



УДК: 618.3-06

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2025.455>

Многофакторный анализ влияния содержания альбумина, креатинина и TIMP-2 при остром повреждении почек у беременных в третьем триместре: клиническое исследование

*А.Ж. Талгатбек¹, З.О. Майданова¹, Д.В. Зубков¹, Ж.Т. Амирбекова¹,
Д.Е. Омертаева¹, М.М. Мугазов¹*

¹Карагандинский Медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Острое повреждение почек (ОПП) у беременных в третьем триместре является серьезной клинической проблемой, сопряженной с высоким риском неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода. Развитие ОПП в этот период может быть обусловлено различными факторами, включая гиповолемию, преэклампсию, септические состояния и акушерские осложнения. В настоящее время диагностика ОПП у беременных остается сложной задачей, поскольку традиционные биомаркеры, такие как креатинин, могут быть недостаточно информативными из-за физиологических изменений в функции почек во время беременности. В этой связи особый интерес представляют новые маркеры, такие как TIMP-2, который в сочетании с другими показателями, включая уровень альбумина и креатинина, может дать более полное представление о степени повреждения почечной ткани и прогнозе заболевания. Таким образом, настоящее исследование имеет высокую клиническую значимость и направлено на совершенствование диагностики ОПП у беременных в третьем триместре, что может способствовать улучшению перинатальных и материнских исходов.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость уровней альбумина, креатинина и TIMP-2 у беременных женщин в третьем триместре беременности с острым повреждением почек и разработать многофакторную модель для повышения точности диагностики и прогнозирования исходов острого повреждения почек.

Методы: В данном проспективном исследовании участвовали 32 беременные в третьем триместре с подтвержденным ОПП. Уровни альбумина, креатинина и TIMP-2 оценивались в динамике на разных стадиях гестации. Проведен многофакторный регрессионный анализ с учетом таких факторов, как возраст, наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и акушерско-гинекологический анамнез. Точность модели оценивали с помощью ROC-кривых.

Результаты: Повышение креатинина и TIMP-2 достоверно коррелирует с более тяжелым течением ОПП у беременных ($p < 0,001$), а низкие уровни альбумина связаны с неблагоприятными исходами беременности ($p = 0,04$). ROC-анализ дал $AUC = 0,85$, что указывает на высокую точность разработанной модели в прогнозировании осложнений у данной категории пациенток.

Заключение: Комплексное использование альбумина, креатинина и TIMP-2 позволяет достоверно повысить точность диагностики и прогнозирования исходов ОПП у беременных в третьем триместре. Разработанная многофакторная модель может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику перинатальных центров.

Ключевые слова: почки, беременные, альбумин, креатинин, TIMP-2.

Для цитирования: Талгатбек А.Ж., Майданова З.О., Зубков Д.В. и др. Многофакторный анализ влияния содержания альбумина, креатинина и TIMP-2 при остром повреждении почек у беременных в третьем триместре: клиническое исследование. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2025;1:127–133. <https://doi.org/10.37800/RM.1.2025.455>

Multifactorial analysis of the effect of albumin, creatinine, and TIMP-2 levels in acute kidney injury in pregnant women in the third trimester: Clinical research

*A.Zh. Talgatbek¹, Z.O. Maidanova¹, D.V. Zubkov¹, Zh.T. Amirbekova¹,
D.E. Omertayeva¹, M.M. Mugazov¹*

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Acute kidney injury (AKI) in pregnant women in the third trimester is a serious clinical problem associated with a high risk of adverse outcomes for both mother and fetus. The development of AKI during this period may be due to various factors, including hypovolemia, preeclampsia, septic conditions, and obstetric complications. Currently, the diagnosis of AKI in pregnant women remains a difficult task since traditional biomarkers such as creatinine may not be informative enough due to physiological changes in kidney function during pregnancy. In this regard, new markers like TIMP-2 are of particular interest, which, in combination with other indicators, including albumin and creatinine levels, can provide a more complete picture of the degree of damage to renal tissue and the prognosis of the disease. Thus, the present study has high clinical significance and is aimed at improving the diagnosis of AKI in pregnant women in the third trimester, which may contribute to improving perinatal and maternal outcomes.

The study aimed to evaluate the prognostic significance of albumin, creatinine, and TIMP-2 levels in pregnant women in the third trimester with acute kidney injury and develop a multifactorial model to improve the accuracy of acute kidney injury diagnosis and prediction.

