

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.47>

Оценка пептидов мочи и сыворотки крови при пролиферативных и непролиферативных формах первичного хронического гломерулонефрита

Л.И. Бондарева, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 47-54.

Assessment of urine and blood serum peptides in proliferative and non-proliferative forms of primary chronic glomerulonephritis

L.I. Bondareva, L.R. Vykhrystenka

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):47-54.

Резюме.

Цель исследования – определение протеинов сыворотки крови и мочи у пациентов с пролиферативными и непролиферативными формами первичного хронического гломерулонефрита (ХГН) и выявление их взаимосвязи с показателями функции почек.

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент 19-62 лет с первичным ХГН, 1-я группа – пациенты (n=29) с пролиферативными формами ХГН, 2-я (n=12) – с нефролиферативными. Оценивали общеклинические показатели, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), содержание иммуноглобулинов (Ig) А, G, М, уровни трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β), интерлейкина (ИЛ) – 10 в сыворотке крови, трансферрина, альфа-1-микроглобулина (α-1-МГ) и бета-2-микроглобулина (β-2-МГ) в моче.

Результаты. Выявлены межгрупповые различия по содержанию общего белка сыворотки крови, холестерина, суточной протеинурии, IgA и IgG. У пациентов 1-й группы отмечена прямая взаимосвязь уровня α-1-МГ в моче с уровнем суточной протеинурии и креатинина сыворотки крови, обратная – с уровнем рСКФ. Во 2-й группе уровень β-2-МГ мочи был ассоциирован с креатининемией и обратно коррелировал со снижением рСКФ. По мере нарастания гематурии при пролиферативных ХГН повышался уровень ИЛ-10, при непролиферативных формах – уровни α-1-МГ, β-2-МГ и трансферрина мочи, тогда как уровень ТФР-β сыворотки крови снижался.

Заключение. В качестве потенциальных биомаркеров, определяющих различия между пролиферативными и непролиферативными формами первичного ХГН, могут рассматриваться уровни α-1-МГ, β-2-МГ и трансферрин мочи, ИЛ-10 и ТФР-β сыворотки крови.

Ключевые слова: хронический первичный гломерулонефрит, расчетная скорость клубочковой фильтрации, IgA, IgG, IgM, трансформирующий фактор роста бета, интерлейкин-10, трансферрин, альфа-1-микроглобулин, бета-2-микроглобулин.

Abstract.

Objectives. To determine serum and urine proteins in patients with proliferative and non-proliferative forms of primary chronic glomerulonephritis (CGN); to identify their relationship with indicators of renal function.

Material and methods. The study included 41 patients aged 19-62 years with primary CGN, group 1 - patients (n=29) with proliferative forms of CGN, group 2 (n=12) with nephroliferative forms. General clinical parameters were assessed as well as the estimated glomerular filtration rate (eGFR), the content of immunoglobulins (Ig) A, G, M, levels of transforming growth factor beta (TFR-β), interleukin (IL) – 10 in blood serum, transferrin, alpha-1-microglobulin (α-1-MG) and beta-2-microglobulin (β-2-MG) in urine.

Results. Intergroup differences in the content of total serum protein, cholesterol, daily proteinuria, IgA and IgG were revealed. In patients of group 1, there was a direct correlation between the level of α -1-MG in urine and the level of daily proteinuria and serum creatinine, the reverse – with the level of eGFR. In group 2, the level of β -2 MG of urine was associated with creatinemia and inversely correlated with a decrease in eGFR. As hematuria increased in proliferative CGN, the level of IL-10 increased, in non-proliferative forms the levels of α -1-MG, β -2-MG and urine transferrin increased, while the level of TFR- β blood serum decreased.

Conclusions. The levels of α -1-MG, β -2-MG and transferrin of urine, IL-10 and TFR- β of blood serum can be considered as potential biomarkers determining the differences between proliferative and non-proliferative forms of primary CGN.

Keywords: chronic primary glomerulonephritis, estimated glomerular filtration rate, IgA, IgG, IgM, transforming growth factor beta, interleukin-10, transferrin, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin.

