

© Я.Ю.Пролетов, Е.С.Саганова, А.В.Смирнов, 2014
УДК [616.61-001-036.11-07]:575.17

Я.Ю. Пролетов¹, Е.С. Саганова¹, А.В. Смирнов¹

БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ I

Ia.Iu. Proletov, E.S. Saganova, A.V. Smirnov

BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY. COMMUNICATION I

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова, Россия.

РЕФЕРАТ

В последние несколько лет все большее внимание привлекает возможность использования биомаркеров в диагностике острого повреждения почек. Данный факт обусловлен рядом недостатков таких традиционных параметров, как концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови, измерение темпа диуреза, которые, с одной стороны, зависят от ряда экстраренальных факторов, с другой – их изменение происходит на поздних, необратимых этапах повреждения почечной ткани. В данной статье проанализированы возможности использования ряда маркеров в ранней диагностике различных вариантов ОПП. В публикуемой первой части работы рассматривается понятие биомаркера, подходы к их классификации, а также доказанная по данным экспериментальных и клинических исследований роль наиболее изученных биомаркеров, таких как нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL), молекула почечного повреждения (KIM-1), интерлейкин-18, печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP), цистатин С и др.

Ключевые слова: биомаркер, НГАЛ, цистатин С, ОПП.

ABSTRACT

In the past few years increasing attention attended to the possibility of using biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury because of disadvantages of the traditional parameters such as serum creatinine and urea, diuresis measurement, which on the one hand depends on a number of extrarenal factors, on the other – they change occurs in the later, irreversible stages of renal tissue damage. This article analyzes the possibility of using a number of markers in the early diagnosis of different types of AKI. First part of work discusses the concept of biomarker, approaches to classification, as well as proven according to experimental and clinical studies diagnostic value of the most studied biomarkers such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule (KIM-1), interleukin-18, the liver fatty acid binding protein (L-FABP), cystatin C, etc.

Key words: biomarker, NGAL, cystatin C, AKI.

ВВЕДЕНИЕ

В качестве традиционных клинических параметров в диагностике острого повреждения почек на протяжении последних десятилетий используется определение уровней креатинина и мочевины сыворотки крови. Однако концентрация данных веществ зависит от ряда как почечных, так и внепочечных факторов. На значение креатинина влияют такие факторы, как возраст пациента, пол, раса, мышечная масса, физическая нагрузка, характер питания, инфекции, прием лекарственных препаратов [1, 2].

Его концентрация может повышаться через длительное время, до 72 ч, после развития острого

повреждения почек (ОПП, что объясняется тем, что повреждение на клеточном и молекулярном уровнях предшествует изменениям экскреторной функции почек [3,–5]. При этом дисфункция менее 50% нефронов может вообще не отражаться на значениях креатининемии [6].

Уровень мочевины сыворотки также подвержен влиянию многочисленных внепочечных причин. Известно, что потребление белковой пищи, катаболизм, прием высоких доз стероидов, кровотечение из желудочно-кишечного тракта способны в значительной степени повышать концентрацию мочевины крови [7, 8].

Вышеуказанные причины объясняют низкую чувствительность и специфичность использования концентраций креатинина и мочевины сыворотки

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, каф. пропедевтики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812)-234-01-65, E-mail: yan.proletov@gmail.com

крови в ранней диагностике ОПП. Поздняя диагностика ОПП, когда уже развились необратимые повреждения почечной ткани, существенно снижает эффективность лечебных мероприятий. Неудивительно, что смертность и развитие терминальной почечной недостаточности у пациентов с ОПП остаются на стабильно высоком уровне в течение последних 50–60 лет, несмотря на очевидные успехи в техническом совершенствовании методов ЗПТ [9]. Возможно, что применение биомаркеров повреждения почечной ткани в диагностике ОПП (предиктивная диагностика), по примеру использования кардиоспецифических белков в неотложной кардиологии, позволит оценивать формирование патологического процесса в почках на более ранних стадиях его развития, а следовательно, существенно улучшить результаты терапии [10]. Только в течение последних 10–15 лет успехи в области молекулярной биологии, транскриптомики, метаболомики, протеомики, достижения в расшифровке генома человека, а также развитие информационных технологий предоставили медицинской науке возможность анализировать сложные биологические системы [11–13]. Это предопределило появление исследований, в которых изучается возможность применения различных молекул, содержащихся в биологических средах организма человека, с целью оценки ранних этапов повреждения почечной ткани. По мнению большинства исследователей, биомаркеры в идеале должны удовлетворять следующим требованиям [14]:

1. Обладать способностью к топической диагностике поврежденного компартмента нефрона (клубочек, проксимальный каналец, дистальный каналец, интерстиций, сосудистое поражение).
2. Нести информацию о характере (этиологии) и длительности повреждения почек (ОПП, ХБП, «ОПП на ХБП»).
3. Обладать высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное, постренальное).
4. Иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов ОПП: смертности, развития терминальной почечной недостаточности, потребности в заместительной почечной терапии и т.д.
5. Предоставлять возможность динамического контроля за эффективностью проводимой терапии.

