

© Н.Н. Смирнова, О.В. Галкина, В.П. Новикова, Н.Э. Прокопьева, 2019
УДК 616.61-001-02-053.2

Н.Н. Смирнова¹, О.В. Галкина^{2,}, В.П. Новикова^{3,4}, Н.Э. Прокопьева⁴*

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИИ

¹Кафедра педиатрии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ² лаборатория биохимического гомеостаза, научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ³ кафедра детских болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова; Санкт-Петербург, Россия, ⁴ лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Острое повреждение почек (ОПП) в отличие от острой почечной недостаточности является более широким понятием. Даже незначительные изменения экскреторной функции почек оказывают существенное влияние на работу всего организма. Возникновение ОПП увеличивает риск летального исхода, сроки госпитализации и стоимость лечения любой патологии. Цель данного обзора литературы – проанализировать возможности использования ряда маркеров в ранней диагностике различных вариантов ОПП в педиатрии. В обзор включены наиболее изученные и применимые в педиатрической практике маркеры: интерлейкин-18, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек-1 (kim-1), цистатин С.

Ключевые слова: интерлейкин-18, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек (kim-1), острое повреждение почек, цистатин С

N.N. Smirnowa¹, O.V. Galkina^{2,}, V.P. Novikova^{3,4}, N.E. Prokopyeva³*

MODERN BIOMARKERS OF RENAL DAMAGE IN PEDIATRICS

¹ Department of Pediatrics, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, ² Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, ³ Department of Children's Diseases, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University; Saint-Petersburg, Russia, ⁴ Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI), in contrast to acute renal failure, is a broader concept. Even minor changes in the excretory function of the kidneys have a significant impact on the work of the whole organism. The occurrence of AKI increases the risk of death, the length of hospitalization and the cost of treating any pathology. The purpose of this literature review is to analyze the possibilities of using a number of markers in the early diagnosis of various types of AKI in pediatrics. The review includes the most studied and applicable markers in pediatric practice – interleukin-18, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), kidney damage molecule-1 (KIM-1), cystatin C.

Keywords: acute renal injury, biomarker, interleukin-18, kidney injury molecule-1 (KIM-1), cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Для цитирования: Смирнова Н.Н., Галкина О.В.*, Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. Нефрология 2019; 23(4): 112-118. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118

For citation: Smirnowa N.N., Galkina O.V.*, Novikova V.P., Prokopyeva N.E. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 112-118 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) – это комплексное, быстро прогрессирующее (менее 7 суток) и потенциально обратимое состояние, сопровождающееся снижением экскреторной функции почек, изменением биохимического состава крови, а также снижением объема диуреза и/или тем и другим. ОПП в настоящее время рассматривается как клинический синдром. Чаще всего он осложняет течение заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), а наиболее тяжелые его формы

сопровождает сепсис, повышая вероятность летального исхода [1–5]. Причины ОПП включают в себе 3 основные группы, которые считаются основой патогенетической классификации: преренальные, ренальные и постренальные. Механизмы развития ОПП при повреждении разных сегментов нефрона могут в значительной степени сочетаться, в связи с чем может быть трудно провести четкую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП [2].

Современные подходы к диагностике острого почечного повреждения

Независимо от этиологии и патогенеза ОПП, определяются общие звенья формирования повреждения почечной ткани, ведущим из которых

* Галкина О.В. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, Тел.: +7(812)338-69-31, E-mail: ovgalkina@mail.ru

считается развитие воспаления. Повреждающий фактор (ишемия, нефротоксичные агенты и прочие) стимулирует выработку эндотелиоцитами и клетками тубулярного эпителия медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов), в связи с чем лейкоциты перемещаются в очаг поражения и, выделяя медиаторы воспаления, усугубляют поражение почечной ткани, нарушая структуру цитоскелета клеток эпителия канальцев, которые подвергаются сдвиганию с последующим некрозом или апоптозом. Основной причиной снижения СКФ служит обструкция канальцев клетками, белковыми и клеточными цилиндрами, а также вазоконстрикция капилляров [4–6]. По своему определению биомаркер является не обязательно участником, но свидетелем патологического процесса [7], который должен отражать течение патогенетических этапов развития ОПП [4, 8, 9].

