = 12$). In a separate group, patients with albuminuria in the range 10–29 mg/g urine creatinine were isolated. The comparison group consisted of 15 normotensive individuals (6 men and 9 women, mean age $49,8 \pm 9,68$ years) with no obvious signs of renal, cardiovascular or other diseases. All patients and controls underwent examination, and albumin, NGAL (“Human NGAL ELISA kit”) and KIM-1 (“Human KIM-1 Immunoassay ELISA”) levels were assessed in the first morning urine portion. **Results.** In the group of patients with GFR $67,7 \pm 4,92$ ml/min/1,73 m² (C2 stage of chronic kidney disease, CKD) and in the group of patients with GFR $55,8 \pm 4,44$ ml/min/1,73 m² (C3a CKD stage) urine NGAL level increased by 3,43 ($p < 0,05$) and 3,92 times ($p < 0,05$), respectively, as compared with the control group. The urine concentration of KIM-1 increased by 2,06 times ($p < 0,05$) was observed only in patients with C3a CKD stage. Based on the ROC analysis AUC for the urine NGAL level in patients with C2 CKD stage is 0,78 (95 % confidence interval, 95 %CI: 0,70–0,86; $p < 0,001$), specificity — 89,6 %, sensitivity — 66,7 %. Similar indicators for KIM-1 are 0,72 (95 % CI: 0,64–0,80; $p < 0,001$), specificity — 85,3 %, sensitivity — 16,7 %. In the group of patients with C2 CKD stage the urine level of NGAL correlated with the HTN severity ($r = 0,8944$, $p < 0,001$) and its

duration ($r = 0,8953$, $p < 0,001$). **Conclusions.** Urine NGAL as compared with KIM-1 is a more sensitive biomarker, which indicates tubulointerstitial injury in HTN patients without diabetes mellitus and kidney diseases in the early C2 stage of CKD.

Key words: hypertension, tubulointerstitial renal injury, NGAL, KIM-1

For citation: Kuzmin OB, Zhezha VV, Begun DN, Tsareva VA, Gubanova TG. Early identification of tubulointerstitial renal injury in hypertensive patients: a comparative evaluation of the urine biomarkers NGAL and KIM-1. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(4):

Введение

Присоединение хронической болезни почек (ХБП) у больных с артериальной гипертензией (АГ) значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает прогноз их жизни. В первую очередь это касается больных с СЗ а и более тяжелыми стадиями заболевания (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), у которых риск сердечно-сосудистой и общей смертности, несмотря на адекватную антигипертензивную терапию, возрастает в несколько раз по сравнению с лицами с сохраненной функцией почек [1, 2]. Сейчас становится очевидным, что легкое повреждение почек у гипертензивных больных с С2 стадией ХБП (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²), которая, по данным крупномасштабного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, выявляется у 34,8% лиц с АГ [3], также ассоциировано с существенным увеличением риска инфаркта миокарда, других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и ухудшением прогноза жизни пациентов [2, 4, 5]. В связи с этим в последнее время ведется поиск новых подходов к ранней диагностике повреждения почек у больных АГ, которые позволяли бы выявлять среди них лиц с начальной стадией формирования нефропатии и вносить коррективы в лекарственную терапию этой популяции пациентов.

Одним из таких подходов может быть использование для раннего выявления поражения почек у больных АГ липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (NGAL), молекулы повреждения почки-1 (KIM-1), других специфических биомаркеров повреждения проксимальных канальцев (ПК) и тубулоинтерстиция, которое характерно для ранних этапов развития гипертонической нефропатии [6, 7].

Цель исследования — сравнительная оценка NGAL и KIM-1 мочи как биомаркеров раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения у больных АГ, не имеющих сопутствующего сахарного диабета (СД) или заболевания почек.