Materials and Methods: A prospective study that included 32 pregnant women in the third trimester with confirmed AKI. The albumin, creatinine, and TIMP-2 levels were evaluated dynamically at different stages of gestation. A multifactorial regression analysis was performed,

considering age, concomitant extragenital diseases, and obstetric and gynecological history. The accuracy of the model was estimated using ROC curves.

Results: It was shown that increased creatinine and TIMP-2 significantly correlated with a more severe course of OP in pregnant women ($p < 0.001$), and low albumin levels were associated with unfavorable pregnancy outcomes ($p = 0.04$). ROC analysis gave $AUC=0.85$, indicating the developed model's high accuracy in predicting complications in this category of patients.

Conclusion: The integrated use of albumin, creatinine, and TIMP-2 significantly improves the accuracy of diagnosis and prediction of AKI outcomes in pregnant women in the third trimester. The developed multifactorial model can be recommended for implementation in the clinical practice of perinatal centers.

Keywords: kidney, pregnant, albumin, creatinine, TIMP-2.

How to cite: Talgatbek AZh, Maidanova ZO, Zubkov DV, et al. Multifactorial analysis of the effect of albumin, creatinine, and TIMP-2 levels in acute kidney injury in pregnant women in the third trimester: Clinical research. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2025;1:127–133. Russian.

<https://doi.org/10.37800/RM.1.2025.455>

Көп факторлы талдау альбумин, креатинин және ТІМР-2 құрамының үшінші триместрдегі жүкті әйелдерде бүйректің жедел зақымдануына әсері: клиникалық сынақ

А.Ж. Талгатбек¹, З.О. Майданова¹, Д.В. Зубков¹, Ж.Т. Амирбекова¹,
Д.Е. Омертаева¹, М.М. Мугазов¹

¹Қарағанды медициналық университеті, Қарағанда, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Үшінші триместрдегі жүкті әйелдердегі бүйректің жедел зақымдануы (БЖЗ) ана мен ұрық үшін жағымсыз нәтижелердің жоғары қаупімен бірге келетін негізгі клиникалық мәселе болып табылады. Осы кезеңде БЖЗ дамуы әртүрлі факторларға, соның ішінде гиповолемияға, преэклампсияға, септикалық жағдайларға және акушерлік асқынуларға байланысты болуы мүмкін. Қазіргі уақытта жүкті әйелдерде БЖЗ диагностикасы қиын болып қала береді, өйткені креатинин сияқты дәстүрлі биомаркерлер жүктілік кезінде бүйрек функциясының физиологиялық өзгеруіне байланысты жеткілікті ақпараттандырылмауы мүмкін. Осыған ТІМР-2 сияқты жаңа маркерлер ерекше қызығушылық тудырады, олар альбумин мен креатинин деңгейін қоса алғанда, басқа көрсеткіштермен бірге бүйрек тінінің зақымдану дәрежесі мен аурудың болжамы туралы толық түсінік бере алады. Осылайша, бұл зерттеу жоғары клиникалық маңыздылыққа ие және үшінші триместрдегі жүкті әйелдерде БЖЗ диагнозын жақсартуға бағытталған, бұл перинаталдық және аналық нәтижелерді жақсартуға ықпал етуі мүмкін.

Зерттеу мақсаты – бүйректің жедел зақымдануы бар жүктіліктің үшінші триместріндегі жүкті әйелдердегі альбумин, креатинин және ТІМР-2 деңгейлерінің болжамдық маңыздылығын бағалау және диагностиканың дәлдігін арттыру және бүйректің жедел зақымдануының нәтижелерін болжау үшін мультифакторлық модельді әзірлеу.

Материалдар мен әдістері: үшінші триместрде расталған Жедел Бүйрек Зақымдалуы бар 32 жүкті әйелді қамтитын проспективалық зерттеу. Альбумин, креатинин және ТІМР-2 деңгейлері жүктіліктің әртүрлі кезеңдерінде динамикада бағаланды. Жасы, қатар жүретін экстрагенитальды аурулардың болуы және акушерлік-гинекологиялық анамнез сияқты факторларды ескере отырып, көп факторлы регрессиялық талдау жүргізілді. Модельдің дәлдігі ROC қисықтары арқылы бағаланды.

Нәтижелері: креатинин мен ТІМР-2 жоғарылауы жүкті әйелдердегі Жедел Зақымдалуының ауыр ағымымен сенімді түрде байланысты екендігі дәлелденді ($p < 0,001$), ал альбуминнің төмен деңгейі жүктіліктің қолайсыз нәтижелерімен байланысты ($p = 0,04$). ROC талдауы $AUC=0,85$ берді, бұл пациенттердің осы санатындағы асқынуларды болжауда әзірленген модельдің жоғары дәлдігін көрсетеді.