Принципы классификации биомаркеров острого повреждения почек

Современные представления о патогенезе ОПП сложились на основании многочисленных

исследований на животных. Большинство исследователей полагают, что независимо от этиологии и патогенеза ОПП, имеются общие ключевые звенья формирования повреждения почечной ткани. Ведущим в настоящее время считается развитие воспалительного процесса. Повреждающий фактор (ишемия, нефротоксичные агенты и т.д.) вызывает выработку медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов) эндотелиоцитами и клетками тубулярного эпителия. Лейкоциты, в том числе нейтрофилы, перемещаются в очаг поражения на ранних этапах процесса и, выделяя цитокины, усугубляют поражение почечной ткани. Нарушается структура цитоскелета клеток эпителия канальцев, которые подвергаются сжатию с последующим некрозом или апоптозом. Обструкция канальцев клетками, белковыми и клеточными цилиндрами, а также вазоконстрикция капилляров, как полагают, являются причиной снижения СКФ [15–18]. Биомаркер, по определению являющийся не обязательно участником, но обязательно свидетелем патологического процесса [14], должен отражать течение описанных патогенетических этапов развития ОПП. В настоящее время опубликовано большое количество как экспериментальных, так и клинических исследований, предлагающих использование различных биомаркеров для диагностики ОПП [6, 14, 15, 19–21]. Одним из наиболее распространенных подходов к их классификации является соотношение биомаркера с преимущественной локализацией повреждения определенного микроструктурного компартмента почки [22]. Другой подход к классификации основан на патофизиологическом принципе, когда определенные биомаркеры соотносятся с характером патологического процесса (табл. 1) [23]. Последняя классификация имеет скорее научное значение, поскольку в большей степени описывает перспективы применения биомаркеров в клинической практике. Целесообразным представляется включение в данную модель группы биомаркеров апоптоза (аннексин-5), поскольку данный процесс является достаточно ранним этапом повреждения почечной ткани. Способность маркера отражать различные аспекты течения ОПП предопределило их дифференциацию по клинической значимости [24].

Следует сказать, что первые клинические исследования, доказывающие роль биомаркеров в диагностике ОПП, были выполнены на достаточно узких и специфических когортах больных, в частности у педиатрических пациентов, которым выполнялись сложные кардиохирургические операции. Впоследствии попытки валидизировать возможность

их использования в более разнородных группах, в том числе у пациентов, поступающих в отделения реанимации, оказались не столь результативными [20]. При анализе клинических исследований было выявлено, что в большинстве из них оценивалась роль биомаркеров в презентационной диагностике ОПП, которое было предварительно верифицировано на основании оценки уровня креатинина. Доказательная база в отношении предиктивной роли биомаркеров имеется для достаточно ограниченного числа молекул. К их числу могут быть отнесены маркеры почечной дисфункции, белки с повышенным синтезом при ОПП, низкомолекулярные белки мочи и внутриклеточные ферменты клеток тубулярного эпителия, которые составляют так называемую рабочую классификацию биомаркеров (табл. 1) [19], используемую в данной работе.

Белки, экспрессия которых повышается при остром повреждении почек.

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL/липокалин-2)

NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин/липокалин-2) является небольшой молекулой с массой 25 кДа, состоящей из 178 аминокислот. Молекулы NGAL находятся в биологических жидкостях преимущественно в форме мономеров, лишь небольшая доля их представляет собой димерную или тримерную структуру. Изначально липокалин-2 был обнаружен в желатиназе (матриксная металлопротеиназа-9) нейтрофилов человека, что и определило его альтернативное название [25]. Впоследствии была доказана способность NGAL экспрессироваться и в других клетках человека, в частности в адипоцитах, респираторном и клеточном эпителии, гепатоцитах, почечных канальцах, иммунных клетках [26, 27]. NGAL, как и другие вещества группы липокалинов, служит переносчиком различных лигандов, в том числе сидерофоров, которые продуцируются бактериями с целью транспортировки слаборастворимых гидроксильных комплексов, содержащих необходимые для нормального функ-

Таблица 1

Классификация биомаркеров острого повреждения почек

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 и др.
3. Дистальный каналец	GST, NGAL
4. Собирательная трубка	калибиндин D28
5. Петля Генле	остеопонтин, NHE-3
II. Патолофизиологическая классификация	
1. Биомаркеры почечной функции	креатинин, цистатин С сыворотки и др.
2. Биомаркеры оксидативного стресса	8(A2α)-изопропан, 4-ОН-2-ноненал и др.
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - подоцитов - тубулоинтерстиция - факторы экзосомальной транскрипции	подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP ATF3
4. Маркеры иммунного ответа	иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
5. Маркеры фиброза	TGF-β1, CTGF, Big-H3, Collagen type IV
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 энзимы	NAG, α-GST, γ-GST, ГГТП, ЩФ

Примечание. NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин; KIM-1 – молекула почечного повреждения; 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; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

ционирования бактериальной клетки ионы железа. Данное свойство определяет бактериостатический эффект данной молекулы, поскольку, связывая сидерофоры микроорганизмов, NGAL ограничивает поступление в них железа, что ведет к уменьшению бактериального роста [28]. Имеются данные о способности NGAL подавлять процессы апоптоза, стимулировать процессы пролиферации и эпителизации, что можно отнести к его цитопротективным свойствам [29, 30]. С другой стороны – экспрессия NGAL значительно повышается при некоторых вариантах онкологических заболеваний и является предиктором плохого прогноза [31, 32]. Данный эффект обусловлен его связыванием с матриксной металлопротеиназой MMP-9, что усиливает ферментную активность последней в отношении базальных мембран, экстрацеллюлярного матрикса и приводит к повышению ангиогенеза, инвазии опухоли и ее метастазированию. Таким образом, роль NGAL в биологии человека представляется достаточно противоречивой – наряду с благоприятным для организма протективным действием, данная молекула обладает и явно отрицательными свойствами. Это противоречие в некоторой степени объясняется следующим. До определенного этапа внутриклеточный путь молекулы представляется ясным – при участии определенных переносчиков, например мегалина, NGAL попадает в эндосомы. Однако дальнейший путь определяется тем, с какой молекулой впоследствии свяжется NGAL.