Биомаркеры острого повреждения почек должны удовлетворять следующим требованиям [8, 10, 11]:

1. обладать способностью к топической диагностике поврежденного сегмента нефрона (клубочек, проксимальный или дистальный каналец, интерстиций, сосуды);
2. нести информацию о причинах, характере и длительности повреждения почек (ОПП, ХБП), трансформации ОПП в ХБП;
3. обладать высокой специфичностью и чувствительностью в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов ОПП;
4. иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов ОПП: развития терминальной почечной недостаточности, потребности в заместительной почечной терапии и т.д.;
5. предоставлять возможность динамического контроля эффективности проводимой терапии.

В настоящее время «идеальный» для всех клинических ситуаций маркер ОПП подобрать невозможно, но аналитические свойства ряда веществ, уже используемых в этом качестве, позволяют судить о большинстве патологических процессов в почках [9, 11, 12].

Почки – один из главных органов, участвующих в развитии нейрогуморальной и иммунной патологии. Они играют главную роль в процессах очищения, в гомеостазе жидкости, электролитов и кислотно-основном балансе. ОПП – одна из основных причин летальности в группе больных с критически тяжелой патологией. Однако, несмотря на первичное поражение почек, на первый план в клинической картине выступают симптомы со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Концепция субклинического ОПП под-

черкивает, что при отсутствии клинических проявлений тубулярные повреждения имеют место и повышают риск прогрессирования дисфункции почек [13]. Последнее практическое руководство KDIGO предлагает новую концепцию, названную «Острая болезнь почек», чтобы подчеркнуть необходимость наблюдения за пациентами, пережившими эпизод ОПП [14].

Эпителий почечных канальцев – основная локализация воспалительного процесса [15]. При ОПП повреждение и гибель клеток сопровождаются выбросом циркулирующих медиаторов локального и системного воспалительно-оксидативного стресса различными механизмами, включая эпигенетические процессы. На моделях животных почка отвечает экспрессией IL-1 β , vascular cell adhesion molecule-1, and TGF- β в сочетании с клеточной инфильтрацией в почках и на заключительной стадии периваскулярным, перигломерулярным и перитубулярным фиброзом с увеличением содержания маркеров коллагенообразования [16]. Активация РААС может вносить свой вклад в ренальный фиброз путем подавления цитопротекторной функции белка Клото. Белок Клото экспрессируется главным образом в почечных дистальных извитых канальцах [17, 18]. Многофункциональный белок Клото регулирует фосфорно-кальциевый метаболизм и идентифицирован как значимая молекула в процессе старения. Его цитопротекторная роль изучена при ХБП и ремоделировании сердца. Белок Клото признан одним из нескольких объединяющих механизмов при кардио-пульмоно-ренальном синдроме. В экспериментальных моделях он оказывает антиоксидативное [19, 20] и антифиброзное [21] действие путем подавления сосудистого эндотелиального фактора роста и повышения экспрессии профиброзного TGF- β 1Smad/3 в клетках эпителия легких. Таким образом, почечные тубулярные клетки и ренальные фибробласты могут быть первичными клетками при прогрессировании ХБП, усугубляющими кардиоваскулярную и легочную патологию. В соответствии с концепцией субклинического ОПП ранние патологические изменения могут иметь место без очевидных клинических признаков благодаря высокой способности почек к адаптации, но они соответствуют медленно прогрессирующему дегенеративному процессу. Как только пройден порог адаптации, прогрессирование ХБП идет быстро. Общепринято, что все первичные причины ХБП реализуются по общему патогенезу и сводятся к фиброзу. *Альбуминурия* – суррогатный маркер прогрессирования ХБП и отражает эндотелиальную дисфунк-

цию. Даже небольшое увеличение альбуминурии связано с хронической патологией легких [22], ремоделированием правого и левого желудочков и патологической реакцией сердечно-сосудистой системы [23].

