

© К.А.Смирнов, В.А.Добронравов, Б.В.Афанасьев, О.В.Галкина, И.М.Зубина, Е.О.Богданова, Т.В.Блинова, И.М.Бархатов, А.В.Смирнов, 2015
УДК [616.231-089.844-06:616.61-001] : 575.191

*К.А. Смирнов^{1,2}, В.А. Добронравов^{1,2}, Б.В. Афанасьев³, О.В. Галкина²,
И.М. Зубина², Е.О. Богданова², Т.В. Блинова², И.М. Бархатов³,
А.В. Смирнов^{1,2}*

ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, ³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой, Санкт-Петербург, Россия

*К.А. Smirnov^{1,2}, V.A. Dobronravov^{1,2}, B.V. Afanasiev³, O.V. Galkina²,
I.M. Zubina², E.O. Bogdanova², T.V. Blinova², I.M. Barhatov³, A.V. Smirnov^{1,2}*

DYNAMICS OF KIDNEY INJURY BIOMARKERS FOLLOWING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (PILOT STUDY)

¹Department of propaedeutics of internal diseases, ²Nephrology Research Institute, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia, ³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка динамики биомаркеров тубулярного повреждения (БМ) и частоты развития острого повреждения почек (ОПП) по данным рутинной диагностики после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 30 пациентов после аллогенной ТГСК. В образцах мочи за 7 дней до ТГСК (неделя 0), на неделях 1–4 после ТГСК измерены концентрации БМ (кальбиндин, кластерин, интерлейкин-18, IL-18), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), глутатион-S-трансфераза (p-класс) (GST-π), протеин хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1). В указанные временные периоды определён креатинин (Cr). Клиническое ОПП диагностировали согласно классификациям AKIN/KDIGO. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Диагностика ОПП(AKIN/KDIGO): доля случаев с ОПП(AKIN/KDIGO) в 1-ю и 2-ю недели после ТГСК – 7%, на 3-й неделе – 17%, на 4-й неделе – 54% (p<0,05). Частота выявления случаев повышения концентраций 1 и более БМ на неделе 1 после ТГСК составила 78%, на неделе 2 – 85%, на неделе 3 – 90%. Доля случаев одновременного повышения концентраций 4 и более БМ после ТГСК прогрессивно увеличивалась: 6% – до ТГСК и 38% – на неделе 4 после ТГСК. К 4-й неделе только в 6% случаев не было зарегистрировано повышение БМ, а кумулятивная доля случаев без клинических критериев ОПП(AKIN/KDIGO) была значительно больше и составила 40%. Частота развития ОПП(AKIN/KDIGO) возросла при увеличении числа одновременно повышенных БМ. Выявлены достоверные прямые связи между БМ проксимальных канальцев; дистальных канальцев, а также между БМ, характеризующими как проксимальное, так и дистальное повреждение. ROC-анализ показал, что число БМ обладает достаточной чувствительностью в отношении прогноза развития ОПП (AKIN/KDIGO) (SAUC=0,69, p=0,006). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение концентраций БМ, указывающих на повреждение канальцев, после ТГСК выявляется у большинства пациентов (90%) и предшествует развитию клинического ОПП (AKIN/KDIGO). БМ могут быть использованы для оценки субклинического структурного тубулярного повреждения и прогнозирования развития глобальной дисфункции органа – ОПП.

Ключевые слова: острое повреждение почек, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, биомаркеры острого повреждения почек.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate dynamics of tubular damage biomarkers (BMs) and to determine frequency of acute kidney injury (AKI) according to routine diagnostics following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **PATIENTS AND METHODS.** The study involved 30 patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The urine samples were taken 7 days prior to HSCT (week 0), on the weeks 1, 2, 3 and 4. BMs concentrations (calbindin, clusterin, IL-18, KIM-1, GST-π, MCP-1) were estimated. Serum creatinine was measured at the same time periods. Clinical AKI was diagnosed according to AKIN/KDIGO (acute kidney injury network/kidney disease improving global outcomes) classification systems. **RESULTS.** Clinical AKI (AKIN/KDIGO) diagnostics: the proportion of AKI (AKIN/KDIGO) cases on the weeks 1 and 2 after HSCT was 7%, on the week 3 – 17%, on the week 4- 54% (p<0.05). The frequency of cases with increase of 1 and more BMs concentrations on the week 1 following HSCT was 78%, on the week 2 – 85% and thereafter on the week 3 – 90%. The proportion of cases with simultaneous elevation of 4 and more BMs after HSCT had been progressively increasing: from 6% before HSCT to 38% on the week 4 after