Введение

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является причиной развития хронической болезни почек (ХБП). С целью определения терапевтической тактики ведения пациента с ХГН и прогноза заболевания выполняется нефробиопсия. Биопсия почки сохраняет позицию «золотого стандарта» выявления диагностических и прогностических гистологических особенностей гломерулярной патологии, однако, являясь инвазивной процедурой, может сопровождаться рядом осложнений. Кроме того, нефробиопсию нельзя часто повторять, и она не предоставляет информацию о патогенезе ХГН на клеточном, молекулярном уровне, или на уровне сигнальных путей [1]. Ключевым направлением биомедицинских исследований в настоящее время является разработка и модернизация неинвазивных биомаркеров заболеваний почек с дальнейшим их клиническим внедрением. Общепринятыми биомаркерами заболевания почек являются изменение креатинина сыворотки крови и уровня альбумина мочи, или отношения альбумин/креатинин мочи. Эти диагностические показатели имеют ограничения на ранних стадиях нарушения функции почек – так называемая «слепая зона», что определяет необходимость дальнейшего поиска качественных и специфических биомаркеров. Успехи в протеомных исследованиях привели к открытию все большего количества потенциальных биомаркеров и идентификации биомаркеров-кандидатов для клинического применения в контексте лечения заболеваний почек [2]. В качестве «жидкостной биопсии» предлагается протеомный анализ мочи [3], хотя другие исследователи расходятся во мнениях относительно ценности протеомики мочи по сравнению с биопсией почки [4]. Прогнозируется, что дальнейшие исследования протеома мочи

будут способствовать верификации конкретного заболевания почек у пациентов со схожими проявлениями, позволят прогнозировать реакцию на лекарственную терапию [3, 4].

Цель исследования – определение протеинов сыворотки крови и мочи у пациентов с пролиферативными и непролиферативными формами первичного ХГН и выявление их взаимосвязи с показателями функции почек.

Материал и методы

В исследование включен 41 пациент нефрологического отделения Витебской областной клинической больницы с диагнозом первичного ХГН, морфологическая форма которого детализирована при помощи диагностической нефробиопсии. Из исследования исключены пациенты с вторичным ХГН, хроническими заболеваниями печени, системной красной волчанкой, другими аутоиммунными заболеваниями. Все пациенты получали стандартную фармакотерапию в соответствии с республиканским протоколом обследования и лечения пациентов с нефрологическими заболеваниями [5].

Дизайн исследования – открытое сравнительное исследование в реальной клинической практике.

Средний возраст исследуемой когорты пациентов составил $37,24 \pm 11,21$ года, женщин было 15 (36,6 %), мужчин – 26 (63,41%).

На момент диагностики поражения почек регистрировали следующие клинические и лабораторные показатели: креатинин сыворотки (Pcr) с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPi, стадию хронической болезни почек (ХБП), максимальные значения систолического и диастолического артериального давления (АД), уровень

протеинурии в общем анализе мочи, суточную потерю белка (СПБ), общий белок и холестерин сыворотки крови, изменения осадка мочи при микроскопии, показатели клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин), содержание иммуноглобулинов (Ig). Уровни трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), интерлейкина (ИЛ)-10 в сыворотке крови, содержание трансферрина, альфа-1-микроглобулина (α -1-МГ) и бета-2-микроглобулина (β -2-МГ) в моче определяли иммуноферментным анализом на универсальном фотометре Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь). Пороговое значение для определения ИЛ-10 в сыворотке крови составляло 7,813-500 pg/ml; референсные значения для ТФР- β сыворотки крови – 31,25-2000 pg/ml; для показателей β -2-МГ в моче – 1,563-100 нг/мл, для α -1-МГ – 0,156-10 нг/мл; для трансферрина – 0,313-20 нг/мл.