Свободный NGAL (Апо-NGAL) быстро связывает внутриклеточное железо, что ведет к подавлению процессов пролиферации и индукции апоптоза. NGAL, связанный с сидерофорами и железом, активирует внутриклеточный транспорт железа, что, наоборот, повышает пролиферацию и эпителиальную трансформацию. Когда же NGAL связывается с MMP-9, активируется проонкогенный эффект последней. Данная концепция схематично представлена на рис. 1.

Использование NGAL в качестве маркера почечного повреждения впервые было предложено в 2003 году. При изучении профиля транскриптомтики в экспериментальной модели ишемического ОПП у мышей было показано, что экспрессия мРНК гена липокалина-2 была наиболее ранней и высокой [33]. Дальнейшие исследования в области протеомики выявили высокое содержание NGAL в почечной ткани, сыворотке крови и моче при ишемическом повреждении [34]. Первоначально предполагалось, что почка является единственным источником повышения концентрации молекулы в биологических жидкостях. Однако впоследствии экспериментальные и клинические исследования кинетики NGAL показали наличие двух пулов. Первый называется системным и определяет концентрацию NGAL в сыворотке крови. При повреждении почек повышается синтез вещества во всех тканях организма, которые, как считается, принимают участие в запуске природного меха-

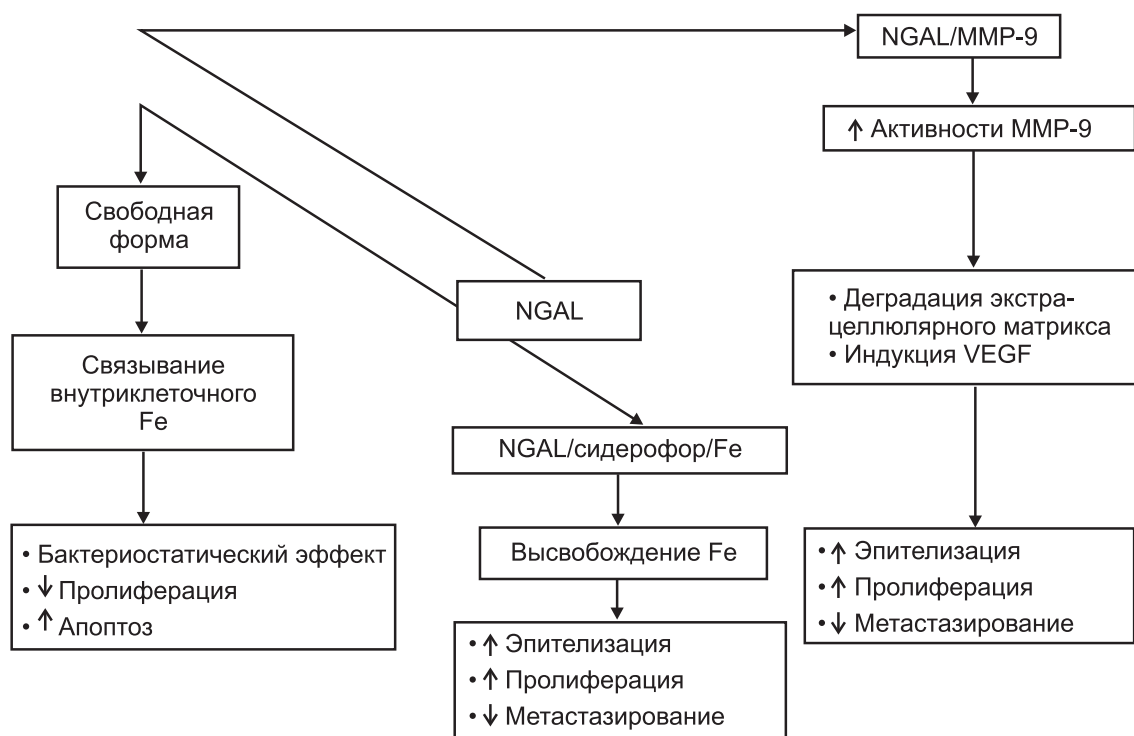


Рис. 1. Биологическая роль NGAL в зависимости от связывания с различными молекулами.