Смирнов К.А. 191028, Санкт-Петербург, ул. Гагаринская, д. 26, кв. 23.
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, НИИ Нефрологии, кафедра пропедевтики
внутренних болезней. Тел.: 8 (921) 908-69-85, E-mail: smirnof2610@mail.ru

it. By week 4 only in 6% of cases no increase in BMs concentration was found, while the cumulative proportion of cases without clinical AKI criteria (AKIN/KDIGO) was much more higher and reached 40%. The frequency of AKI (AKIN/KDIGO) development increased in relation to the number of simultaneously increased BMs. Statistically significant direct correlations were found between BMs of proximal and distal tubules, as well as between BMs simultaneously showing the damage of both proximal and distal tubule. ROC analysis showed that BMs number has sufficient sensitivity in terms of prognosis of clinical AKI (AKIN/KDIGO) development (SAUC=0,69; $p=0.006$). **CONCLUSION.** The BMs concentration increase, showing the tubular damage following HSCT, was found in majority of patients (90%) and preceded the development of clinical AKI (AKIN/KDIGO). The evaluation of BMs concentration may be used for the assessment of subclinical tubular structural damage and prognosis of AKI.

Key words: acute kidney injury, hematopoietic stem cell transplantation, acute kidney injury biomarkers.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) – одно из наиболее тяжёлых внутригоспитальных осложнений, ассоциированных с увеличением ближайшей и отдалённой смертности [1–8], риска формирования хронической болезни почек (ХБП) и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений [6, 8–14], и затрат на лечение [6]. Заболеваемость ОПП при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) высока и, в среднем, составляет 41% (от 10,4 до 70%) при использовании рутинных методов клинической диагностики [6,12,15].

В настоящее время диагностика ОПП после ТГСК базируется на функциональных параметрах: повышении креатинина (Cr), как маркера скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [16], и темпах снижения диуреза по нескольким общепринятым системам классификации ОПП (RIFLE-risk, injury, failure, end stage renal disease; AKIN-acute kidney injury network; KDIGO, 2012 – kidney disease improving global outcomes). Концентрацию креатинина сыворотки вряд ли можно считать оптимальным маркером ОПП при ТГСК из-за: а) действия посттрансплантационных факторов, определяющих вариабельность креатинина (снижение мышечной массы, гиперкатаболизм, степень гидратации); б) низкой чувствительности к начальному снижению массы функционирующих нефронов [17–20]. Таким образом, действующие классификации ОПП не решают проблему ранней диагностики этого состояния при ТГСК. В то же время, при различных этиопатогенетических вариантах ОПП показана информативность определения биомаркеров (БМ) ОПП [21,22] – молекул, экспрессируемых резидентными и иммунными клетками почек в ответ на повреждение [23, 24]. Вместе с тем, данных об эффективности использования БМ в отношении диагностики и прогнозирования ОПП после ТГСК до настоящего времени не представлено. Получение таких данных стало основной целью нашего краткосрочного проспективного пилотного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 пациентов, 16 мужчин и 14 женщин в возрасте от 18 до 63 лет. Расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до ТГСК у всех пациентов была более 60 мл/мин. Всем пациентам была выполнена аллогенная ТГСК по стандартным показаниям. У 30% пациентов основная патология была представлена острым лимфобластным лейкозом, у 53% – острым миелобластным лейкозом, у 10% – миелодиспластическим синдромом, у 3% – хроническим миелоидным лейкозом, у 1 больного (3%) – ТГСК была выполнена по поводу Х-сцепленной адренолейкодистрофии.