Статистические исследования. Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом ($Me (25\%;75\%)$) в зависимости от распределения признака или среднее и 95% ДИ. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи парного t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона, U-теста Манна–Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение

Согласно морфологической классификации все пациенты с ХГН были разделены на две группы: 1-я – пролиферативные (воспалительные) формы ($n=29$) и 2-я – нефропролиферативные формы ($n=12$). Пролиферативные формы ХГН представлены IgA-нефропатией (23/29; 79,3%), мезангио-пролиферативным (5/29; 17,2%) и мембрано-пролиферативным (1/29; 3,5%) гломерулонефритом; непролиферативные – мембранозной нефропатией (3/12; 25%), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (9/12; 75%).

Общая характеристика групп пациентов с первичным ХГН.

Выявлены межгрупповые различия по содержанию белка сыворотки крови, холестерину,

суточной протеинурии (табл. 1). В 1-й группе пролиферативных форм ХГН отмечался более высокий уровень общего белка сыворотки крови – $73,27 \pm 5,1$ г/л против $65,9 \pm 12$ г/л во 2-й группе ($p=0,008$). Суточная протеинурия во 2-й группе непролиферативных форм ХГН составила $1,5 \pm 1,3$ г/л в сравнении с 1-й группой – $0,78 \pm 0,8$ г/л ($p=0,04$). Уровень холестерина также был выше во 2-й группе – $7,03 \pm 2,9$ ммоль/л, тогда как в 1-й группе он составил $5,43 \pm 1,3$ ммоль/л ($p=0,02$).

Анализ иммунологических показателей сыворотки крови и белков мочи

Содержание IgA и IgG в сыворотке крови пациентов 1-й группы было существенно выше в сравнении со 2-й группой ($p=0,04$, табл. 2).

Уровень α -1-МГ в моче был выше референсного значения только у 2-х пациентов (6,9%) с IgA-нефропатией в 1-й группе – его медиана составила 4,9 нг/мл, тогда как во 2-й группе была выше нормальных значений – 12,74 нг/мл, при этом статистические межгрупповые различия не выявлены ($p=0,14$). Уровень β -2-МГ в моче был в пределах нормальных значений в обеих группах, но во 2-й группе выше – $19,21 \pm 6,6$ нг/мл против $7,49 \pm 1,7$ нг/мл ($p=0,02$).

По уровню исследуемых противовоспалительных цитокинов – ТФР- β и ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов двух групп различий не выявлено.

Корреляции исследуемых лабораторных и иммунологических показателей у пациентов с ХГН

Взаимосвязи показателей пациентов с пролиферативными формами ХГН представлены в таблице 3.

Изменения уровня креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии имели достоверную прямую связь с α -1-МГ мочи ($r=0,75$; $p < 0,001$ и $r=0,56$; $p=0,003$ соответственно), умеренную обратную связь с уровнем pСКФ ($r=-0,47$; $p=0,018$).

Суточная протеинурия имела прямую умеренную связь с уровнем IgM сыворотки крови ($r=0,47$; $p=0,018$).

Между уровнем гематурии и сывороточным ИЛ-10 ($r=0,59$; $p=0,01$) выявлена умеренная связь.

Ассоциаций между исследуемыми иммунологическими показателями крови – IgA, IgG, ТФР- β с белками мочи, Pcr, гематурией не обнаружено.

При непролиферативных формах ХГН выявлены следующие взаимосвязи исследуемых

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническим гломерулонефритом (n=41)