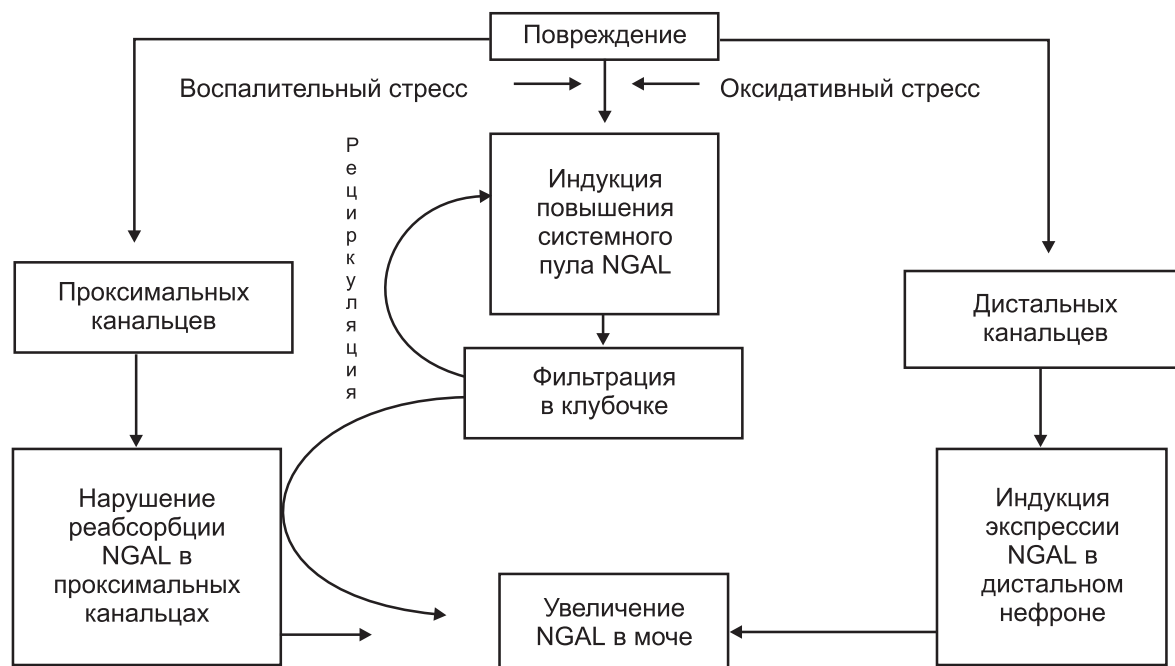


Рис. 2. Диагностическое значение определения NGAL в сыворотке крови и моче. Печатается с разрешения редакции журнала «Нефрология».

низма защиты почечной ткани и обуславливается цитопротективными свойствами NGAL. Повышение концентрации NGAL в сыворотке крови обусловлено как накоплением вследствие снижения фильтрационной функции почек, так и возросшей реабсорбцией данного белка в проксимальных канальцах, которая осуществляется по механизму мегалин-опосредованного эндоцитоза, обеспечивая рециркуляцию NGAL. Второй пул называется мочевым и обусловлен увеличением синтеза NGAL непосредственно в клетках тубулярного эпителия дистальных канальцев под действием повреждающего фактора (рис. 2) [35–37].

NGAL является наиболее изученным биомаркером ОПП. Первые клинические исследования были выполнены у пациентов после кардиохирургических вмешательств в педиатрической практике. Была доказана роль данного маркера как чувствительного предиктора развития ОПП после оперативного вмешательства с применением АИК. Анализ динамики концентрации NGAL в крови позволил составить прогноз в отношении выраженности последующего нарастания уровня азотемии, длительности ОПП, потребности ЗПТ, смертности и длительности госпитализации [38, 39]. Повышение концентрации NGAL в сыворотке крови и моче также выступило в роли чувствительных маркеров ОПП у пациентов после коронарографии [40]. Менее очевидные результаты (чувствительность 38,1–50%) были получены при обследовании взрослых пациентов [41–44], у

которых, по всей вероятности, экспрессия NGAL изначально выше вследствие предсуществующей почечной дисфункции [45], сахарного диабета [46] и, возможно, атеросклероза. Значительное число исследований подтверждают оправданность определения уровня NGAL в сыворотке крови и моче при диагностике ОПП в гетерогенных группах пациентов, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии [20, 47]. Концентрация NGAL в моче является ранним маркером ОПП у детей с гемолитико-уремическим синдромом [48], предиктором ОПП у взрослых с травматическим шоком [49]. В ряде исследований была доказана возможность использования NGAL при мониторинге функции почек у пациентов, получающих потенциально нефротоксичные препараты [50]. У пациентов с сепсисом NGAL может повышаться и при отсутствии ОПП [51], что, по всей видимости, объясняется его экспрессией как острофазового показателя в ответ на инфекционный процесс [52]. В трансплантологии была доказана роль NGAL в качестве предиктора отсроченной функции трансплантата и потребности в диализе [53, 54]. По результатам мета-анализа, проведенного в 2009 году, куда было включено 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, были доказаны высокая чувствительность (95%) и специфичность (95%), а также возможность с его помощью предска-зы-

вать необходимость проведения заместительной почечной терапии и оценивать относительный риск смертности. Значения концентрации NGAL в крови, позволяющие предсказывать ОПП с достаточно высокой вероятностью, находятся в пределах 100–270 нг/мл, при этом пограничный уровень для взрослых составляет 170 нг/мл, а для детей – 100–135 нг/мл [55].