Важным признаком ОПП является снижение гломерулярной фильтрации (ГФ). Содержание сывороточного креатинина (СК), элиминирующегося из крови в основном ГФ, увеличивается при ОПП и до сих пор служит основным диагностическим тестом данного клинического синдрома. Однако уровень сывороточного креатинина является «не идеальным» маркером ввиду своей низкой специфичности (зависит не только от состояния почек, но и от возраста, пола, расы, диеты, мышечной массы, состояния обмена в мышечной ткани, физической нагрузки и степени гидратации, действия определенных лекарственных средств) и медленного ответа. Фактически уровень сыворо-

точного креатинина может не меняться в крови, пока функционируют более 50 % нефронов. В эксперименте на животных показано, что для полной регрессии ОПП лечебные мероприятия необходимо начинать до повышения креатинина в сыворотке крови выше нормальных значений [24–26].

Концентрация креатинина в сыворотке крови у старших детей и взрослых широко используется как маркер ОПП. Однако у новорожденных этот показатель отражает уровень креатинина в крови матери. Постоянная концентрация креатинина зависит от мышечной массы новорожденного и СКФ, которые обратно пропорционально связаны с гестационным возрастом. У новорожденных с низкой массой при рождении, но с нормальной для их гестационного возраста функцией почек СК увеличивается в первые 3–5 дней жизни, а затем медленно снижается в течение следующих нескольких недель. Эти сложности в интерпретации

Таблица / Table

Классификация биомаркеров острого повреждения почек [29] Classification of biomarkers of acute kidney damage [29]

I. Топическая классификация	
1. Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин и др.
2. Проксимальный каналец	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин-С мочи, IL-18
3. Дистальный каналец	GST, NGAL
4. Собирательная трубка	Калибиндин D28
5. Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
II. Патофизиологическая классификация	
1. Биомаркеры почечной функции	Креатинин, цистатин С сыворотки
2. Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопропан, 4-ОН-2-ноненал
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - Подоцитов - Тубулоинтерстиция - Факторы экзосомальной транскрипции	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФ3
4. Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF-β1, CTGF, Big-H3, Коллаген IV типа
6. Маркеры апоптоза	Аннексин-5
III. Клиническая классификация	
1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП	
2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП	
3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП	
4. Биомаркер, стратифицирующий тяжесть процесса	
5. Маркер с высокой предиктивной значимостью	
6. Маркер, характеризующий ответ на терапию	
IV. Рабочая классификация	
1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки
3. Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин
4. Внутриклеточные ферменты	NAG, α-GST, ρ-GST, ГТПП, ЩФ

Примечание. NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, KIM-1 – молекула почечного повреждения-1, IL-18 – интерлейкин-18, L-FABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты, GST – глутатион-S-трансфераза, NHE-3 – натрий-водородный обменник 3, TGF-β1 – фактор роста опухолей β1, CTGF – фактор роста соединительной ткани, NAG – N-ацетил-D-глюкозамидаза, ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ОПП – острое повреждение почек.

СК привели к поиску быстрого и чувствительного индикатора для выявления ренальной патологии у детей, в том числе у новорожденных с низкой массой тела при рождении [27].

Наиболее перспективные для ранней диагностики ОПП биомаркеры отражают не ГФ, а острое повреждение почечной паренхимы, клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, нарушения иммунного ответа и продукции цитокинов и хемокинов (таблица) [26–28].

Новые перспективные биомаркеры ОПП с потенциально высокой чувствительностью и специфичностью включают в себя плазменную панель (NGAL и цистатин С) и панель мочи (NGAL, ИЛ-18, KIM-1, L-FABP).