Материалы и методы

Обследовано 52 пациента обоего пола (17 мужчин и 35 женщин), которые были госпитализированы в стационар по поводу обострения АГ 1–3-й степени (средний возраст $60,2 \pm 6,54$ года). Больные с заболеваниями почек, СД и ожирением с индексом массы тела (ИМТ) > 40 кг/м² исключались из исследования. Для более точной сравнительной оценки полученных результатов все пациенты были разделены по величине СКФ на 3 группы: 1-я — с сохраненной функцией почек (СКФ > 90 мл/мин/1,73 м²), 2-я — с легкой дисфункцией почек (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²), соответствующей С2 стадии ХБП, и 3-я — с нарушенной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). В отдельную группу больных были выделены пациенты с альбинурией в диапазоне 10–29 мг/г креатинина мочи. Группу сравнения составили 15 практически здоровых лиц (6 мужчин и 9 женщин) с отсутствием повышения артериального давления в анамнезе и без явных признаков почечных, сердечно-сосудистых и других заболеваний, по данным стандартных методов обследования (средний возраст $49,8 \pm 9,68$ года).

Всем пациентам проведено комплексное обследование с измерением значения «офисного» АД после поступления в стационар и определением в первой утренней порции мочи креатинина, альбуминов и биомаркеров NGAL и KIM-1. Концентрацию креатинина в моче, сыворотке крови и содержание альбуминов в моче определяли с помощью наборов реактивов на автоматическом анализаторе BioSystems A25 (фирма «BioSystems», Испания). Величину СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI [1]. Количественное определение в моче биомаркеров NGAL и KIM-1 проведено с использованием наборов «Human NGAL ELISA kit» (фирма «Hycult biotech», Нидерланды) и «Human KIM-1 Immunoassay ELISA» (фирма R&D Systems, США) соответственно с помощью автоматического прибора Watcher Bio-RAD PW40 и иммуноферментного анализатора Microplate reader Bio-RAD 680 (фирма Bio-RAD Laboratories Inc., США). Образцы мочи предварительно центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 минут и хранили при температуре -24 °C до момента исследования. Полученные дан-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Общая группа пациентов n = 52	Пациенты, разделенные по величине СКФ, мл/мин/1,73 м ²			Пациенты с альбуминурией < 10 мг/г креатинина n = 12
		> 90 n = 19	60–90 n = 21	< 60 n = 12	
Средний возраст, годы	60,2 ± 6,54	61,0 ± 6,97	59,5 ± 6,38	60,5 ± 6,79	59,5 ± 7,23
Пол (муж/жен), количество	17/35	5/14	7/14	5/7	4/8
ИМТ, кг/м ²	31,0 ± 5,18	29,3 ± 4,51	31,9 ± 5,77	31,6 ± 4,76	34,1 ± 5,38
Длительность АГ, годы	12,0 ± 8,54	14,3 ± 9,43	12,3 ± 8,59	8,08 ± 5,68	12,1 ± 9,72
Степень АГ (1/2/3), количество	8/39/5	6/13/0	2/18/1	0/8/4	1/9/2
САД, мм рт. ст.	175,9 ± 10,9	177,9 ± 9,82	174,3 ± 11,9	175,4 ± 11,3	172,7 ± 8,65
ДАД, мм рт. ст.	106,1 ± 7,54	106,8 ± 6,23	105,6 ± 5,36	105,7 ± 7,14	107,2 ± 5,34
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	89,4 ± 22,3	74,8 ± 9,30	91,8 ± 23,3	108,6 ± 19,8	94,5 ± 26,5
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,1 ± 17,2	95,2 ± 8,03	67,9 ± 5,34	55,8 ± 4,44	68,2 ± 12,9
Альбуминурия мг/г креатинина мочи	6,88 (4,60–14,0)	5,90 (3,94–8,85)	6,58 (3,90–14,0)	7,13 (4,85–15,1)	23,4 (18,0–36,4)
NGAL мочи, нг/мл	4,35 (2,08–7,20)	2,56 (1,33–3,86)	4,35 (2,00–7,20)	4,98 (2,83–10,5)	4,23 (2,04–5,42)
KIM-1 мочи, нг/мл	1,71 (0,52–3,01)	0,92 (0,23–2,85)	1,71 (0,40–3,25)	2,08 (1,64–2,95)	2,12 (1,41–2,78)

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; KIM-1 — молекула повреждения почки-1.