Помимо перечисленных преимуществ применения NGAL в ранней диагностике ОПП, следует иметь в виду ряд ограничений по его использованию в практической работе, поскольку некоторые сопутствующие заболевания могут оказывать влияние на его концентрацию в крови. Доказано, что уровень сывороточного NGAL может повышаться при артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях [10]. В настоящее время накоплено достаточное количество данных, позволяющих говорить о том, что экспрессия NGAL как в сыворотке крови, так и в моче может отражать не только острое, но и хроническое повреждение почечной ткани, что затрудняет диагностику «ОПП на ХБП» у таких пациентов. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии [37, 56]. Данный факт может быть объяснен с нескольких позиций. Одним из объяснений является наличие общих молекулярных механизмов реабсорбции в проксимальных канальцах NGAL и альбумина, который обладает большим сродством к мегалин-кубулиновому рецептору эндоцитоза. Кроме того, сама протеинурия может оказывать повреждающее действие на эпителий канальцев, препятствуя, таким образом, рецирку-

ляции системного пула NGAL (рис. 3, 4). Данный механизм особенно актуален при диагностике ОПП у пациентов с нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП [57]. При обследовании 79 пациентов с первичной гломерулярной патологией было показано, что протеинурия выше 3,5 г/сут достоверно повышает уровень экскреции NGAL с мочой [37]. В табл. 2 представлены статистические показатели диагностической значимости определения NGAL в сыворотке крови и моче с целью диагностики ОПП.

KIM-1 (kidney injury molecule, молекула почечного повреждения)

KIM-1 является трансмембранным гликопротеином, имеющим отделяющийся внешний домен с молекулярной массой 90 кДа, концентрацию которого возможно определить в моче [60, 61]. Предполагается, что физиологическая роль данной молекулы – участие в регенераторных процессах при повреждении эпителиальных клеток. Экспериментально была продемонстрирована роль KIM-1 в качестве рецептора, через который опосредуется фагоцитоз поврежденных клеток проксимальных канальцев [62]. Доказано, что в физиологических условиях он практически не определяется в почечной ткани, однако при воздействии различных повреждающих факторов на почку в клетках тубулярного эпителия происходит значительное повышение экспрессии KIM-1 [63]. Определение мочевого экскреции KIM-1 в качестве биомаркера ОПП было впервые предложено в 2002 году, когда в нефробиоптатах при остром тубулярном некрозе была обнаружена его повышенная экспрессия [64]. В ряде экспериментальных работ была продемон-

Таблица 2

Статистические показатели роли NGAL в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	Кровь	0,76	52,3	90,6	67,9	83,0
	Моча	0,77	48,4	67,7	75,7	76,0
ОПП у пациентов в ОРИТ	Кровь	0,79	64,7	81,5	78,5	77,5
	Моча	0,76	87,7	82,0	70,6	79,9
Рентгеноконтрастная нефропатия	Кровь	0,73	20,0	97,0	-	-
	Моча	-	-	-	-	-
ОПП у пациентов в приемном отделении	Кровь	0,82	70,0	99,0	-	-
	Моча	0,88	15,0	98,0	-	-

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: AUC (area under curve) – среднее значение площади под характеристической кривой диагностического теста (ROC-кривой – receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) – среднее значение прогностической ценности положительного результата (отношение истинно положительных результатов к положительным результатам, определенным с применением диагностического теста); NPV (negative predictive value) – среднее значение прогностической ценности отрицательного результата (отношение истинно отрицательных результатов к отрицательным результатам, определенным с применением диагностического теста); Se (sensitivity) – чувствительность диагностического теста (доля лиц с заболеванием, имеющих положительный результат диагностического теста); Sp (specificity) – специфичность диагностического теста (доля лиц без заболевания, имеющих отрицательный результат диагностического теста). Данные представлены на основании обзоров исследований, опубликованных в 2013 году [21, 58]; статистические термины переведены в соответствии с [59].

Таблица 3

Статистические показатели роли KIM-1 в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,75	49,0	87,7	71,2	73,1
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,63	-	-	-	-
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,71	17,0	95,0	-	-

Таблица 4

Статистические показатели роли IL-18 в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,69	43,3	88,7	75,0	66,0
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,61	62,0	78,0	-	-
Рентгеноконтрастная нефропатия	0,72	20,0	96,0	-	-
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,64	14,0	94,0	-	-

стирована роль KIM-1 в качестве чувствительного и специфичного маркера ОПП, индуцированного введением нефротоксичных агентов [65]. В клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП, выступая в роли чувствительного предиктора относительного риска летальности, необходимости проведения диализной терапии, в том числе у больных после кардиохирургических вмешательств [66–68]. Вместе с тем, большинство клинических исследований в настоящее время являются одноцентровыми и не столь многочисленными, что не позволяет установить пороговые значения мочевого экскреции KIM-1, необходимые для ранней диагностики ОПП (табл. 3).

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein)

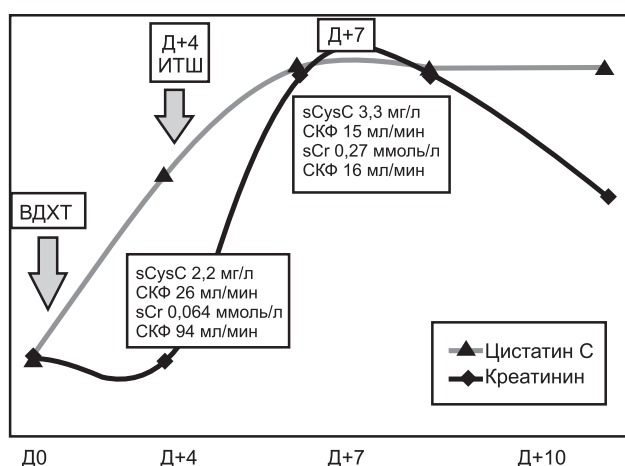


Рис. 3. Динамика цистатина С и креатинина у пациентки с ОПП на фоне развития инфекционно-токсического шока (ИТШ). ВДХТ – высокодозная химиотерапия; sCysC – концентрация цистатина С в сыворотке крови; sCr – концентрация креатинина в сыворотке крови; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формулам СКД-EPI.