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов/липокалин-2) – наиболее изученный биомаркер ОПП. Изначально предполагалось, что почка является единственным источником повышения концентрации NGAL в биологических жидкостях, но впоследствии экспериментальные и клинические исследования кинетики NGAL показали наличие двух пулов [30–32]. Первый пул – системный, он определяет концентрацию NGAL в сыворотке крови, которая обусловлена как накоплением вследствие снижения ГФ, так и возросшей реабсорбцией этого белка в проксимальных канальцах. В ответ на повреждение почечных канальцев уровень NGAL возрастает в плазме крови в 7–16 раз. Второй пул – мочевой, он обеспечивается увеличением синтеза NGAL непосредственно в клетках тубулярного эпителия дистальных канальцев под действием повреждающего фактора. Экскреция NGAL с мочой на 24–48 часов опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [33–35]. В настоящее время имеются данные о способности NGAL подавлять апоптоз, стимулировать процессы пролиферации и эпителизации, что можно отнести к его цитопротекторным свойствам [32, 37–41].

Липокалины, в том числе и NGAL, обладают бактериостатическим эффектом, так как служат переносчиком сидерофоров, индуцируемых бактериями с целью транспортировки слаборастворимых гидроксильных комплексов, которые содержат необходимые для нормального функционирования бактериальной клетки ионы железа [42, 43]. Учитывая данные свойства, педиатры Университетского госпиталя Хорватии определили NGAL мочи у 134 детей с фебрильной лихорадкой разной этиологии. Максимальный уровень был у 80 пациентов с острым пиелонефритом, в связи с чем авторы считают, что NGAL мочи может быть полезен при

дифференцировке острого пиелонефрита от цистита (порог – cut-off 38,5 нг/мл), а также для отличия цистита от фебрильных состояний, не связанных с ИМС (порог – cut-off 20,4 нг/мл) [44]. Данное исследование особенно перспективно для обследования детей младшего возраста, у которых достаточно трудно определить уровень воспаления при инфекции мочевой системы.

В настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, определяющие зависимость экскреции NGAL с мочой в зависимости от уровня протеинурии, это объясняется наличием общих молекулярных механизмов реабсорбции в проксимальных канальцах NGAL и альбумина [38, 45].

По результатам мета-анализа, проведенного в 2009 году, куда были включены 2538 пациентов из 19 исследований, выполненных в 8 странах, были сделаны выводы о возможности использования уровня NGAL в крови и моче в качестве ранней диагностики ОПП [46].

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек-1) – трансмембранный гликопротеин, молекулы которого экспрессируются в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения. Определение мочевой экскреции KIM-1 в качестве биомаркера ОПП впервые предложено в 2002 году, когда в нефробиоптатах при остром тубулярном некрозе была обнаружена его повышенная концентрация [7]. Повышение сывороточной концентрации KIM-1 при повреждении клеток проксимальных канальцев опережает повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, его концентрация в моче увеличивается даже при небольшом повреждении почек, что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. В клинических исследованиях KIM-1 оказалась наиболее значимой в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП. Она выступает в роли чувствительного предиктора относительного риска летальности, а также предиктора необходимости проведения диализной терапии [40, 47]. В настоящее время не удается установить пороговые значения мочевой экскреции KIM-1, необходимые для ранней диагностики ОПП, так как большинство клинических исследований являются одноцентровыми и не столь многочисленными.

Интерлейкин-18 (IL-18) является провоспалительным цитокином продуцируемым в проксимальных канальцах. Повышенная его концентрация определяется в моче у больных с ишемическим

ОПП. В ряде исследований было определено, что увеличение концентрации ИЛ-18 мочи в раннем послеоперационном периоде позволяет предсказать развитие ОПП в течение ближайших 24 часов с вероятностью 73 %. Кроме того, повышение его концентрации опережает повышение концентрации креатинина сыворотки крови на 48–72 часа [12, 25, 36, 38, 41, 42, 48–51]. В экспериментальных исследованиях с использованием данного цитокина была доказана его роль в патогенезе ишемического острого канальцевого некроза, ишемии кишечника, миокарда, головного мозга, артритов [48, 49]. В литературе имеются данные о повышении мочевого экскреции ИЛ-18 у пациентов с сепсисом [36].