За 7 дней до ТГСК (неделя 0), на неделях 1–4 после ТГСК забирали образцы утренней порции мочи согласно стандартной методике, принятой при выполнении лабораторных тестов, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, после чего проводили криоконсервацию образцов при температуре –80 °С до момента проведения исследования. Во всех образцах мочи были измерены концентрации биомаркеров ОПП [кальбиндин (calbindin), кластерин (clusterin), интерлейкин-18 (IL-18-interleukin-18), молекула повреждения почек-1 (KIM-1-kidney injury molecule-1), глутатион-S-трансфераза (p-класс) (GST-p-glutathione S-transferase (p-class)), протеин хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1) (BIO-RAD Laboratories, Inc., USA) на анализаторе Bio-Plex 200 (BIO-RAD Laboratories, Inc., USA) (табл.1).

Изменение концентрации того или иного БМ проводили путём сравнения с его исходной концентрацией (неделя 0). Повышением уровня БМ считали, как минимум, двукратное увеличение его концентрации.

У всех больных мониторировали концентрацию креатинина крови и темпы диуреза, для оценки наличия критериев ОПП по классификации AKIN и KDIGO в те же временные периоды.

Для статистического анализа применяли ANOVA, корреляционный анализ и ROC-анализ. Достоверными считали различия или связи при значении $p<0,05$.

Таблица 1

**Краткое описание биомаркеров острого повреждения почек,
применённых в данном исследовании**

Маркер	Описание	Происхождение (отдел нефрона)
KIM-1	Трансмембранный протеин, экспрессируемый эпителиоцитами канальцев в ответ на повреждение	Проксимальный каналец
IL-18	Провоспалительный цитокин	Проксимальный и дистальный канальцы
Calbindin	Витамин D-зависимый кальцийсвязывающий протеин. Медиатор захвата кальция эпителиальными клетками дистальных канальцев, собирательных трубок	Дистальный каналец, собирательные трубки
Clusterin	Гликопротеин, экспрессируется повреждёнными эпителиоцитами канальцев	Проксимальный и дистальный канальцы
GST-p	Энзим семейства глутатион-S-трансфераз, участвует в процессах детоксикации ксенобиотиков и процессах клеточной гибели.	Дистальный каналец
MCP-1	Протеин хемотаксиса моноцитов-1, процесс миграции моноцитов в участки повреждения	Проксимальный каналец

Таблица 2

**Частота повышения БМ в зависимости
от периода после ТГСК**

Неделя	Повышение 1–3 БМ, %	Повышение 4–6 БМ, %	Повышение 1 и более БМ, %
0	49	6	55
1-я	55	23	78
2-я	58	27	85
3-я	59	31	90
4-я	36	38	74

Примечание. БМ – биомаркер; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кумулятивная доля случаев клинического ОПП по критериям AKIN/KDIGO увеличивалась в динамике, достигнув 54% к концу исследуемого периода (неделя 4) (рис. 1).

У большинства пациентов имело место повышение, как минимум, 1 БМ, а у существенной доли больных нескольких БМ одновременно (табл. 2).

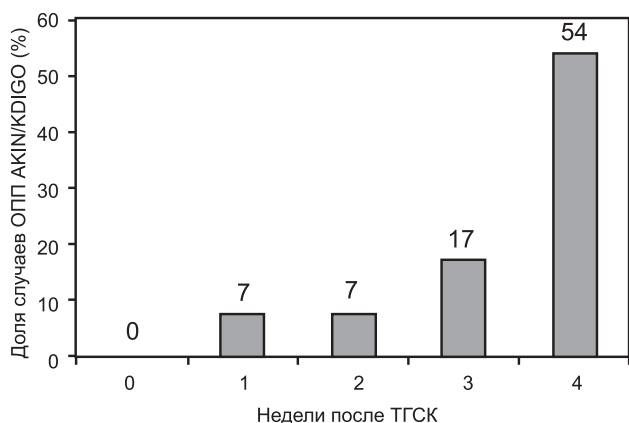


Рис. 1. Доля случаев клинического ОПП AKIN/KDIGO. Примечание. Здесь и на рис. 2, 3: $p_{ANOVA} < 0,05$, ОПП – острое повреждение почек; AKIN – acute kidney injury network; KDIGO – kidney disease improving global outcomes.