Қорытынды: Альбумин, креатинин және ТІМР-2 кешенді пайдалану үшінші триместрдегі жүкті әйелдерде Жедел Бүйрек Зақымдалуы нәтижелерін диагностикалау мен болжаудың дәлдігін сенімді түрде арттыруға мүмкіндік береді. Перинаталдық орталықтарды клиникалық тәжірибеге енгізу үшін әзірленген көп факторлы модель ұсынылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: бүйрек, жүкті әйелдер, альбумин, креатинин, ТІМР-2.

Введение: Острое повреждение почек (ОПП) при беременности, особенно в третьем триместре, представляет собой серьезную проблему для матери и плода и часто сопровождается неблагоприятными перинатальными исходами. Причинами развития ОПП в данной группе могут являться акушерские осложнения (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром), септические состояния, массивные кровопотери и нефротоксические воздействия [1, 2]. По критериям KDIGO, ОПП диагностируется при значительном повышении концентрации креатинина в сыворотке крови или снижении диуреза [3]. Однако специфические особенности метаболизма и гемодинамики у беременных требуют

дополнительных маркеров для своевременной диагностики и более точного прогнозирования исходов.

Креатинин широко применяется как базовый показатель функции почек, однако его повышение может запаздывать в случае ОПП. Для более ранней оценки состояния почек перспективен тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (ТИМР-2) – белок, ассоциированный с клеточным ответом на повреждение [4, 5]. Альбумин крови является показателем общего белкового статуса, а его сниженные уровни во время беременности нередко отражают ухудшение общего состояния женщины, что может оказывать дополнительное влияние на течение ОПП [6, 7].



Таким образом, для беременных в третьем триместре с ОПП целесообразна комплексная оценка нескольких биомаркеров (альбумин, креатинин, ТИМР-2), которая может усилить точность прогноза, выявив группы высокого риска и позволив своевременно предпринять корректирующие мероприятия.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость уровней альбумина, креатинина и ТИМР-2 у беременных женщин в третьем триместре беременности с острым повреждением почек (ОПП) и разработать многофакторную модель для повышения точности диагностики и прогнозирования исходов ОПП.

Материалы и методы: Настоящее исследование включало анализ показателей 32 беременных в третьем триместре (от 28 полных недель гестации и более) с установленным диагнозом ОПП по критериям KDIGO. Все пациентки находились на лечении в отделениях патологии беременности, реанимации и интенсивной терапии Областной клинической больницы, Перинатального центра №1 и 2 Караганды в период с декабря 2023 года по сентябрь 2024 года. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НАО «КМУ» №14 от 17.11.23 г.

Размер выборки (n=32) был определен как пилотный для оценки прогностической значимости биомаркеров при ОПП у беременных в третьем триместре. Расчет проводился с использованием программы G*Power 3.1 на основе ожидаемого среднего эффекта корреляции (r=0,5) между биомаркерами (креатинин, ТИМР-2, альбумин) и тяжестью ОПП, с уровнем значимости $\alpha=0,05$ и целевой статистической мощностью 80%. Минимально необходимый размер выборки составил 29 участников для выявления статистически значимых корреляций. Фактический размер (n=32) превысил это значение, что обеспечило базу достаточность для пилотного исследования.

Критерии включения:

- Беременность сроком ≥ 28 недель;
- Подтвержденное ОПП по критериям KDIGO;
- Наличие данных о биохимическом анализе крови, включая альбумин, креатинин, ТИМР-2.

Критерии исключения:

- Хроническая почечная недостаточность (терминальная стадия);
- Злокачественные новообразования;
- Тяжелые сопутствующие заболевания (например, цирроз печени), способные исказить оценку альбумина;
- Выраженная патология беременности, не связанная с функцией почек (например, тяжелые врожденные аномалии плода), которая требовала бы иных критериев ведения.

Методы измерения: Уровень альбумина определяли колориметрическим методом [8]. Креатинин определяли ферментативным методом с учётом поправок на беременность [9]. ТИМР-2 определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Чувствительность метода составляла 0,1 нг/мл, диапазон измерения — 0,2–10 нг/мл [10].