Показатель, единицы измерения	1-я группа, пролиферативные формы ХГН (n=29) Me[25%;75%]	2-я группа, непролиферативные формы ХГН (n=12) Me[25%;75%]	p
Креатинин, ммоль/л	0,12 (0,089; 0,125)	0,099 (0,07;0,103)	0,25
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	107,61(75,45; 126,1)	101,10 (72,76;129,45)	0,74
Стадия ХБП, n (%):			
1 (≥90 мл/мин/1,73 м ²)	18 (62,07%)	8 (66,70%)	
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²)	6 (20,69%)	2 (16,70%)	
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²)	5 (17,24%)	2 (16,70%)	
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²)	-	-	
5 (<15 мл/мин/1,73 м ²)	-	-	
Гематурия, п/зр	15,55 (3,0;20,0)	14,25 (1,5;11,5)	0,86
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	0,78 (0,188;0,908)	1,50 (0,62;2,31)	0,04
Холестерин, ммоль/л	5,43 (4,91;5,92)	7,03 (4,96;9,1)	0,02
Общий белок сыворотки, г/л	73,24 (71,00;76,00)	65,90 (58,29;73,54)	0,008
Гемоглобин, г/л	145,42(134,5;159,5)	143,58 (133,69;153,47)	0,78
Анемия (гемоглобин <120 г/л), n (%)	3 (10,34%)	1 (8,30%)	0,84
Систолическое АД, мм рт. ст.	132,9 (120,0;140,0)	131,25 (112,87;149,63)	0,80
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,2 (80,0;100,0)	84,58 (70,0; 100)	0,67
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (48,27%)	5 (41,60%)	0,70

Примечание: p – различия между 1-2-й группами; n – число пациентов.

Таблица 2 – Иммунологические показатели сыворотки крови и белков мочи пациентов с хроническим гломерулонефритом (n=41)

Показатель, единицы измерения	1-я группа, пролиферативные формы ХГН (n=29) Me[25%;75%]	2-я группа, непролиферативные формы ХГН (n=12) Me[25%;75%]	p
IgA сыворотки	3,18 (2,45;3,45)	1,89 (1,15;2,627)	0,04
IgG сыворотки	10,33 (9,47;11,2)	7,30 (5,30;9,30)	0,04
IgM сыворотки	1,14 (0,77;1,28)	1,40 (1,07;1,68)	0,37
ТФР-β сыворотки, pg/ml	925 (804,39;1112,270)	900,07 (649,99;1150,15)	0,82
ИЛ-10 сыворотки, pg/ml	152,14 (29,36;228,21)	231,95 (29,52;247,02)	0,62
Трансферрин мочи, ng/ml	4,31 (3,67;5,140)	12,52 (3,72;13,91)	0,12
α-1-МГ мочи, ng/ml	4,9 (2,88;5,05)	12,74 (3,88;14,73)	0,14
β-2-МГ мочи, ng/ml	7,49 (6,38;7,59)	19,21 (7,39;19,77)	0,02

Примечание: p – различия между 1-2-й группами.

показателей (табл. 4): прямая связь между Rсги содержанием IgA, IgM крови (r=0,71, p=0,049; r=0,69, p=0,039 соответственно) и β-2-МГ мочи (r=0,90, p=0,001), а также обратная между pСКФ и β-2-МГ мочи (r=-0,76, p=0,017).

Прослеживалась обратная заметная корреляция суточной потери белка с уровнем IgG сыворотки крови (r=-0,81, p=0,008).

Гематурия была ассоциирована с уровнем α-1-МГ, β-2-МГ мочи (r=0,96, p<0,001; r=0,89, p<0,001 соответственно) и трансферрином мочи

(r=0,95, p<0,001) – прямая связь, а между уровнем ТФР-β и гематурией выявлена обратная связь (r=-0,75, p=0,010).

Таким образом, наше исследование подтверждает клиническую значимость традиционных показателей – сывороточного креатинина, pСКФ и протеинурии для диагностики ХБП, которые, согласно рекомендациям KDIGO, являются также единственными подтвержденными прогностическими маркерами. Однако эти биомаркеры не являются ранними, поскольку повышаются отно-

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции между лабораторными показателями у пациентов с пролиферативными формами хронического гломерулонефрита (n=29)

Показатель	Rcr	pСКФ	СПБ	Гематурия
IgA сыворотки	0,27	-0,05	0,12	0,12
IgG сыворотки	0,28	-0,26	-0,18	0,13
IgM сыворотки	0,10	-0,22	0,47	0,02
Интерлекин-10 сыворотки	-0,11	-0,31	-0,07	0,59
ТФР-β-1 сыворотки	0,16	0,06	0,36	-0,16
α-1-МГ мочи	0,75	-0,47	0,56	0,27
β-2- МГ мочи	0,12	-0,18	-0,21	0,24
Трансферрин мочи	0,31	-0,23	0,33	0,36