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein) является цитоплазматическим белком, который выделяется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. В случае ОПП повышение L-FABP определяется в первые 24 часа, в то время как повышение креатинина отмечается только через 72 часа. L-FABP относится к семейству белков – переносчиков жирных кислот, участвующих в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, регулирующий оксидативный стресс, связывая липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны [47]. В организме человека это вещество синтезируется в основном в печени, но в небольших количествах обнаруживается в почках и тонкой кишке. В нормальных условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [45]. Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением аппарата искусственного кровообращения [51]. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности [24, 38].

NGAL, IL-18, KIM-1 и L-FABP – наиболее перспективные мочевые маркеры ОПП не только при обследовании взрослых пациентов, но и в детской нефрологии. Широкому применению данных биомаркеров мешает отсутствие надежных референсных значений показателей у здоровых детей разного возраста и пола, так как известно небольшое число работ, определяющих нормальные значения этих маркеров у детей. Результаты обследования наибольшего числа здоровых детей (368) опубликованы в журнале *Pediatric Nephrology* в 2015

[52]. Анализировались биомаркеры путем линейной регрессии и по возрастным группам (3 – до 5 лет; 5 – до 10 лет; 10 – до 15 лет; 15 – до 18), чтобы определить, зависит ли уровень маркера от возраста и пола. Средние значения таковы: NGAL (6,6 ng/ml; интерквартильный размах – (ИКР) 2,8–17), IL-18 (21,6 пг/мл; ИКР 13,6–32,9), KIM-1 (410 пг/мл; ИКР 226–703), LFABP (3,4 пг/мл; ИКР 1,6–6,0). Средние значения NGAL значительно выше у девочек, чем у мальчиков, во всех возрастных группах (13,1 нг/мл, ИКР 5,3–26,6 vs. 3,5 нг/мл, ИКР 1,9–7,9; $p < ,001$). ИЛ-18 выше у девочек, чем у мальчиков, в возрасте от 10 – до 15 и от 15 – до 18 лет (31 нг/мл, ИКР 22,6–47,1 vs. 19 нг/мл, ИКР 12,5–27,9 и 27 нг/мл, 13,6–57,7 vs. 18 нг/мл, ИКР 14,4–24,9, соответственно $p < ,001$). LFABP немного выше у девочек между 10 и 15 годами (3,5 нг/мл, ИКР 2,0–5,2 vs. 1,8 нг/мл, 0,5–5,7; $p = 0,03$), но затем повышается у мальчиков между 15 и 18 годами (4,5 нг/мл, ИКР 2,9–6,3 vs. 2,5 нг/мл, ИКР 0,9–3,3; $p < ,001$). По KIM-1 гендерных различий авторы не обнаружили.

Функциональные маркеры

Цистатин С – белок из семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ, синтезируемый многими клетками организма, постоянно циркулирующий в крови, свободно фильтруемый в клубочках почек, а затем полностью метаболизируемый в проксимальных канальцах и не секретированный в них [2]. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения почек составляет 86 %, специфичность – 82 %. При обследовании 85 пациентов в соответствии с критериями RIFLE с высоким риском развития ОПП увеличение сывороточной концентрации цистатина С предшествовало повышению уровня креатинина на 24–48 часов [47]. Похожие данные были получены при обследовании пациентов после кардиохирургических вмешательств; цистатин С в сыворотке был чувствительным маркером ОПП и позволял оценивать относительный риск летального исхода и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии [48]. Определение плазменной/сывороточной концентрации цистатина С при остром некрозе канальцев позволяет лучше прогнозировать потребность в почечной заместительной терапии, чем СК [12]. Концентрация цистатина С в плазме крови наряду с креатинином служит основой для расчетного определения СКФ, в частности, по считающейся наиболее точной и современной формуле СКД-EPI 2009 [50]. В то же время экскреция цистатина С с мочой, как и NGAL, зависит от выраженности