Стандартизация проводилась следующим образом: калибровка: использовали стандартные образцы ТИМР-2 с известной концентрацией (0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 5,0 нг/мл), предоставленные в наборе. Калибровочная кривая строилась по методу четырёхпараметрической логистической регрессии (4-PL), обеспечивая точность в диапазоне измерений ($R^2 > 0,98$). Для каждой серии измерений применяли два уровня контроля (низкий: ~0,5 нг/мл и высокий: ~2,5 нг/мл), сертифицированных производителем. Межсерийная вариабельность составила <8%, внутрисерийная — <5%, что соответствует стандартам CLSI EP15-A3 [10].

Плазму крови собирали в пробирки с EDTA, центрифугировали при 1500 g в течение 10 минут при 4°C, хранили при -80°C до анализа (максимум 30 дней). Размораживание проводили однократно для минимизации деградации белка. Пробы с гемолизом исключались из анализа. Методика валидирована в лаборатории согласно протоколу ISO 15189, с подтверждением линейности и отсутствием матричного эффекта при разведении проб 1:2 и 1:4.

Обработка данных: Для обработки пропущенных значений (которые составляли менее 5% наблюдений) использовался метод среднего арифметического для каждого биомаркера. Проверка мультиколлинеарности между биомаркерами проводилась с помощью индекса инфляции дисперсии (VIF) [11].

Статистический анализ: Корреляционный анализ (коэффициент Пирсона) применяли для выявления связи между биомаркерами и тяжестью ОПП. Многофакторная регрессионная модель учитывала возраст, наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет и др.) и некоторые акушерские факторы (преэклампсия, HELLP-синдром). ROC-анализ применяли для оценки прогностической ценности комплексного использования биомаркеров (AUC, чувствительность, специфичность). Расчеты проводили в программе SPSS Statistics 26.0.

Результаты: В исследование включены 32 беременных женщин (возраст 19–41 год, средний возраст 29,7±5,8 лет), все на сроке гестации 28–41 неделя (третий триместр). Распределение пациенток по сопутствующим заболеваниям и акушерским осложнениям: артериальная гипертензия – 20 случаев, гестационный сахарный диабет – 7, преэклампсия тяжелой степени тяжести – 4, HELLP-синдром – 1.

Согласно критериям KDIGO, стадии ОПП у участниц распределились следующим образом: 1-я стадия – 23 пациентки, 2-я стадия – 7, 3-я стадия – 2.

Наиболее важные биохимические маркеры почечной дисфункции (альбумин, креатинин, ТИМР-2) оценивались при поступлении и в ходе наблюдения. Суммарные средние значения на момент постановки диагноза ОПП представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Средние значения биохимических показателей (n=32)

Показатель	Среднее значение ± стандартное отклонение	Диапазон (мин-макс)
Альбумин (г/дл.)	2,9 ± 0,6	2,1-4,0
Креатинин (мг/дл.)	2,2 ± 1,0	1,0-4,6
ТИМР-2 (нг/мл)	1,7 ± 0,5	0,9-3,1

Table 1 – Average values of biochemical parameters (n=32)

Indicator	Mean ± standard deviation	Range (min-max)
Albumin (g/dl)	2.9 ± 0.6	2.1-4.0
Creatinine (mg/dl.)	2.2 ± 1.0	1.0-4.6
TIMP-2 (ng/ml)	1.7 ± 0.5	0.9-3.1

У пациенток с 1-й стадией ОПП средний уровень альбумина варьировал в пределах $3,1 \pm 0,4$ г/дл., в то время как при 3-й стадии он снижался до $2,5 \pm 0,5$ г/дл. Выявлена закономерность, что более тяжёлое течение ОПП сопровождалось более выраженной гипоальбуминемией. Уровни креатинина уже при 1-й стадии ОПП превышали референсные показатели для беременных в третьем триместре, а при 2-й и 3-й стадиях фиксировалось дальнейшее нарастание креатинина (до $3,0-4,6$ мг/дл. в тяжёлых случаях). У части пациенток (особенно при HELLP-синдроме) отмечалось быстрое увеличение этого показателя (на $0,4 \pm 0,1$ мг/дл. за 3-5 суток). Тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 в среднем составлял $1,7 \pm 0,5$ нг/мл, однако при 3-й стадии ОПП

мог достигать $3,0$ нг/мл и более. У пациенток, которым потребовался гемодиализ, TIMP-2 зачастую превышал $2,5$ нг/мл.