Кумулятивная доля случаев, в которых не было выявлено повышение ни одного БМ, составила 6%, тогда как кумулятивная доля случаев без клинического ОПП (AKIN/KDIGO) на 4-й неделе была существенно больше – 40%.

Выявлены высокодостоверные прямые связи между БМ, отражающими повреждение дистальных отделов нефрона: между кластерином и GST-p ($r=0,61$; $p<0,01$); кальбиндином и кластерином ($r=0,64$; $p<0,01$). Такие же тесные взаимосвязи были обнаружены между БМ проксимальных отделов нефрона: MCP-1 и KIM-1 ($r=0,46$; $p<0,01$). Выявлена тесная взаимосвязь между ростом повреждения БМ проксимальных и дистальных канальцев (табл. 3).

Частота развития клинического ОПП (AKIN/KDIGO) была прямо ассоциирована с числом одновременно повышенных БМ (рис. 2).

По результатам проведённого ROC-анализа установлено, что количество БМ обладает достаточной чувствительностью в отношении прогноза

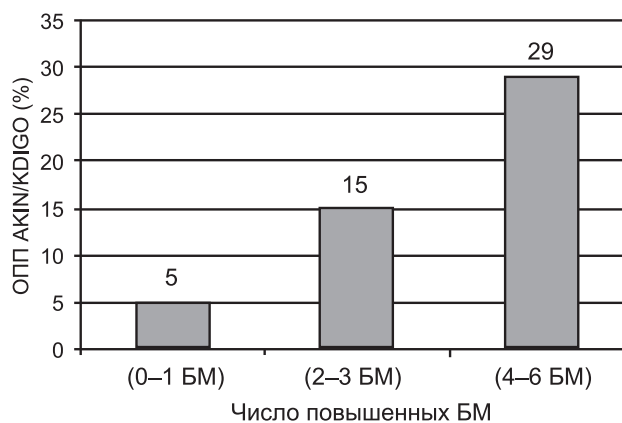


Рис. 2. Доля случаев ОПП (AKIN/KDIGO) в зависимости от числа одновременно повышенных БМ.

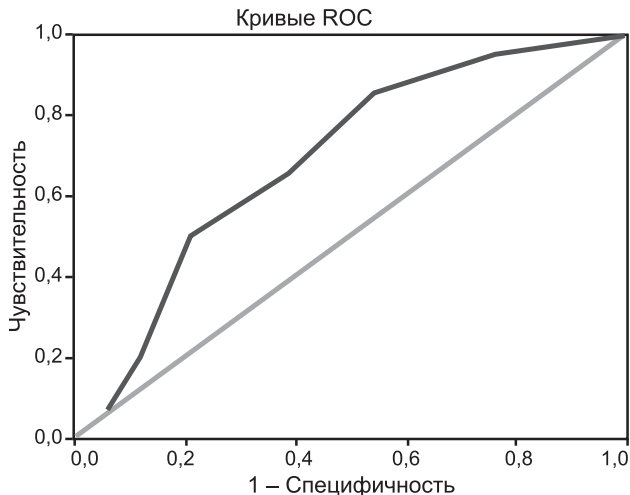


Рис.3. Чувствительность количества БМ для прогноза. ОПП (AKIN/ KDIGO). (SAUC=0,69; $p=0,006$). БМ – биомаркеры.