протеинурии в связи с конкуренцией с альбумином за мегалин-кубулин-опосредованный эндотелиоз в проксимальных канальцах [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль биомаркеров как ранних маркеров острого повреждения почек является двойкой. С одной стороны, они способны стать весьма чувствительными для обнаружения острого повреждения почек на ранней, доклинической стадии, в связи с чем могут благоприятно повлиять на исход ввиду своевременной начатой заместительной терапии. А с другой стороны, необходимо глубокое понимание физиологической и патофизиологической роли, определение чувствительности и специфичности при поражении различных частей нефрона в момент острого процесса и в период восстановления, определение референсных значений, и, самое главное, целесообразность их использования при различных видах патологии почек [32].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек Сообщение 1. *Нефрология* 2014;18(4):25–32 [Proletov IYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniia pochek Soobshchenie 1. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014; 18(4): 25-32 (In Rus.)]
2. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2016;17(6):1503–1520
3. Гурина ОП, Дементьева ЕА, Блинов АЕ и др. Иммунофенотип лимфоцитов при вирус-ассоциированном гломерулонефрите у детей. В сборнике «Современная педиатрия», Санкт-Петербург – Белые ночи – 2018. Материалы форума. 2018. С. 38–39 [Gurina OP, Dement'eva EA, Blinov AE et al. Immunofenotip limfocitov pri virus-assotciirovannom glomerulonefrite u detei'. V sbornike «Sovremennaiia pediatriia», Sankt-Peterburg – Bely'e nochi – 2018 Materialy' foruma. 2018. S. 38–39]
4. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dialysis Transplant* 2009;24(11):3349–3354
5. Herget Rosenthal S, Marggraf G, Husing J. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2014;66(3): 1115–1122
6. Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes, Jan Bakker. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012;5(2):102–108
7. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):547–558
8. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(2):89–94
9. Hollmen ME, Kyllonen LE, Inkinen KA et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int* 2011;79(4):89–98
10. Harpur E, Ennulat D, Hoffman D. Biological Qualification of Biomarkers of Chemical-Induced Renal Toxicity in Two Strains of Male Rat. *Toxicol Sci* 2011;122(2):235–252
11. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;77:708–714
12. Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver type fatty acid binding protein in septic shock: effect of polymyxin B immobilized fiber hemoperfusion. *Shock* 2009; 31(5):454–459
13. Driver TH, Katz R, Ix JH et al. Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014;64(1):49–56. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.432
14. KDIGO. Clinical Practice Guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* 2012;2,2. doi:10.1038/kisup.2012.2
15. Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31(6):703–711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507
16. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:117–136. doi: 10.1159/000349968.
17. Hu MC. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1290–1302. doi: 10.1681/ASN.2014050465
18. Добронравов ВА. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология* 2016; 20(4):10–24 [Dobronravov VA. Fosfat, pochki, kosti i serdechnososudistaia sistema. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016; 20(4):10–24 (In Rus.)]
19. Shin IS, Shin HK, Kim JC, Lee MY. Role of Klotho, an antiaging protein, in pulmonary fibrosis. *Arch Toxicol* 2015;89(5):785–795. doi: 10.1007/s00204-014-1282-y
20. Romundstad S, Naustdal T, Romundstad PR et al. COPD and microalbuminuria: a 12-year follow-up study. *Eur Respir J* 2014;43(4):1042–1050. doi: 10.1183/09031936.00160213
21. Katz DH, Burns JA, Aguilar FGet al. Albuminuria is independently associated with cardiac remodeling, abnormal right and left ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2(6):586–596. doi:10.1016/j.jchf.2014.05.016
22. Nicocia G, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(1):91–98
23. Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(1):91–98
24. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(6): 545–549
25. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199–203
26. Trang K. Huynh, David A Bateman, Elvira Parravicini et al. Reference Values of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* 2009 November; 66(5): 528–532. doi:10.1203/PDR.0b013e3181baa3dd
27. Ek-Von Mentzer BA, Zhang F, Hamilton JA. Binding of 13-HODE and 15-HETE to phospholipid bilayers, albumin, and intracellular fatty acid binding proteins. implications for transmembrane and intracellular transport and for protection from lipid peroxidation. *J Biol Chem* 2014; 276(19): 15575–15580
28. Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012; 5(2): 102–108
29. Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(4):1012–1024
30. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54(2): 2577–2584