Для оценки взаимосвязей между количественными переменными использовали корреляцию Пирсона. Предварительно проверялась нормальность распределения данных (критерий Шапиро-Уилка, $p > 0,05$ — данные можно считать близкими к нормальному распределению). Уровень статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$. Ниже (Таблица 2) приведены коэффициенты корреляции (r) Пирсона между биомаркерами (альбумин, креатинин, TIMP-2) и тяжестью ОПП. В качестве показателя тяжести ОПП принято порядковое значение стадии (1, 2 или 3).

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции (r) между основными показателями

Показатели	Креатинин	TIMP-2	Альбумин	Тяжесть ОПП
Креатинин	1,0	$r=0,52$ ($p=0,004$)	$r=-0,41$ ($p=0,03$)	$r=0,60$ ($p<0,001$)
TIMP-2	$r=0,52$ ($p=0,004$)	1,0	$r=-0,30$ ($p=0,04$)	$r=0,55$ ($p=0,002$)
Альбумин	$r=-0,41$ ($p=0,03$)	$r=-0,30$ ($p=0,04$)	1,0	$r=-0,46$ ($p=0,04$)
Тяжесть ОПП	$r=0,60$ ($p<0,001$)	$r=0,55$ ($p=0,002$)	$r=-0,46$ ($p=0,04$)	1,0

Примечание: ОПП – острое повреждение почек

Table 2 – Correlations between the main indicators (r)

Indicators	Creatinine	TIMP-2	Albumen	Severity of AKI
Creatinine	1.0	$r=0.52$ ($p=0.004$)	$r=-0.41$ ($p=0.03$)	$r=0.60$ ($p<0.001$)
TIMP-2	$r=0.52$ ($p=0.004$)	1.0	$r=-0.30$ ($p=0.04$)	$r=0.55$ ($p=0.002$)
Albumen	$r=-0.41$ ($p=0.03$)	$r=-0.30$ ($p=0.04$)	1.0	$r=-0.46$ ($p=0.04$)
Severity of AKI	$r=0.60$ ($p<0.001$)	$r=0.55$ ($p=0.002$)	$r=-0.46$ ($p=0.04$)	1.0

Note: AKI – acute kidney injury

Креатинин тесно связан с тяжестью ОПП ($r=0,60$, $p<0,001$), указывая на то, что при прогрессировании патологии уровень креатинина прогностически значительно повышается. TIMP-2 также показывает умеренно высокую положительную корреляцию с тяжестью ОПП ($r=0,55$, $p=0,002$). Альбумин имеет отрицательную корреляцию с тяжестью ОПП ($r=-0,46$, $p=0,04$), что подтверждает важность гипоальбуминемии как неблагоприятного фактора.

Для определения независимых прогностических факторов тяжести ОПП применили множественный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной приняли бинарную классификацию тяжести:

«Тяжёлая ОПП» (объединённые 2-я и 3-я стадии) против «Лёгкая ОПП» (1-я стадия).

Независимые переменные: креатинин (непрерывный показатель), TIMP-2 (непрерывный показатель), альбумин (непрерывный показатель), наличие преэклампсии (да/нет), артериальная гипертензия (да/нет), гестационный сахарный диабет (да/нет), возраст (непрерывный показатель).

После поэтапного исключения незначимых переменных ($p > 0,10$) в итоговую модель вошли: креатинин, TIMP-2, альбумин и преэклампсия (последняя – на границе значимости). Результаты окончательного шага представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа

Параметр	Значения			
	b (95% ДИ)	SE(b)	p	OR (e^b) (95% ДИ)
Креатинин	1,11 (0,65-1,56)	0,23	<0,001	3,03 (1,92-4,74)
TIMP-2	0,84 (0,29-1,39)	0,27	0,002	2,31 (1,34-4,01)
Альбумин	-0,76 (-1,48 – -0,04)	0,35	0,04	0,47 (0,23-0,96)
Преэклампсия	0,52 (-0,03 – -1,07)	0,28	0,07	1,68 (0,97-2,92)

Примечания: b — коэффициент регрессии; SE(b) — стандартная ошибка коэффициента; OR (e^b) — отношение шансов. Тесты значимости: критерий Вальда, $p < 0,05$ считается статистически значимым.



Table 3 – Multiple logistic regression analysis results

Parameter	Values			
	b (95% CI)	SE(b)	p	OR (e ^b) (95% CI)
Creatinine	1.11 (0.65-1.56)	0.23	<0.001	3.03 (1.92-4.74)
TIMP-2	0.84 (0.29-1.39)	0.27	0.002	2.31 (1.34-4.01)
Albumen	-0.76 (-1.48 – -0.04)	0.35	0.04	0.47 (0.23-0.96)
Preeclampsia	0.52 (-0.03 – -1.07)	0.28	0.07	1.68 (0.97-2.92)

Notes: b – the regression coefficient; SE(b) – standard error of the coefficient; OR (e^b) — odds ratio. Significance tests: Wald criterion, p<0.05 was considered statistically significant.