развития клинического ОПП (AKIN/KDIGO) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, перенёвшие ТГСК, находятся в группе высокого риска развития ОПП, которое связано с увеличением сроков госпитализации, смертности, экономических затрат на лечение [6,7]. Рутинная клиническая диагностика ОПП после ТГСК главным образом основана на мониторинге динамики концентраций креатинина сыворотки. Концентрация креатинина зависит от множества факторов, что существенным образом снижает его эффективность в отношении своевременной диагностики ОПП (с обратимыми структурными изменениями). В настоящем исследовании мы проанализировали распространённость клинического ОПП после ТГСК (диагностированного по рутинным критериям), а также исследовали возможность применения молекулярной предиктивной диагностики повреждения почек (БМ) у данной категории больных.

Для осуществления молекулярной диагностики была применена широкая панель мочевых

БМ. Выбранные БМ, главным образом, отражают структурные повреждения проксимальных и дистальных канальцев – наиболее уязвимых структур нефрона в случае вероятных гемодинамических и токсических воздействий [23] раннего периода после ТГСК (см. табл.1).

Кроме того, известно, что одновременное определение нескольких маркеров обладает большей чувствительностью и специфичностью для диагностики субклинического повреждения [25].

При ТГСК рутинные критерии ОПП были ограничены возможностью применения критерия повышения креатинина сыворотки крови (в 1,5 раза и более или на 26,5 мкмоль) [26], поскольку специфика ведения этих больных предполагает интенсивную гидратацию с поддержанием диуреза на уровне 3–4 л. Действительно, среди обследованных пациентов не было ни одного случая снижения диуреза, соответствующего критерию ОПП.

Снижение диагностической ценности C_r в диагностике ТГСК-ассоциированного ОПП может быть связано с рядом причин, среди которых: прогрессирующее снижение мышечной массы в посттрансплантационном периоде, обусловленное активными процессами катаболизма на фоне многочисленных ятрогенных воздействий, инфекционных осложнений, трудностью обеспечения адекватного энтерального питания; гемодилюция на фоне применения массивной гидратационной терапии [первая неделя (период кондиционирования) до ТГСК]; применение медикаментов, влияющих на тубулярную секрецию креатинина. Тем не менее, была выявлена достаточно высокая частота развития клинического ОПП (AKIN/KDIGO), которая отчетливо нарастала к концу исследуемого посттрансплантационного периода (см. рис. 1). Можно предполагать, что данное обстоятельство является следствием деплеции иммунных клеток (на фоне процедуры кондиционирования) на более ранних сроках после ТГСК и блокады процессов воспаления в почке, составляющих патофизиологическую основу ренального ОПП [23]. Напротив, увеличение частоты развития ОПП к 4-й неделе после ТГСК может быть связано с началом приживания донорских костномозговых клеток и восстановлением пула циркулирующих лейкоцитов, способных обеспечить воспалительную реакцию. Также на этом этапе значение могут иметь и массивные ятрогенные влияния (медикаментозная профилактика реакции трансплантат против хозяина, РТПХ, инфекционных осложнений).

Было установлено, что частота повышения концентраций БМ тубулярного повреждения по-

Таблица 3

Взаимосвязи между биомаркерами повреждения проксимального и дистального канальца

	MCP-1	IL-18	KIM-1
Calbindin	$r=0.54$ $p<0.001$	$r=0.37$ $p<0.002$	$r=0.45$ $p<0.001$
GST- π	0,55 $p<0.001$	0.36 $p<0.001$	НД

Примечание. НД – не достоверно.

сле ТГСК чрезвычайно высока (90%). С физиологической точки зрения это означает, что в подавляющем большинстве случаев ТГСК имеет место та или иная степень повреждения почек, которая в каждом втором случае проявляется ОПП. Это представляется закономерным, поскольку любые функциональные нарушения органа должны иметь ту или иную структурную основу [23]. Судя по отчетливому повышению изученных БМ, такой основой у больных с ТГСК является альтерация эпителиоцитов канальцев. Обнаруженные высокодостоверные зависимости повышения БМ, характеризующих повреждение проксимальных и дистальных канальцев, могут быть следствием их одновременного вовлечения при действии факторов ТГСК. Негативные почечные эффекты последних, очевидно, кумулируются, что проявляется нарастанием доли случаев с комбинированными поражениями (см. табл. 2).