L-FABP является цитоплазматическим белком с молекулярной массой 15 кДа, который экспрессируется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. Он относится к семейству белков-переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют окислительный стресс, связывая липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны [69]. В организме человека данная молекула 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, затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [70], что позволяет диагностировать ОПП при их повреждении и было впервые продемонстрировано на модели ишемического канальцевого некроза у животных [71].

Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением АИК [72]. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности [73, 74]. Исследование концентрации данного маркера в моче позволило говорить о нем как о приемлемом биомаркере ОПП у пациентов, поступающих в отделения реанимации (AUC 0,95, PPV 100%, NPV 85%) [75].

Интерлейкин-18 (IL-18)

Интерлейкин-18 является провоспалительным цитокином и принимает участие в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Он продуцируется большим количеством клеток, в том числе макрофагами, остеобластами, клетками почечного и кишечного эпителия [76]. В экспериментальных исследованиях с использованием

специфического ингибитора (антитела) данного цитокина была доказана его роль в патогенезе ишемического острого канальцевого некроза, ишемии кишечника, миокарда, головного мозга, артритов [14]. Впоследствии была выявлена повышенная экскреция ИЛ-18 с мочой у мышей с ишемическим острым канальцевым некрозом, сочетающаяся с увеличением экспрессии цитокина в почечной ткани, что предопределило появление клинических исследований, направленных на выяснение возможной роли ИЛ-18 в ранней диагностике ОПП у человека. Было установлено, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств увеличение концентрации ИЛ-18 в крови может служить надежным признаком раннего развития ОПП [67]. В ряде исследований, выполненных у пациентов в блоке интенсивной терапии, также было доказано значение ИЛ-18 в ранней диагностике ОПП [77, 78]. В литературе имеются данные о повышении мочевого экскреции ИЛ-18 у пациентов с сепсисом [78]. В то же время, некоторые авторы ставят под сомнение диагностическую значимость данного маркера при ОПП [79]. Статистическая оценка диагностической значимости ИЛ-18 в диагностике ОПП приведена в табл. 4.

Функциональные маркеры

Цистатин-С

Цистатин С представляет собой полипептидную цепочку, состоящую из 120 аминокислот, с молекулярной массой 13 кДа. Он относится к семейству белков, которые являются ингибиторами цистеиновых эндопептидаз (протеаз). Цистеиновые протеазы являются внутриклеточными ферментами, которые катализируют распад полипептидов. Цистатин С относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, таким образом предохраняя организм от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Цистатин С поступает из клеток в кровотоки равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне [80, 81]. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным бел-

кам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах [82]. Сывороточная концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, не зависит от питания, массы тела, пола, возраста [83, 84]. Отсутствие периода кумуляции при снижении скорости клубочковой фильтрации определило возможность использования сывороточной концентрации цистатина С в качестве маркера ОПП, поскольку она наиболее точно отражает текущие значения СКФ [85]. Для расчета СКФ по цистатину С в настоящее время предложено большое количество формул [81]. Повышение мочевого экскреции цистатина С происходит при нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах, что определяет клиническое значение оценки его уровня в моче при остром тубулярном некрозе [86].

Первые клинические исследования возможности использования цистатина С в качестве раннего маркера ОПП продемонстрировали противоречивые результаты. При обследовании 85 пациентов с высоким риском развития ОПП в соответствии с критериями RIFLE увеличение сывороточной концентрации цистатина С предшествовало повышению уровня креатинина на 1–2 дня [4]. Аналогичные данные были получены при обследовании 318 пациентов, проходящих лечение в отделениях интенсивной терапии с различными диагнозами [87]. При обследовании пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, цистатин С в сыворотке был чувствительным маркером ОПП и позволял оценивать относительный риск смертности и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии [88].

Цистатин С в моче является предиктором потребности в диализе у пациентов, находящихся в отделениях реанимации с установленным диагнозом ОПП [89]. В диагностике более легких ва-

Таблица 5

Статистические показатели роли цистатина С в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	Биоматериал	AUC	PPV, %	NPV, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	Кровь	0,73	63	84
	Моча	0,65	52	82
ОПП у пациентов в ОРИТ	Кровь	0,80	42	85
	Моча	0,68	75	95
Рентгеноконтрастная нефропатия	Кровь	0,93	56,7	98,0
ОПП у пациентов в приемном отделении	Кровь	0,87	48,0	94,0
	Моча	0,59	32,0	84,0

риантов ОПП цистатин С в моче является менее чувствительным маркером [66, 67, 90–92].