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции между лабораторными показателями у пациентов с непролиферативными формами хронического гломерулонефрита (n=12)

Показатель	Rcr	pСКФ	СПБ	Гематурия
IgA сыворотки	0,71	-0,48	-0,14	-0,14
IgG сыворотки	0,13	-0,20	-0,81	0,06
IgM сыворотки	0,69	-0,42	-0,43	0,12
Интерлекин -10 сыворотки	-0,17	0,44	0,41	-0,14
ТФР-β-1 сыворотки	0,05	0,04	0,09	-0,73
α-1-МГ мочи	0,11	0,001	0,24	0,96
β-2-МГ мочи	0,90	-0,76	0,22	0,89
Трансферрин мочи	-0,06	0,09	0,25	0,95

сительно поздно при нарушении функции почек и лишь частично ее отражают. Протеинурия является не только при первичном поражении клубочков, но и при клубочковой гиперфильтрации, повреждении канальцев или тубулоинтерстициальном фиброзе. На концентрацию сывороточного креатинина оказывают влияние раса, пол, мышечная масса пациента, уровень гидратации, лекарственные средства и др. Как продемонстрировано в недавно проведенных исследованиях, поиск новых прогностических биомаркеров патологии почек особенно необходим при исходной pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², поскольку в этой группе пациентов pСКФ является менее надежным предиктором прогрессирования ХБП [6, 7, 8].

Нами установлено, что непролиферативные формы ХГН характеризовались гиперхолестеринемией, более высоким уровнем протеинурии и, соответственно, более низкими уровнями общего белка, IgG и IgA сыворотки крови в сравнении с пролиферативными формами. Уровень суточной протеинурии ассоциирован при пролиферативных формах ХГН с IgM, при нефропролиферативных – с IgG сыворотки крови.

Уровень β-2-МГ мочи в нашем исследовании находился в референсном диапазоне, однако

он был более высоким при непролиферативных формах ХГН, представленных преимущественно фокально-сегментарным гломерулонефритом (9/12; 75%), что демонстрирует потенциальную возможность использования этого показателя для дифференцировки непролиферативных и пролиферативных форм ХГН (p=0,02).

Повышение уровня Rcr, снижение показателя pСКФ по мере прогрессирования ХГН при непролиферативных формах заболевания было сопряжено с возрастанием уровня β-2-МГ в моче (r=0,9, p=0,001 и r=-0,76, p=0,017), тогда как при пролиферативных формах ХГН – с уровнем α-1-МГ мочи (r=0,75, p<0,001 и r=-0,47, p=0,018 соответственно). Как показано в исследовании Муркамилова И.Т. и соавт. [9], экскреция β-2-МГ с мочой может указывать на неблагоприятный прогноз течения заболевания и прогрессирование ХБП. В норме α-1-МГ фильтруется в клубочках, а затем реабсорбируется клетками проксимальных канальцев, поэтому α-1-МГ, обнаруженный в моче, является ранним биомаркером дисфункции проксимальных канальцев, которые активно вовлекаются в патологический процесс при воспалительных формах ХГН. Согласно литературным данным установлена взаимосвязь выделения α-1-МГ с мочой при ХБП с более высо-

кой смертностью [10, 11]. Полученные результаты подчеркивают важность определения β -2-МГ и α -1-МГ в моче при гломерулопатиях, но требуют изучения в исследованиях с участием большего числа пациентов.

В исследовании Ottiger С. И соавт. в качестве потенциального биомаркера первичного ХГН рассматривается уровень трансферрина в моче [12]. В нашем исследовании выявлена ассоциация гематурии с уровнем трансферрина мочи у пациентов с непролиферативными формами ХГН ($r=0,95$, $p=0,001$).