Важной находкой исследования было выявление прямой связи числа повышенных БМ с частотой ОПП. Этот факт важен не только для понимания механизмов развития дисфункции почек при ТГСК, но и имеет общепатологическое значение, делая очевидным то, что ОПП является результатом накопления структурных повреждений на уровне разных клеточных компартментов и популяций почечных канальцев. У существенной доли (до 40%) больных имеет место субклиническое тубулярное повреждение (повышение БМ без признаков ОПП, AKIN/KDIGO), которое может также иметь негативное влияние на ближайшие и отдаленные исходы ТГСК. Физиологическое и клиническое значение «изолированного» (субклинического) повышения БМ в отсутствие повышения креатинина требует уточнения, как и ценность отдельных БМ в отношении прогнозирования ОПП.

Полученные данные, в целом, указывают на то, что увеличение концентраций БМ предшествует развитию клинического ОПП (AKIN/KDIGO) и, вероятно, обладает предиктивной ценностью, оценка которой не входила в задачи представляемого пилотного проекта и требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, полученные в представляемом пилотном проекте данные показывают, что использование биомаркерной диагностики может быть ценным инструментом для ранней диагностики и прогнозирования ОПП после ТГСК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11): 3365-3370
2. Wang HE, Muntner P, Chertow GM et al. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol* 2012; 35(4): 349-355
3. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D et al. An assesment of the RIFLE criteria for acute kidney failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34(7): 1913-1917
4. Mandelbaum T, Scott DJ, Lee J et al. Outcome of critically ill patients with acute kidney injury using the Acute kidney injury network criteria. *Crit Care Med* 2011; 39(12): 2659-2664
5. Nin N, Lombardi R, Frutos-Vivar F et al. VENTILA Group: Early and small changes in serum creatinine concentrations are associated with mortality in mechanically ventilated patients. *Shock* 2010; 34(2): 109-116
6. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM et al. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(1): 12-20
7. Hahn T, Rondeau C, Shaikat A et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(4): 405-410
8. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81(5): 477-485
9. Wu VC, Huang TM, Lai CF et al. Acute on chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int* 2011; 80(11): 1222-1230
10. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S et al. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79(12): 1361-1369
11. Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(7): 2203-2209
12. Lopes JA, Jorge S Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow transplantation* 2011; 46(11): 1399-1408
13. Weiss AS, Sandmaier BM, Storer B et al. Chronic kidney disease following non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 89-94
14. Ellis MJ, Parikh CR, Inriq JK et al. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant* 2008; 8(11): 2378-2390
15. Kogon A, Hingorani S Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation. *Semin Nephrol* 2010; 30(6): 615-626
16. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30(1): 33-37
17. Coca SG, Parikh CR Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 481-490
18. Moore E, Bellomo R. Novel biomarkers of acute kidney injury: ready for clinical application? *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(6): 523-525
19. Nguyen MT, Devarajan P Biomarkers for the early detection of acute kidney injury 2008; 23(12): 2151-2157
20. Doi K, Yuen PS, Eisner C Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1217-1221
21. Soni SS, Cruz D, Bobek I NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(1): 141-150
22. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey SS et al. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014; 22(2): 234-241
23. Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, 2015, 30-76 [Dobronravov VA. Obzor patofiziologii ostrogo povrezhdeniia

почек. V: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev A Sh, Kayukov I.G. Ostroe povrezhdenie почек. MIA, 2015, 30-76]

24. Field M, Dronovalli V, Mistry P et al. Urinary biomarkers of acute kidney injury in deceased organ donors-kidney injury molecule-1 as an adjunct to predicting outcome. *Clin Transplant* 2014;28(7): 808-815

25. Han WK, Wagener G, Zhu Y et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 4(5): 873-882

26. Levi TM, de Souza SP, de Magalhaes JG et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25(4): 290-296

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Конкурс инновационных научных проектов ПСПбГМУ, 2015 год).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.04.2015 г.

Принята в печать: 02.11.2015 г.