ные показали, что концентрация NGAL и KIM-1, выявляемая в моче здоровых испытуемых и больных АГ, находится в пределах референтных значений, указанных для соответствующих биомаркеров. Общая характеристика групп обследованных больных представлена в таблице 1.

Статистический анализ данных проведен с помощью программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, США) и SPSS v. 17.0. Нормальность распределения признаков оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка для малых выборок. Показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm SD$ (M — средняя, SD — стандартное квадратическое отклонение). Поскольку характер распределения большинства описываемых признаков отличался от нормального, значения таких количественных переменных представлены в формате медианы и квартилей в виде Me (Q25–Q75). Для оценки значимости различий между независимыми группами признаков использовался

тест Манна–Уитни. Оценка взаимосвязи между признаками определялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Для характеристики диагностической ценности NGAL и KIM-1 мочи проведен ROC-анализ. С этой целью рассчитывали AUC (площадь под ROC-кривой) с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ) и определяли чувствительность и специфичность каждого биомаркера. При проверке гипотез критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ способности NGAL и KIM-1 мочи выявлять повреждение ПК и интерстициальной ткани проведен в 3 группах пациентов с АГ, включая лиц с сохраненной почечной функцией ($95,2 \pm 8,03$ мл/мин/1,73 м²), легкой дисфункцией почек (СКФ $67,7 \pm 4,92$ мл/мин/1,73 м²) и нарушенной функцией почек (СКФ $55,8 \pm$

4,44 мл/мин/1,73 м²), соответствующей С3 а стадии ХБП. Предварительная оценка функции почек в общей группе больных АГ показала также, что у многих из них выявляется повышенный по сравнению с контролем уровень альбуминурии, превышающий 10 мг/г креатинина мочи. В связи с этим дополнительно была выделена группа пациентов с альбуминурией в диапазоне 10–29 мг/г креатинина мочи, который соответствует верхним значениям альбуминурии А1 и является маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности [8, 9] (табл. 1).

В таблице 2 представлены данные, полученные при оценке величины альбуминурии и содержания NGAL и KIM-1 в моче исследованных групп пациентов с АГ. Содержание обоих биомаркеров в моче больных с сохраненной функцией почек существенно не изменилось по сравнению с их контрольным уровнем, что указывает на отсутствие достаточно выраженного тубулоинтерстициального повреждения почек в этой группе пациентов. Результаты, полученные при анализе содержания NGAL и KIM-1 в моче больных с легкой дисфункцией почек и пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², оказались неоднозначными. В моче пациентов с С2 и С3 а стадиями ХБП отмечен нарастающий прирост концентрации NGAL соответственно в 3,43 раза ($p < 0,05$) и 3,92 раза ($p < 0,05$), в то время как содержание KIM-1 в моче больных с легкой дисфункцией почек

