

*Я.Ю. Пролетов¹, Е.С. Саганова¹, А.В. Смирнов¹, Р.В. Зверьков¹***БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК.
СООБЩЕНИЕ II**¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова, Россия*Ia.Iu. Proletov¹, E.S. Saganova¹, A.V. Smirnov¹, R.V. Zver'kov¹***BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY.
COMMUNICATION II**¹Department of propaedeutics of internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation**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 второй части работы рассматривается возможность использования в качестве биомаркеров ОПП низкомолекулярных белков мочи (альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин и др.), внутриклеточных ферментов, микро-РНК, а также панели нескольких маркеров.

Ключевые слова: биомаркер, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин, микроРНК, 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. Second part of work discusses diagnostic value of such biomarkers as low molecular weight proteins (alfa1-microglobuline, beta2-microglobuline etc.), intracellular enzymes, micro-RNA as well as the ability of using several markers in one panel.

Key words: biomarker, alfa 1-microglobuline, beta2-microglobuline, AKI.**Низкомолекулярные белки мочи в диагностике острого повреждения почек**

Увеличение мочевого экскреции таких низкомолекулярных белков, как бета2- и альфа1-микроглобулины, также является отражением первичного повреждения клеток проксимальных канальцев. Данные протеины, имеющие внепочечное происхождение, свободно фильтруются и далее реабсорбируются в проксимальных канальцах и не секретируются. Повреждение клеток проксимальных канальцев приводит к нарушению реабсорбции данных молекул, что сопровождается увеличением их мочевого экскреции.

Бета2-микроглобулин

Бета2-микроглобулин (бета2-МГ) является легкой цепью главного комплекса гистосовместимости

1 класса (МНС I), экспрессирующегося на поверхности всех ядродержащих клеток. Бета2-МГ диссоциирует от тяжелой цепи (в условиях клеточного цикла) и в виде мономера [1] поступает в циркуляцию, а затем свободно фильтруется (молекулярная масса 11,8 кДа), реабсорбируется и метаболизируется клетками проксимальных канальцев.

Повышение экскреции бета2-МГ отмечалось в качестве раннего маркера канальцевого повреждения в различных ситуациях, в том числе при воздействии нефротоксических агентов, после трансплантации почки и кардиохирургических вмешательств, предшествуя нарастанию креатинина сыворотки на 4–5-й дней.

К сожалению, полезность применений бета2-МГ ограничена его физико-химической нестабильностью в моче, в частности быстрым разрушением при комнатной температуре при pH мочи менее 6,0. Бета2-МГ может быть использован в качестве раннего маркера ОПП, однако он является плохим

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

Таблица 1
Статистические показатели роли бета2-МГ в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	–	–	–
ОПП у пациентов в приемном отделении	–	–	–
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,51	15	79

Таблица 2
Статистические показатели роли альфа1-МГ в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,62	21	94	75	61
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,89	17	99	80	81
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,86	72	93	88	81

предиктором тяжелого почечного повреждения, требующего проведения заместительной почечной терапии [2]. В табл. 1 представлены статистические показатели диагностической значимости определения бета2-МГ в моче с целью диагностики ОПП.

Альфа1-микроглобулин

Альфа1-микроглобулин (альфа1-МГ) – белок с молекулярной массой 27–33 кДа, синтезирующийся в печени, около 50% которого циркулирует в комплексе с IgA. Также свободно фильтруется и реабсорбируется клетками проксимальных канальцев, но в отличие от бета2-МГ стабилен вне зависимости от уровня рН мочи и окружающей температуры [1, 3]. Установлено, что альфа1-МГ может являться чувствительным маркером проксимальной дисфункции в ранней фазе повреждения, когда еще не выявляются гистологические изменения [2, 4].

Кроме того, высокий уровень альфа1-МГ может быть предиктором неблагоприятного исхода (потребность в заместительной почечной терапии, поступления в ОРИТ, смертности) у пациентов в гетерогенной популяции с неолитоурическим ОПП, а также в общей популяции больных с острой дисфункцией почек [2].

Несмотря на разработанные чувствительные иммунологические тесты для количественного определения альфа1-МГ, отсутствует их стандартизация. Кроме того, существуют ряд состояний, изменяющих сывороточную/плазменную концентрацию, в том числе заболевания печени и ВИЧ-инфекция [5], таким образом, чувствительность и

специфичность метода не могут быть оптимальны в подобных ситуациях. В табл. 2 представлены статистические показатели диагностической значимости определения альфа1-МГ в моче с целью диагностики ОПП.

Ретинол-связывающий протеин (РСР)

Ретинол-связывающий протеин (РСР) – белок с молекулярной массой 21 кДа, синтезируется в печени и является транспортером витамина А из печени в различные органы и ткани. Свободно фильтруется в клубочке с последующей реабсорбцией и катаболизмом в клетках проксимальных канальцев.

При наблюдении пациентов с тубулярным повреждением на фоне воздействия различных факторов: антибиотиков, нефротоксических веществ установлено, что РСР является чувствительным индикатором канальцевой дисфункции. Кроме того, концентрация РСР стабильна вне зависимости от рН мочи при сравнении его с бета2-МГ [6].