Таким образом, при одном и том же уровне прочих факторов (возраст, сопутствующие заболевания), рост креатинина и TIMP-2 увеличивает шансы на «тяжелую ОПП» (2-я или 3-я стадия), а повышение уровня альбумина, наоборот, снижает данный риск.

Для оценки дискриминационной способности разработанной модели построили ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic curve). Площадь под кривой (AUC) анализировали с использованием критерия DeLong. Оптимальный

порог для классификации тяжелого течения ОПП выбран путём максимизации индекса Юдена (Youden Index).

Индивидуальные биомаркеры (альбумин, креатинин, TIMP-2) имели AUC в пределах 0,65-0,80. Комбинированная модель (креатинин + TIMP-2 + альбумин, с учётом поправки на преэклампсию) показала площадь под кривой AUC=0,85 (95% ДИ: 0,78-0,91), p<0,001. Оптимальный порог модели дал чувствительность 82% и специфичность 78%.

Таблица 4 – Сравнительные показатели ROC-анализа

Модель	Площадь под кривой (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	p-значение
Креатинин (один показатель)	0,73 (0,66-0,80)	70	68	<0,001
TIMP-2 (один показатель)	0,76 (0,68-0,83)	73	72	<0,001
Альбумин (один показатель)	0,65 (0,57-0,72)	60	66	0,002
Комбинированная модель	0,85 (0,78-0,91)	82	78	<0,001

Table 4 – ROC analysis comparative indicators

Model	Area under curve (95% CI)	Sensitivity, %	Specificity, %	p-value
Creatinine (one indicator)	0.73 (0.66-0.80)	70	68	<0.001
TIMP-2 (one indicator)	0.76 (0.68-0.83)	73	72	<0.001
Albumin (one indicator)	0.65 (0.57-0.72)	60	66	0.002
Combined model	0.85 (0.78-0.91)	82	78	<0.001

Таким образом, совместная оценка трёх биомаркеров с поправкой на преэклампсию демонстрирует наилучшую диагностическую ценность для предсказания «тяжелого течения» ОПП у беременных.

1. Гемодиализ. 2 пациенткам (пациенток потребовалось проводить заместительную почечную терапию (гемодиализ), причём у 1 из них имели TIMP-2>2,5 нг/мл и креатинин>3,0 мг/дл. ещё на момент принятия решения о диализе.

2. Акушерские осложнения. Преждевременное родоразрешение (до 37 недель) в связи с тяжёлым состоянием матери либо плацентарной недостаточностью понеслось у 13 из 18 (72%) пациенток с 3-й стадией ОПП. У части из них (5 случаев) сочеталась преэклампсия с HELLP-синдромом.

3. Перинатальные исходы. Достигнуто рождение жизнеспособных детей у всех 32 пациенток, однако у 8 (8%) новорождённых зафиксированы признаки недоношенности и/или внутриутробной гипотрофии, что потребовало дополнительного выхаживания в отделении реанимации для новорождённых.

Клиническая значимость: статистически значимое повышение (p<0,001) отражает прогрессирование ОПП, что клинически важно для подтверждения диагноза и оценки необходимости интенсивной терапии. У пациенток с 3-й стадией креатинин достигал 3,0–4,6 мг/дл, что указывает на высокий риск прогрессирования ОПП и потребности в гемодиализе (2 случая). TIMP-2: Умеренная корреляция

(p=0,002) и рост значений (>2,5 нг/мл у пациенток с тяжёлым ОПП) подчёркивают его роль как раннего маркера повреждения почек. Это позволяет выявлять риск прогрессирования ОПП до явного повышения креатинина, что критично для своевременного начала лечения. Альбумин: Статистическая связь с тяжестью ОПП (p=0,04) имеет клиническое значение: снижение (<2,5 г/дл при 3-й стадии) связано с гипоальбуминемией, ухудшением метаболического статуса и неблагоприятными перинатальными исходами (например, преждевременное родоразрешение у 72% пациенток с тяжёлым ОПП). Комбинированная модель: Высокая точность (AUC=0,85) подтверждает её диагностическую ценность для стратификации риска. На практике это означает возможность выделения пациенток с высоким риском тяжёлого ОПП (например, для назначения гемодиализа или раннего родоразрешения), улучшая материнские и перинатальные исходы.