Представляет интерес исследование цитокинов сыворотки крови – ИЛ-10 и ТФР- β при гломерулопатиях. В почках ИЛ-10 секретируется главным образом мезангиальными и эндотелиальными клетками, участвует в регуляции и поддержании нормальной функции почек, уменьшая секрецию провоспалительных цитокинов, регулируя рост и дифференцировку В- и Т-клеток, НК-клеток, эндотелиальных и мезангиальных клеток. Показана его значимость в патогенезе прогрессирования хронической почечной недостаточности [13]. ТФР- β является основным фиброгенным фактором роста, участвующим в патогенезе гломерулярных заболеваний, формировании диабетического и гипертонического гломерулосклероза. Под воздействием TGF- β 1 в паренхиме почек увеличивается количество миофибробластов, синтезирующих ряд провоспалительных и профибротических цитокинов, под влиянием которых увеличивается приток моноцитов и лейкоцитов в область повреждения, обуславливая формирование хронического воспаления и фиброза [14]. Подтверждается повышение уровня TGF- β 1 в моче по мере прогрессирования ХБП [15]. ИЛ-10 и ТФР- β у пациентов с ХГН в нашем исследовании были ассоциированы с гематурией: ИЛ-10 имел прямую связь ($r=0,59$; $p=0,01$) с гематурией при пролиферативных формах ХГН, уровень ТФР- β продемонстрировал обратную взаимосвязь с гематурией при непролиферативных формах ХГН ($r=-0,73$, $p=0,010$). Батюшиным М.М. и соавт. установлено, что при гематурических формах ХГН повышение выраженности суммарной экспрессии ТФР- β , а также моноцитарного хемоаттрактного протеина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста-А в срезах нефробиоптатов ассоциируется с проявлениями почечного ремоделирования и сопровождается повышением вероятности быстрого снижения почечной функции [16].

Развитие фиброза почек является признаком прогрессирующего заболевания практически при всех формах ХБП. В последние годы открытие биомаркеров сместилось в сторону анализа множества пептидных фрагментов в образцах мочи и сыворотки крови – протеомных биомаркеров с помощью высокопроизводительных методов. Так, Catanese L. и соавт. удалось идентифицировать протеомный классификатор, содержащий 29 пептидов мочи, ассоциированных с фиброзом [17].

В недавнем исследовании Siwu J. и соавт. были разработаны протеомные классификаторы на основе исследований пептидов мочи в когорте из 1180 пациентов, с помощью которого идентифицированы 7 форм ХБП – мезаглопролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулонефрит, волчаночный нефрит, васкулит, IgA нефропатия, болезнь минимальных проявлений и диабетическая болезнь почек [18]. Представляет интерес исследование, сравнивающее пептиды сыворотки и мочи в сопоставленных образцах [19].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрированы различия между пролиферативными и непролиферативными формами ХГН по уровню общего белка, IgA и IgG сыворотки крови, холестерину, суточной протеинурии. Кроме того, полученные нами результаты предполагают потенциальную полезность определения пептидов мочи – β -2-МГ и α -1-МГ в качестве маркеров для дифференцировки пролиферативных и непролиферативных форм ХГН, установления ассоциаций показателей функции почек с уровнями трансферрина мочи, ИЛ-10 и ТФР- β сыворотки крови. Однако небольшое количество пациентов ограничивает обобщаемость полученных результатов, которые необходимо подтвердить в более крупных когортных исследованиях.

Очевидно, что новые почечные биомаркеры, характеризующие различные биологические пути повреждения клубочка почки, дисфункции и воспаления, можно будет использовать в качестве жидкостной биопсии для более точной характеристики морфологических форм ХГН, понимания патофизиологии заболевания, для раннего выявления заболевания и прогнозирования его прогрессирования, профилактики осложнений ХБП.