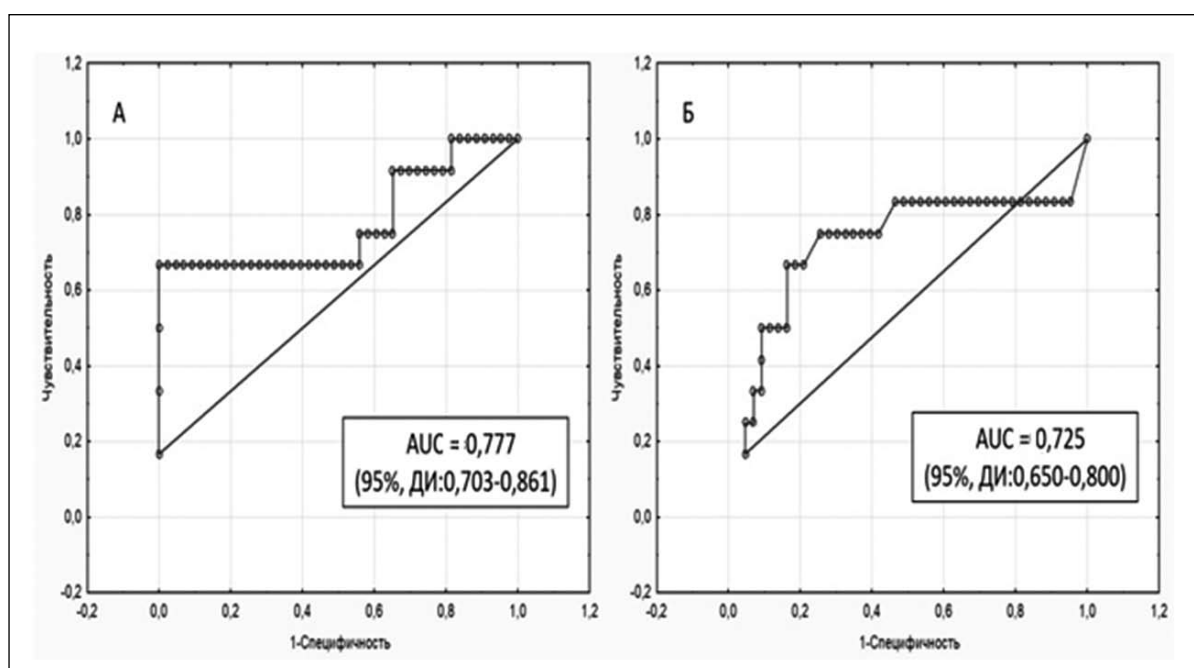
значимо не изменилось, хотя и имело тенденцию к увеличению, а в группе пациентов с С3 а стадией ХБП возросло в 2,06 раза ($p < 0,05$).

Для выяснения диагностической ценности биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у больных АГ с С2 стадией ХБП дополнительно был проведен ROC-анализ (рис.). AUC для содержания NGAL в моче этой группы пациентов составила 0,78 (95 % ДИ: 0,70–0,86; $p < 0,001$), специфичность 89,6 %, чувствительность 66,7 %. Аналогичные показатели для KIM-1–0,72 (95 % ДИ: 0,64–0,80; $p < 0,001$), специфичность 85,3 %, чувствительность 16,7 %.

Данные, полученные в выделенной группе больных АГ с повышенным уровнем альбуминурии А1, косвенно подтверждают более высокую по сравнению с KIM-1 способность NGAL мочи выявлять повреждение почечного тубулоинтерстиция на ранних этапах формирования гипертонической нефропатии. В этой группе пациентов с уровнем альбуминурии $26,8 \pm 17,4$ мг/г креатинина и величиной СКФ $68,2 \pm 12,9$ мл/мин/1,73 м², соответствующей С2 стадии ХБП, прирост концентрации NGAL в моче составил 3,33 раза ($p < 0,05$), в то время как содержание KIM-1 в моче этих же больных возросло только в 2,10 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Расчет коэффициента корреляции Пирсона выявил связь NGAL и KIM-1 мочи с показателями, характеризующими тяжесть (степень) АГ, ее

Рисунок. Диагностическая ценность определения NGAL (А) и KIM-1 (Б) в моче для выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у больных артериальной гипертензией с С2 стадией хронической болезни почек



Примечание: AUC — площадь под ROC-кривой; ДИ — доверительный интервал.

**ВЕЛИЧИНА АЛЬБУМИНУРИИ И СОДЕРЖАНИЕ БИОМАРКЕРОВ NGAL И KIM-1 В МОЧЕ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатель	Группа контроля n = 15	Пациенты, разделенные по величине СКФ, мл/мин/1,73 м ²			Пациенты с альбуминурией > 10 мг/г креатинина n = 12
		> 90 n = 19	60–90 n = 21	< 60 n = 12	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	111,3 ± 7,36	95,2 ± 8,03*	67,9 ± 5,34*	55,8 ± 4,44*	68,2 ± 12,9*
Альбуминурия, мг/г креатинина мочи	2,27 (1,75–3,12)	5,90 (3,94–8,85)*	6,58 (3,90–14,0)*	7,13 (4,85–15,1)*	23,4 (18,0–36,4)*
NGAL мочи, нг/м	1,27 (1,12–2,40)	2,56 (1,33–3,86)	4,35 (2,00–7,20)*	4,98 (2,83–10,5)*	4,23 (2,04–5,42)*
KIM-1 мочи, нг/мл	1,01 (0,64–1,64)	0,92 (0,23–2,85)	1,71 (0,40–3,25)	2,08 (1,64–2,95)*	2,12 (1,41–2,78)*