В качестве примера ранней диагностики ОПП на основании оценки СКФ по цистатину С можно привести клинический случай наблюдении пациентки с AL-амилоидозом после высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток крови, госпитализированной в клинику ПСПБГМУ им. акад. И.П.Павлова. На рис. 3 представлена динамика сывороточной концентрации креатинина и цистатина С. На четвертый день после пересадки стволовых клеток у больной развился инфекционно-токсический шок, при концентрации креатинина, остававшейся прежней и соответствовавшей нормальной азотовыделительной функции почек – СКФ 94 мл/мин, отмечалось нарастание уровня цистатина С, расчетная СКФ по цистатину С (формула CKD-EPI 2012) составляла 26 мл/мин/1,73 м². Лишь через трое суток был отмечен подъем концентрации креатинина в сыворотке крови, и значения СКФ по цистатину С и креатинину сравнялись.

В мета-анализе, проведенном в 2011 году, были проанализированы результаты 19 исследований, включившие 3336 пациентов. На основании результатов сравнительного анализа, был сделан вывод, что увеличение концентрации цистатина С в сыворотке является хорошим предиктором ОПП (чувствительность 86%, специфичность 82%), тогда как цистатин С в моче обладает умеренной диагностической значимостью [93]. В 2012 году результаты данного мета-анализа были дополнены новыми исследованиями, на основании чего авторы заключили, что цистатин С является скорее хорошим маркером, нежели предиктором ОПП, что вполне соответствует клиническим задачам [94]. При использовании метода нефелометрии нормальными значениями цистатина С в сыворотке крови следует считать для мужчин 0,56–0,98 мг/л, для женщин – 0,52–0,90 мг/л; в моче – 0,03–0,18 мг/л без гендерных различий [95]. Средние параметры, отражающие диагностическую значимость цистатина С у пациентов с ОПП, отражены в табл. 5.

В более поздних мультицентровых обсервационных исследованиях цистатин С в сыворотке крови и моче показал низкую чувствительность в качестве диагностического маркера ОПП [96]. В проспективном мультицентровом исследовании, включавшем в себя 1150 пациентов, креатинин оказался более чувствительным маркером ОПП по сравнению с цистатином С в сыворотке крови [97].

При использовании цистатина С в диагностике ОПП следует иметь в виду следующие ограничения. Доказано, что на его сывороточную концен-

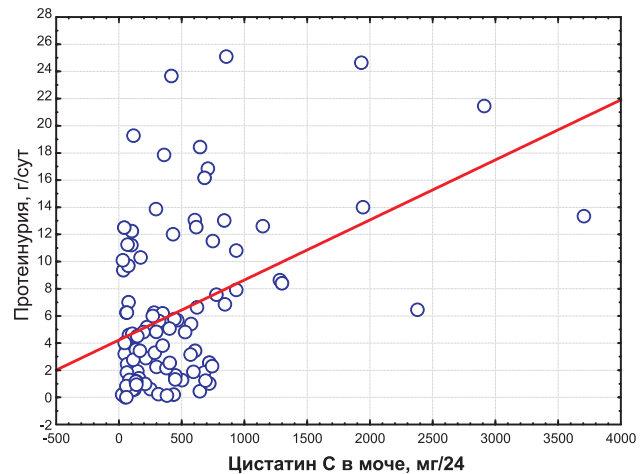


Рис. 4. Зависимость суточной экскреции цистатина С с мочой от протеинурии [37].

трацию могут влиять курение, дисфункция щитовидной железы, высокий уровень С-реактивного белка, терапия глюкокортикоидами [98–100]. При диагностике ОПП у пациентов с сепсисом предпочтительно определение цистатина С в моче, в том числе с целью прогнозирования смертности, поскольку сывороточная концентрация молекулы повышается вследствие системного воспаления, что может привести к ложноположительным результатам [91]. 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 эндоцитоз в проксимальных канальцах (рис. 4) [101].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991; 37 (5): 695-700
2. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2005; 89 (3): 457-473
3. Hewitt SM, Dear J, Star RA. Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (7): 1677-1689
4. Herget Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1115-1122
5. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (6): 1503-1520
6. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73 (9): 1008-1016
7. Waikar SS, Bonventre JV. Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (5): 903-904
8. Luke RG. Uremia and the BUN. *New Engl J Med* 1981; 305 (20): 1213-1215
9. 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
10. Вельков В.В. NGAL – “ренальный тропонин”, ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. *Клинико-лабораторный консилиум* 2011; 2 (38): 90-100
11. Смирнов А.В. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011; 12 (2): 11-19