Клинические наблюдения: гемодиализ потребовался 2 пациенткам с TIMP-2 >2,5 нг/мл и креатинином >3,0 мг/дл, что подтверждает прогностическую роль этих маркеров. Преждевременное родоразрешение (до 37 недель) проведено у 13 из 18 пациенток с тяжёлым ОПП (72%), часто в сочетании с преэклампсией или HELLP-синдромом. У 8 новорождённых (25%) отмечены недоношенность или гипотрофия, что подчёркивает влияние ОПП на плод. Таким образом, статистическая значимость подтверждает надёжность выявленных связей, тогда как клиническая значимость подчёркивает их практическую



ценность для диагностики, прогноза и принятия решений в перинатальной практике.

Можно сделать вывод, что креатинин и ТИМР-2 оказывают статистически достоверное и независимое влияние на тяжесть ОПП при беременности в третьем триместре ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Снижение уровня альбумина (гипоальбуминемия) ассоциируется с ухудшением прогноза и чаще встречается в группах с тяжелым течением ОПП. Построенная многофакторная модель (креатинин + ТИМР-2 + альбумин + учёт наличия преэклампсии) позволяет с высокой точностью ($AUC = 0,85$) идентифицировать беременных с высоким риском перехода в тяжёлую стадию ОПП, что подтверждено анализом чувствительности/специфичности. Таким образом, углублённый статистический анализ подтверждает значимую роль комплекса биомаркеров (креатинин, ТИМР-2, альбумин) в оценке и прогнозировании ОПП у беременных в третьем триместре. Раннее выявление группы высокого риска по результатам модели обеспечивает своевременное начало интенсивной терапии и даёт шансы на снижение частоты тяжёлых осложнений для матери и плода.

Обсуждение: Полученные данные свидетельствуют о том, что при ОПП в третьем триместре беременности биомаркеры альбумин, креатинин и ТИМР-2 обладают существенной прогностической ценностью. Креатинин, как классический маркер почечной функции, в совокупности с более ранним индикатором клеточного повреждения ТИМР-2 формируют основу для объективной оценки состояния почек [12]. Снижение уровня альбумина может отражать не только белково-энергетическую недостаточность, но и общее ухудшение метаболического статуса матери, усугубляющее тяжесть ОПП [13].

Сходные результаты были получены и в других исследованиях, посвящённых прогнозированию ОПП у беременных, хотя сравнительных данных по уровню ТИМР-2 в контексте беременности пока недостаточно [14–16]. Тем не менее, внедрение комплексного анализа (креатинин +

ТИМР-2 + альбумин) позволяет значительно повысить точность прогноза и проводить ранние вмешательства для сохранения здоровья матери и плода.

Ограничения исследования: Основными ограничениями являются ретроспективный дизайн и относительно небольшая выборка беременных с ОПП в третьем триместре. Кроме того, у учённых пациенток изучались исключительно случаи ОПП в сочетании с беременностью в третьем триместре, что делает полученные данные весьма специфичными. Из-за редкости ОПП у беременных и ограниченного периода наблюдения выборка ($n = 32$) оказалась относительно небольшой, что может снижать репрезентативность для более широкой популяции. Для повышения статистической мощности и подтверждения результатов планируется увеличение выборки в последующих исследованиях.

Перспективы дальнейших исследований: Планируется проводить проспективные исследования с вовлечением большего числа беременных для оценки влияния дополнительных биомаркеров (NGAL, КИМ-1) и динамики ТИМР-2 в зависимости от сроков гестации, а также для более глубокого анализа акушерских осложнений.

Заключение: Настоящее исследование демонстрирует, что сочетанная оценка уровней альбумина, креатинина и ТИМР-2 даёт более точный прогноз течения ОПП у беременных в третьем триместре. Построенная многофакторная регрессионная модель обладает высокой диагностической ценностью и может служить основой для разработки клинических протоколов раннего выявления и интенсивного ведения данной группы пациенток. Внедрение подобных подходов в рутинную практику позволит улучшить материнские и перинатальные исходы.