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации; NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM-1 — молекула повреждения почки-1; * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

длительность и функциональное состояние почек. В общей группе гипертензивных пациентов с нарушенной функцией почек подтверждено наличие связи обоих биомаркеров с уровнем креатинина сыворотки крови и величиной СКФ. Значения r для NGAL составили при этом соответственно 0,3657 ($p = 0,036$) и $-0,4694$ ($p = 0,006$), а аналогичные показатели для KIM-1 — 0,3385 ($p = 0,045$) и $-0,4825$ ($p = 0,004$). В группе больных АГ с С2 стадией ХБП уровень NGAL мочи тесно коррелировал с тяжестью АГ ($r = 0,8944$, $p < 0,001$) и ее длительностью ($r = 0,8953$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Лабораторные тесты с определением в моче биомаркеров NGAL и KIM-1 используются для улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных с острым повреждением почек различного происхождения, особенно у пациентов с отсутствием изменения содержания креатинина в сыворотке крови. Предполагается, что при остром повреждении почек гиперэкспрессия генов и быстрое многократное увеличение синтеза этих белков клетками ПК отражает внутриклеточные процессы, которые включаются в механизм, защищающий канальцевые клетки от острого повреждения почечной ткани [10–12]. Гены обоих биомаркеров экспрессируются в клетках ПК и при длительно нарастающем повреждении почек, характерном для прогрессирующей ХБП. В этих условиях избыточная продукция NGAL и KIM-1 канальцевыми клетками имеет неблагоприятные последствия, способствуя активации некоторых внутриклеточных механизмов, участвующих

в воспалительном и фибротическом повреждении ПК и тубулоинтерстициальной ткани [13–15].

Диагностическая и прогностическая ценность NGAL мочи достаточно хорошо изучена у больных ХБП с диабетической нефропатией и заболеваниями почек, включая лиц с вторичной АГ. Повышенный исходный уровень этого биомаркера в моче пациентов с С3 и более тяжелыми стадиями ХБП рекомендуется использовать как дополнительный прогностический критерий, который ассоциирован с ускоренным прогрессированием ХБП и повышенным риском развития инфаркта миокарда и других клинических проявлений ишемической болезни сердца [16, 17]. Клиническая ценность KIM-1 мочи достаточно полно исследована только в популяции больных сердечной недостаточностью с начальными стадиями ХБП, в которой повышенный уровень биомаркера в моче позволяет дифференцировать лиц с тубулоинтерстициальным повреждением почек, имеющем неблагоприятное прогностическое значение в этой категории пациентов [17].

В нашей работе сравнивалась способность биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи выявлять тубулоинтерстициальное повреждение почек на ранних стадиях гипертонической нефропатии, не связанной с сопутствующим СД или почечными заболеваниями. У большинства таких лиц, отличающихся от больных с диабетической нефропатией или первичными заболеваниями почек более легким течением почечной патологии, выявляется, как правило, С2 и значительно реже — С3 а стадия ХБП [3].

Результаты исследования показывают, что уровни NGAL и KIM-1 мочи в группе больных

АГ с сохраненной функцией почек (СКФ $95,2 \pm 8,03$ мл/мин/1,73 м²) не отличаются от аналогичных показателей лиц контрольной группы. Отсутствие существенных сдвигов содержания этих биомаркеров в моче прямо указывает на отсутствие достаточно выраженного повреждения ПК и тубулоинтерстиция почек в этой категории пациентов. Ранее похожие результаты были получены при изучении диагностической ценности NGAL и KIM-1 мочи в аналогичной по составу группе больных АГ с СКФ $90,2 \pm 15,4$ мл/мин/1,73 м², разделенных на подгруппы по степени тяжести АГ [18], и у недиабетических больных АГ с сохраненной функцией почек [7].

Выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у гипертензивных больных на ранней С2 стадии ХБП может быть дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором, который не только ухудшает прогноз течения ХБП, но и указывает на возможное повышение риска инфаркта миокарда и других неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, характерных для легкой дисфункции почек [2, 4, 5]. Исходя из этого, мы сравнили диагностические возможности NGAL и KIM-1 в этой категории пациентов. При оценке изменения уровней этих биомаркеров в моче установлено, что содержание NGAL в группе лиц с С2 стадией ХБП возрастает по сравнению с контролем в 3,43 ($p < 0,05$), в то время как концентрация KIM-1 не изменяется, хотя и имеет тенденцию к увеличению (табл. 2). Проведенный ROC-анализ подтвердил, что NGAL обладает по сравнению с KIM-1 значительно более высокой диагностической ценностью для выявления тубулоинтерстициального повреждения почек у больных АГ с С2 стадией ХБП, превосходя KIM-1 как по величине AUC, так и особенно — по степени чувствительности, отражающей прогностическую ценность положительных результатов лабораторного исследования (66,7% против 16,7%). В этой же группе пациентов отмечена тесная корреляция концентрации NGAL в моче с тяжестью АГ и ее длительностью, что косвенно свидетельствует о ведущей роли повышения АД в формировании тубулоинтерстициального повреждения у больных АГ без сопутствующего СД или заболевания почек.

Следует отметить, что результаты, полученные ранее при анализе содержания KIM-1 в моче больных с С2 стадией ХБП разного происхождения, неоднозначны и в значительной степени зависят от состава пациентов, включенных в исследование. У гипертензивных больных с первичными заболеваниями почек, которые характеризуются более выраженным воспалительным и фибротическим повреждением ПК и тубулоинтерстиция, выявляется значительный прирост концентрации KIM-1 в мо-

че [7]. Похожие данные получены и в популяции больных сердечной недостаточностью с С2 стадией ХБП, у которых увеличение содержания этого биомаркера в моче рекомендуется использовать в качестве дополнительного критерия для оценки неблагоприятного течения заболевания [19, 20]. Вполне возможно, что отсутствие в нашем исследовании значимого прироста KIM-1 в моче больных АГ с С2 стадией ХБП связано скорее всего с более низкой по сравнению с NGAL чувствительностью этого биомаркера. Данные, подтверждающие способность NGAL мочи выявлять более раннее, чем KIM-1, повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек, получены недавно в экспериментальных условиях на SHR-крысах с моделью солечувствительной АГ [21] и животных с повреждением почек, вызванным длительным избыточным потреблением хлорида натрия [22].

Таким образом, имеются основания полагать, что NGAL, в отличие от более инертного KIM-1 мочи, является биомаркером, который способен выявлять повреждение тубулоинтерстициальной ткани у больных АГ без сопутствующего СД или заболевания почек на ранней С2 стадии ХБП.

Выводы

1. NGAL мочи является чувствительным биомаркером, который идентифицирует тубулоинтерстициальное повреждение у больных АГ без СД и заболевания почек на ранней С2 стадии ХБП.

2. KIM-1 мочи представляет собой более инертный биомаркер, который выявляет тубулоинтерстициальное повреждение у пациентов с АГ без СД и заболевания почек при более выраженной дисфункции почек, соответствующей С3 а стадии ХБП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):4–27 [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villeval'de SV et al. National guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy of cardio-renoprotection. Clinical Pharmacology and Therapy. 2014; 23(3):4–27. In Russian].
2. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M et al. Coronary artery calcification and risk cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. JAMA Cardiol. 2017;2(6):635–643. doi:10.1001/jamacardio.2017.0363
3. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. В. и др. [Распростра-](#)

ненность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. [Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, Chasova 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):19–24. In Russian].

4. Кузьмин О. Б., Жежа В. В., Белянин В. В., Бучнева Н. В. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):519–527. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527 [Kuz'min OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV. Early kidney damage in patients with arterial hypertension: prognostic value and approaches to nephroprotective therapy. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(5):519–527. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527 In Russian].