12. Mayer P, Mayer B, Mayer G. Systems biology: building a useful model from multiple markers and profiles. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11): 3995-4002
13. Наточин Ю.В. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012; 16 (1): 9-21
14. Edelstein CL. *Biomarkers in Kidney Disease*. Elsevier Inc, 2011
15. Martensson J, Martling CR, Bel ML. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 109 (6): 843-850
16. Awad AS, Rouse M, Huang L, et al. Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury. *Kidney Int* 2009; 75 (7): 689-698
17. Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediat Inflamm*. 2009: 137072
18. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007; 357 (8): 797-805
19. 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
20. Kokkoris S., Pipili C, Grapsa E. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review. *Renal Failure* 2013; 35(4):579-591
21. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C. Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage. *Crit Care Res Pract*. 2013; 2013:361078
22. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmolander R et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28 (5): 436-440
23. Tesch GH. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15 (6): 609-616
24. Noto A, Cibecchini F, Fanos V et al. NGAL and Metabolomics: The Single Biomarker to Reveal the Metabolome Alterations in Kidney Injury. *Biomed Res Int*. 2013; 612032
25. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1482 (1-2): 272-283
26. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45 (1): 17-23
27. Schmidt Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (2): 407-413
28. 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*. 2002; 10 (5): 1033-1043
29. Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10 (5): 1045-1056
30. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115 (3): 610-621
31. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther* 2007; 5 (B): 463-470
32. Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney Int* 2010; 7(9): 755-757
33. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1714-1724
34. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (10): 2534-2543
35. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (3): 547-558
36. Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury--where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (3): 762-764
37. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера почечного повреждения у пациентов с хроническими гломерулопатиями. *Нефрология* 2013; 17 (1): 60-69
38. 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 (9466): 1231-1238
39. Dent C, Dastrala S, Bennet M, et al. Plasma NGAL predicts AKI, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007; 11 (6): 127-132
40. Bachorzewska Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006; 26 (3): 287-292
41. Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105 (3): 485-491
42. Haase Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009; 37 (2): 553-560
43. 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
44. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53 (3):261-266
45. McIlroy DR, Wagener G, Lee HT. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (2): 211-219
46. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (4): 975-981
47. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. 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
48. Trachtman H, Christen E, Cnaan A, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (7): 989-994
49. Makris K, Markou N, Evodia E, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (1): 79-82
50. Wasilewska A., Zoch-Zwierz W., Taranta-Janusz K. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr. Nephrol* 2010; 25 (5): 889-897
51. Martensson J, Bell M, Oldner A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010; 36 (8): 1333-1340
52. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 2008; 36 (4): 1297-1303
53. Parikh CR, Jani A, Mishra J et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6 (7): 1639-1645
54. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (1): 189-197
55. 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 (6): 1012-1024
56. Bolignano D, Coppolino G, Campo S et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2008; 23 (1): 414-416
57. Козловская ЛВ, Бобкова ИИ, Чеботарева НВ. и др. Нефротический криз неотложное состояние у больных с нефротическим синдромом. *Тер арх* 2012; 84(6): 68-72
58. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;

28(2): 254-273

59. Михайловская М., Шерстобитов М. Толковый словарь англоязычных терминов медико-биологической статистики. 2009. URL: http://www.statsoft.ru/coordination/news/news_detail.php?ELEMENT_ID=590

60. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118 (5): 1657–1668

61. Bailly V, Zhang Z, Meier W et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277 (42): 39739–39748

62. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biobiomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (11): 3265–3268

63. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *Journal of Biological Chemistry* 1998; 273 (7): 4135–4142

64. Han WK, Bailly V, Abichandani R et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 237–244

65. Ichimura T, Hung CC, Yang SA et al. Kidney injury molecule 1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant induced renal injury. *Am J Physiol* 2004; 286 (3): 552–563

66. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (12): 2154–2165

67. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14 (6): 423–431

68. Liang XL, Liu SX, Chen YH et al. 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 study. *Biomarkers*. 2010; 15 (4): 332–339

69. 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* 2001; 276(19): 15575–15580

70. 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 (8): 708–714

71. Negishi K, Noiri E, Doi K et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009; 174 (4): 1154–1159

72. 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* 2008; 73 (4): 465–472

73. 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

74. 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

75. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M et al. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (2): 220–225

76. Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (1): 11–24

77. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ et al. 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

78. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (8): 1497–1505

79. Bulent Gul CB, Gullulu M, Oral B et al. Urinary IL-18: a marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention? *Clin Biochem* 2008; 41(7-8): 544–547

80. Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem*. 2000; 35: 63–99

81. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 22–39

82. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990; 268 (2): 287–294

83. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (2): 348–354

84. Tangri N, Alam A, Giannetti N et al. Predicting glomerular filtration rate in heart transplant recipients using serum creatinine-based equations with cimetidine. *J Heart Lung Transpl*. 2008; 27 (8): 905–909

85. Herget Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, et al. Serum cystatin C is a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol*. 2005; 64 (1): 41–47

86. Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44 (3): 288–291

87. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (10): 3283–3289

88. Briguori C, Visconti G, Rivera N et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 121 (19): 2117

89. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50 (3): 552–558

90. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008; 74 (8): 1059–1069

91. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 14 (3): R85

92. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (10): 1745–1754

93. Zhang Z, Lu B, Sheng X et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59(4): 590–592

94. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Serum cystatin C may diagnose rather than predict acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 582

95. Croda-Todd MT, Soto-Montano XJ, Hernández-Cancino PA. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay. *Clin Biochem* 2007; 40(13-14): 1084–1087

96. Royakkers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011; 37(3): 493–501

97. Spahillari A, Parikh CR, Sint K et al. Serum cystatin C versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(6): 922–929

98. Fricker M, Wiesli P, Brandt M et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2008; 63 (5): 1944–1947

99. Risch L, Herklotz R, Blumberg A et al. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem*. 2001; 47 (11): 2055–2059

100. Wegiel B, Jiborn T, Abrahamson M et al. Cystatin C is downregulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cells via MAPK/Erk and androgen receptor pathways. *Plos One* 2009; 4 (11): 7953

101. Nejat M, Hill JV, Pickering J et al. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (5): 1553–1558

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила в редакцию: 05.03.2014 г.

Принята в печать: 29.05.2014 г.