31. Parikh CR, Jani A, Mishra J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive bio-markers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(1): 1639–1645
32. Mori K, Lee HT, Rapoport D. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115 (3): 610–621
33. Nejat M, Hill JV, Pickering J. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (5): 1553–1558
34. Portilla D, Dent C, Sugaya T et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2007; 73:465–472
35. Schmidt Ott KM, Mori K, Li JY. Dual action of neutrophil gelatinase associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (2): 407–413
36. Liang XL, Liu SX, Chen YH. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective. *Biomarkers* 2010; 15 (4): 332–339
37. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (2): 220–225
38. Negishi K, Noiri E, Doi K. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009; 174 (4): 1154–1159
39. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148 (11): 810–819
40. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011; 79 (10): 1119–1130
41. Wang Z, Ji Y, Wang S, Wang R. Protective effect of intestinal ischemic preconditioning on ischemia reperfusion-caused lung injury in rats. *Inflammation* 2015; 38(3): 424–432
42. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231–1238
43. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2012; 10 (5):1033–1043
44. Arambašić J, Mandić S, Debeljak Ž et al. Differentiation of acute pyelonephritis from other febrile states in children using urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL). *Clin Chem Lab Med* 2016 Jan; 54(1):55–61. doi: 10.1515/cclm-2015-0377
45. Ichimura T, Hung CC, Yang SA. Kidney injury molecule 1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant induced renal injury. *Am J Physiol* 2004; 286 (3): 552–563
46. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther* 2007; 5 (B): 463–470
47. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2015; 89 (3): 457–473
48. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1714–1724
49. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1497–1500
50. Uchino S, Doig GS, Bellomo R. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32 (5):1669–1677
51. Bennett MR, Nehus E, Haffner Ch et al. Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015; 30(4): 677–685

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

Сведения об авторах:

Author information:

Проф. Смирнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(921)429-49-31, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru. ORCID.ORG/0000-0002-0581-7285
Prof. Natalia Smirnowa, PhD, DMedSci,
197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of the head of pediatric department of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L.Tolstoy street, 6-8, Saint Petersburg, Russia, +7(921)429-49-31, e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru. ORCID.ORG/0000-0002-0581-7285

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза, заведующая лабораторией. Тел.: +7 (812) 338-69-31, E-mail: ovgalkina@mail.ru
Olga Galkina PhD,
197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis, head. +7(812)338-69-31, E-mail: ovgalkina@mail.ru

Проф. Новикова Валерия Павловна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедры детских болезней педиатрического факультета; Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, заведующая лабораторией. Тел. +7(911)738-63-50, e-mail: novikova-vp@mail.ru. ORCID4 0000-0002-0992-1709
Prof. Valeria Novikova, MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 6-8 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, children diseases department; Saint Petersburg, Litovskaja str.,2, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; laboratory of medical and social problems in pediatrics the head Phone +7(911)738-63-50, e-mail: novikova-vp@mail.ru ORCID4 0000-0002-0992-1709

Прокопьева Наталья Эдуардовна
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, врач-исследователь. ORCID ID 0000-0001-5412-1412
Natalja Prokopjeva, MD
194100, Saint Petersburg Litovskaja str., 2, Saint Petersburg State Pediatric Medical University laboratory of medical and social problems in pediatrics, physician-researcher of. ORCID ID 0000-0001-5412-1412

Поступила в редакцию: 14.03.2019
Принята в печать: 21.05.2019
Article received: 14.03.2019
Accepted for publication: 21.05.2019