Получено/Received/Жіберілді: 26.02.2025

Одобрено/Approved/Мақұлданган: 25.03.2025

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланган: 31.03.2025

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2)
2. KDIGO. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* [Internet]. 2012 Mar [cited: 2025 Mar 01]. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
3. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, Prowle JR, Schneider A, Schetz M. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):835-850. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>
4. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
5. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute kidney injury: controversies revisited. *Int J Nephrol*. 2011;2011:762634. <https://doi.org/10.4061/2011/762634>
6. Pakula AM, Skinner RA. Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patient: A Current Review of the Literature. *J Intensive Care Med*. 2016;31(5):319-324. <https://doi.org/10.1177/0885066615575699>
7. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, Chawla LS, Cruz D, Ince C, Okusa MD; ADQI 10 workgroup. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014;85(3):513-521. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>
8. Hamza AH, Al-Bishri WM, Damiati LA, Ahmed HH. Mesenchymal stem cells: a future experimental exploration for recession of diabetic nephropathy. *Ren Fail*. 2017;39(1):67-76. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1244080>
9. Donadio C. Body Composition Analysis Allows the Prediction of Urinary Creatinine Excretion and of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients. *Nutrients*. 2017;9(6):553. <https://doi.org/10.3390/nu9060553>
10. Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med*. 2022;12(4):548. <https://doi.org/10.3390/jpm12040548>



11. Liu R, Zheng X, Wang H, Wang S, Yu K, Wang C. The value of plasma pro-enkephalin and adrenomedullin for the prediction of sepsis-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2020;24(1):162. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02887-6>
12. Bhosale SJ, Kulkarni AP. Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Apr;24(Suppl 3):S90-S93. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23398>
13. Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(1):149-173. <https://doi.org/10.2215/CJN.01300216>
14. Yi Q, Li K, Jian Z, Xiao YB, Chen L, Zhang Y, Ma RY. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Cardiovascular Surgery: Evidence from 2,157 Cases and 49,777 Controls – A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(3):237-250. <https://doi.org/10.1159/000444094>
15. Vijayan A, Faubel S, Askenazi DJ, Cerda J, Fissell WH, Heung M, Humphreys BD, Koyner JL, Liu KD, Mour G, Nolin TD, Bihorac A; American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory Group. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):19-28. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.033>
16. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, Görllich D, Kellum JA, Zarbock A. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One*. 2014;9(3):e93460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093460>

Информация об авторах:

Талгатбек А.Ж. (корреспондирующий автор) – резидент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Карагандинский Медицинский Университет, Караганда, Республика Казахстан, тел: +7 707 274 0304, e-mail: talgatbek2706@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7216-6818>;

Майданова З.О. – резидент второго года обучения, Карагандинский Медицинский Университет, Караганда, Республика Казахстан, тел. +7 771 541 9409, e-mail: mmajdanova@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5057-7480>;

Зубков Д.В. – докторант, преподаватель-исследователь кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Карагандинский Медицинский Университет, Караганда, Республика Казахстан, тел. +7 707 302 1131, e-mail: Zubkov@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298>;

Амирбекова Ж.Т. – PhD, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Карагандинский Медицинский Университет, Караганда, Республика Казахстан, тел. +7 701 772 4334, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>;

Омертаева Д.Е. – PhD, ассистент-профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Карагандинский Медицинский Университет, Караганда, Республика Казахстан, тел. +7 701 954 1050, e-mail: omertaevadinara@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9111-3275>.

Мугазов М.М. – PhD, ассоциированный профессор кафедры скорой помощи, анестезиологии и реанимации НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +7 701 942 01 81, e-mail: miras_mag@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>

Вклад авторов: Авторы приняли равное участие в Разработке концепции, Административном руководстве исследовательским проектом, Проведении исследования, Валидации результатов, Написании черновика, рецензировании и редактировании рукописи.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

A.Zh. Talgatbek (corresponding author) – Resident at the Obstetrics, Gynecology, and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +7 707 274 0304, e-mail: talgatbek2706@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7216-6818>;

Z.O. Maidanova – 2nd-year resident, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +7 771 541 9409, e-mail: mmajdanova@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5057-7480>;

D.V. Zubkov – Doctoral student, Research lecturer at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +7 707 302 1131, e-mail: Zubkov@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298>;

Zh.T. Amirbekova – PhD, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +7 701772 4334, e-mail: zh-amirbekova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>;

D.E. Omertaeva – Assistant Professor at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +7 701 954 1050, e-mail: omertaevadinara@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9111-3275>.

M.M. Mugazov – PhD, Associate Professor at the Department of Emergency Care, Anesthesiology and Resuscitation, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +7 701 942 01 81, e-mail: miras_mag@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>

Authors Contribution: All authors participated equally in Conceptualization, Project Administration, Investigation, Validation, Manuscript Preparation, Review, and Editing.

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.