Литература

1. Urinary Peptidomic Biomarkers in Kidney Diseases / V. Sirolli [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Dec. Vol. 21, N 1. P. 96. doi: 10.3390/ijms21010096
2. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review / L. Catanese [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2023 May. Vol. 24, N 11. Art. 9156. doi: 10.3390/ijms24119156
3. Mischak, H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! / H. Mischak // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015 Apr. Vol. 30, N 4. P. 532–537. doi: 10.1093/ndt/gfv046
4. Glassock, R. J. Con: kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology / R. J. Glassock // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015 Apr. Vol. 30, N 4. P. 528–531. doi: 10.1093/ndt/gfv044
5. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с нефрологическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь : прил. № 2 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 22 сент. 2011 г., № 920 // Эталон [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2024.
6. Urine Biomarkers of Kidney Tubule Health, Injury, and Inflammation are Associated with Progression of CKD in Children / J. H. Greenberg [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021 Oct. Vol. 32, N 10. P. 2664–2677. doi: 10.1681/ASN.2021010094
7. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease / N. R. Robles [et al.] // *Med. Clin. (Barc.)* 2021 Oct. Vol. 157, N 8. P. 368–370. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.061
8. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review / L. Catanese [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2023 May. Vol. 24, N 11. Art. 9156. doi: 10.3390/ijms24119156
9. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек / И. Т. Муркамилов [и др.] // *Sci. Heritage.* 2021. № 59-2. С. 45–56. doi: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55
10. Soluble transferrin receptor in urine, a new biomarker for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis / S. E. Delanghe [et al.] // *Clin. Biochem.* 2013 May. Vol. 46, N 7/8. P. 591–597. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.017
11. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC / J. Gupta [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Dec. Vol. 7, N 12. P. 1938–1946. doi: 10.2215/CJN.03500412
12. Increased sensitivity in detecting renal impairments by quantitative measurement of marker protein excretion compared to detection of pathological particles in urine sediment analysis / C. Ottiger [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. Vol. 44, N 11. P. 1347–1354. doi: 10.1515/CCLM.2006.237
13. Role of IL-10 in the progression of kidney disease / I. Sinuani [et al.] // *World J. Transplant.* 2013 Dec. Vol. 3, N 4. P. 91–98. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.91
14. Xu, J. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition / J. Xu, S. Lamouille, R. Derynck // *Cell. Res.* 2009 Feb. Vol. 19, N 2. P. 156–172. doi: 10.1038/cr.2009.5
15. Tsakas, S. Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor-beta1 / S. Tsakas, D. S. Goumenos // *Am. J. Nephrol.* 2006. Vol. 26, N 2. P. 186–193. doi: 10.1159/000093178
16. Батюшин, М. М. Взаимосвязь суммарной экспрессии трансформирующего фактора роста β1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста-А в почечной ткани с клинико-морфологическими проявлениями при гломерулонефритах / М. М. Батюшин, А. В. Мухтарова, Е. А. Синельник // Южно-Рос. журн. терапевт. практики. 2022. Т. 3, № 4. С. 77–83. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-77-83
17. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease / L. Catanese [et al.] // *Proteomes.* 2021 Jul. Vol. 9, N 3. P. 32. doi: 10.3390/proteomes9030032
18. Noninvasive Diagnosis of Chronic Kidney Diseases Using Urinary Proteome Analysis / J. Siwy [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017 Dec. Vol. 32, N 12. P. 2079–2089. doi: 10.1093/ndt/gfw337
19. Comparison of Urine and Plasma Peptidome Indicates Selectivity in Renal Peptide Handling / P. Magalhães [et al.] // *Proteomics Clin. Appl.* 2018 Sep. Vol. 12, N 5. Art. e1700163. doi: 10.1002/prca.201700163