5. Zhang JH, Xu Y, Chen X. The predictive value of mild renal insufficiency on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2013;52(12):1033–1036.

6. Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? Артериальная гипертензия. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550 [Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550 In Russian].

7. Жежа В. В., Кузьмин О. Б., Либис Р. А., Горбунова Н. П. Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией. Нефрология. 2017;21(5):53–58. doi:10.24884/1561-6274-5-53-55 [Zhezha VV, Kuz'min OB, Libis RA, Gorbunova NP. Applying of urine biomarkers NGAL and KIM-1 for early detection of renal proximal tubular damage in patients with arterial hypertension. *Nefrologia = Nephrology*. 2017;21(5):53–58. doi:10.24884/1561-6274-5-53-55 In Russian].

8. Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens*. 2016;34(3):506–512. doi:10.1097/HJH.0000000000000809

9. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Cheong E, Hyun YY, Lee KB et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident of hypertension and cardiovascular mortality. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9): e003245. doi:10.1161/JAHA.116.003245

10. Zang XJ, An SX, Feng Z, Xia YP, Song Y, Yu Q. In vivo mechanism study of NGAL in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):8740–8748. doi:10.4238/2014.October.27.15

11. Yang L, Craig R, Brooks CR, Xiao S, Sabbiseti V, Yeung MX et al. KIM-1 mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest*. 2015;125(4):1620–1636. doi:10.1172/JCI75417

12. Konno T, Nakano R, Mamiyama R, Tsuchiya H, Kitanaka T, Namba S et al. Expression and function of interleukin-18-induced neutrophil gelatinase associated lipocalin in renal tubular cells. *Plos One*. 2016;11(11): e0166707. doi:10.1371/journal.pone.0166707

13. Vian A, Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease in mice and humans. *J Clin Invest*. 2010;120(11):4065–4076. doi:10.1172/JCI42004

14. Humphreus BD, Xu F, Sabbiseti V, Grgic I, Movahedi NS, Wang N et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1

expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2015;125(4):1620–1636. doi:10.1172/JCI45361

15. Tian L, Shao X, Xie Y, Wang Q, Che X, Zhang M et al. Kidney injury molecule-1 is elevated in nephropathy and mediates macrophage activation via Mapk signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(2):769–783. doi:10.1159/000458737

16. Patel ML, Sachan R, Verma A, Kamal L, Gupta AA. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2016;26(2):125–130. doi:10.4103/0971-4065.157799

17. Кузьмин О. Б., 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. [Kuz'min OB, Zhezha VV, Belyanin 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].

18. Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю. и др. 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 [Mironova SA, Yudina YS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasil'eva EY et al. Biomarkers of kidney injury: conventional versus novel. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(2):223–236. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236 In Russian].

19. Jungbauer CG, Birner C, Jung B, Buchner S, Lubnow M, von Bary C et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(10):1104–1110. doi:10.1093/eurjhf/hfr102

20. Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Oparisch C et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2705–2712. doi:10.1093/eurheartj/ehr190

21. 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

22. Washino S, Hosohata K, Jin D, Takai S, Miyagawa I. Early urinary biomarkers of renal tubular damage by a high salt intake independent of blood pressure in a normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(3):261–268. doi:10.1111/1440-1681.12871

Информация об авторах

Кузьмин Олег Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, e-mail kuzmin.orgma@mail.ru;

Жежа Владислав Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Бегун Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации здравоохранения ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Царева Венера Анваровна — заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Губанова Тамара Геннадьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара клиники ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Author information

Oleg B. Kuzmin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, e-mail kuzmin.orgma@mail.ru;

Vladislav V. Zhezha, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Orenburg State Medical University, e-mail: zhezha56@mail.ru;

Dmitry N. Begun, MD, PhD, Associate Professor, Department of Health Care System, Orenburg State Medical University;

Venera A. Tsareva, MD, Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Orenburg State Medical University;

Tamara G. Gubanova, MD, PhD, Head, Daytime In-patient Department, Hospital of the Orenburg State Medical University.