Поступила 09.07.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Sirolli V, Pieroni L, Di Liberato L, Urbani A, Bonomini M. Urinary Peptidomic Biomarkers in Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec;21(1):96. doi: 10.3390/ijms21010096
2. Catanese L, Siwy J, Mischak H, Wendt R, Beige J, Rupperecht H. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 May;24(11):9156. doi: 10.3390/ijms24119156
3. Mischak H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30(4):532-7. doi: 10.1093/ndt/gfv046
4. Glassock RJ. Con: kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30(4):528-31. doi: 10.1093/ndt/gfv044
5. Clinical protocol for diagnosis and treatment of patients (adult population) with nephrological diseases when providing medical care in outpatient and inpatient settings of district, regional and republican health care organizations of the Republic of Belarus: pril № 2 k prikazu M-va zdavookhraneniya Resp Belarus', 22 sent 2011 g, № 920. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Etalon [Internet]. Minsk, RB; 2024. (In Russ.)
6. Greenberg JH, Abraham AG, Xu Y, Schelling JR, Feldman HI, Sabbisetti VS, et al. Urine Biomarkers of Kidney Tubule Health, Injury, and Inflammation are Associated with

- Progression of CKD in Children. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Oct;32(10):2664-2677. doi: 10.1681/ASN.2021010094
7. Robles NR, Gomez JL, Pino GG, Valladares J, Gallego RH, Cerezo I. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease. *Med Clin (Barc)*. 2021 Oct;157(8):368-70. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.061
 8. Catanese L, Siwy J, Mischak H, Wendt R, Beige J, Rupprecht H. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 May;24(11):9156. doi: 10.3390/ijms24119156
 9. Murkamilov IT, Aytbaev KA, Murkamilova ZhA, Fomin VV, Yusupov FA. Beta-2-microglobulin as a biomarker for chronic kidney disease. *Sci Heritage*. 2021;(59-2):45-56. (In Russ.). doi:10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55
 10. Delanghe SE, Speckaert MM, Segers H, Desmet K, Walle JV, Van Laecke S, et al. Soluble transferrin receptor in urine, a new biomarker for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Biochem*. 2013 May;46(7-8):591-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.017
 11. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;7(12):1938-46. doi: 10.2215/CJN.03500412
 12. Ottiger C, Savoca R, Yurtsever H, Huber AR. Increased sensitivity in detecting renal impairments by quantitative measurement of marker protein excretion compared to detection of pathological particles in urine sediment analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(11):1347-54. doi: 10.1515/CCLM.2006.237
 13. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant*. 2013 Dec;3(4):91-8. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.91
 14. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009 Feb;19(2):156-72. doi: 10.1038/cr.2009.5
 15. Tsakas S, Goumenos DS. Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor-beta1. *Am J Nephrol*. 2006;26(2):186-93. doi: 10.1159/000093178
 16. Batyushin MM, Mukhtarova AV, Sinelnik EA. Relationship of total expression of transforming growth factor β 1, monocyte chemoattractant protein-1, and vascular endothelial growth factor-A in renal tissue with clinical and morphologic manifestations in glomerulonephritis. *Yuzhno-Ros Zhurn Terapevt Praktiki*. 2022;3(4):77-83. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-77-83
 17. Catanese L, Siwy J, Mavrogeorgis E, Amann K, Mischak H, Beige J, et al. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Proteomes*. 2021 Jul;9(3):32. doi: 10.3390/proteomes9030032
 18. Siwy J, Zürlbig P, Argiles A, Beige J, Haubitz M, Jankowski J, et al. Noninvasive Diagnosis of Chronic Kidney Diseases Using Urinary Proteome Analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Dec;32(12):2079-89. doi: 10.1093/ndt/gfw337
 19. Magalhães P, Pontillo C, Pejchinovski M, Siwy J, Krochmal M, Makridakis M, et al. Comparison of Urine and Plasma Peptidome Indicates Selectivity in Renal Peptide Handling. *Proteomics Clin Appl*. 2018 Sep;12(5):e1700163. doi: 10.1002/prca.201700163

Submitted 09.07.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

Л.И. Бондарева – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,
e-mail: Agape-lubov78@mail.ru – Бондарева Любовь Ивановна;
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

L.I. Bondareva – senior lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
e-mail: Agape-lubov78@mail.ru – L.I. Bondareva;
L.R. Vykhrystenka – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.