Следует отметить, что в условиях дефицита витамина А сывороточная концентрация РСР снижается и, как следствие, теоретически определение его мочевой экскреции в данной ситуации может давать ложноотрицательные результаты при разведении ОПП [1].

При диагностике острого канальцевого некроза у пациентов, поступающих в ОРИТ, значение площади под ROC-кривой при оценке мочевой экскреции РСР составило 0,80 [2].

Внутриклеточные энзимы в диагностике острого повреждения почек

Эпителиоциты различных отделов нефрона содержат большое количество разнообразных энзимов. Присутствие различных ферментов в моче или значимое увеличение их активности может быть обусловлено как увеличением их экспрессии в ответ на острое повреждение, так и их утечкой при разрушении клеток [7, 8]. Выделяют несколько классов ферментов:

1. Лизосомальные: Н-ацетил-бета-Д-глюкозаминидаза (НАГ)
2. Белки цитозоля: альфа- и пи-глутатион-С-трансфераза (альфа-ГСТ и пи-ГСТ).
3. Ферменты щеточной каймы: гамма-глутамил транспептидаза (ГТТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) [9].

Ферменты щеточной каймы располагаются в микроворсинках апикальной поверхности клеток проксимальных канальцев, поэтому их экскреция отражает менее тяжелое повреждение почечной ткани, чем ферментурия, исходящая из лизосом или цитоплазмы [3, 8, 10].

Н-ацетил-бета-Д-глюкозаминидаза (N-Acetyl- β -D-glucosaminidase)

Н-ацетил-бета-Д-глюкозаминидаза (НАГ) – лизосомальный фермент клеток проксимальных канальцев. НАГ катализирует реакцию гидроксилирования терминальных остатков глюкозы в гликопротеинах и является наиболее активной глюкозидазой лизосом в клетках проксимальных канальцев. Благодаря большой молекулярной массе (>130 кДа) исключается возможность клубочковой фильтрации НАГ внепочечного происхождения. Повышение мочевого экскреции НАГ отражает не только повреждение клеток, но и увеличение лизосомальной активности при сохранении их целостности [11, 12].

НАГ является чувствительным и надежным маркером ОПП. Повышение экскреции данного фермента с мочой было выявлено при воздействии нефротоксических агентов [3, 8], в случаях отсроченной функции почечного трансплантата [13], после хирургических вмешательств с применением аппарата искусственного кровообращения [14].

У пациентов, находящихся в критическом состоянии, НАГ может являться предиктором развития ОПП, и нарастание активности данного фермента предшествует повышению уровня креатинина сыворотки от 12 ч до 4 дней. Кроме того, известно, что у пациентов с установленным диагнозом ОПП высокий уровень экскреции НАГ ассоциирован с необходимостью проведения заместительной почечной терапии, а также с летальностью [2, 14, 15].

В ряде экспериментальных работ была продемонстрирована роль НАГ в качестве маркера оксидативного стресса в канальцах, вне зависимости от наличия ОПП [16–18].

Следует учитывать, что активность НАГ подавляется эндогенной мочевиной [19]. Повышение активности НАГ выявлено при различных состояниях в отсутствие ОПП, таких как ревматоидный артрит [20], нарушение толерантности к глюкозе [21], гипертиреозе [22]. Таким образом, использование НАГ для диагностики ОПП может быть ограничено при данных состояниях. В табл. 3 представлены статистические показатели диагностической значимости определения НАГ с целью диагностики ОПП.

Альфа-глутатион-S-трансфераза и пи-глутатион-S-трансфераза (Alpha-glutathione-s-transferase and pi-glutathione-s-transferase)

Глутатион-S-трансферазы (ГСТ) – семейство цитозольных, митохондриальных и мембраносвязанных ферментов. Описаны 8 различных классов: альфа, каппа, мю, омега, пи, сигма, тета и зета. ГСТ катализируют большое количество реакций, в

Статистические показатели роли НАГ в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Чувст., %	Спец., %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,62	43	78	62	65
ОПП у пациентов в приемном отделении	0,71	9	98	87	32
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,74	47	81	78	79

том числе являясь ключевыми ферментами в детоксикации электрофильных соединений: канцерогенных веществ, лекарственных препаратов, токсинов окружающей среды и продуктов оксидативного стресса. Генетические различия в экспрессии ГСТ могут влиять на чувствительность к канцерогенам, токсинам и лекарственным препаратам [7, 23].

Альфа-изоформа ГСТ присутствует исключительно в клетках проксимальных канальцев, в то время как пи-изоформа – в дистальных канальцах. В норме активность данных ферментов в моче не определяется [7]. Клиническое значение альфа-ГСТ было изучено в качестве отличительной черты острого тубулярного некроза среди других причин ОПП.

Уровень мочевого экскреции пи-ГСТ обратно пропорционален клиренсу креатинина и выявляется в высокой концентрации у пациентов со снижением азотовыделительной функции почек. Индуцированное протеинурией повреждение щеточной каймы проксимальных канальцев приводит к снижению содержания альфа-ГСТ в клетках и повышению его мочевого экскреции уже на ранних стадиях повреждения проксимальных канальцев. Таким образом, данный изофермент может выступать в роли маркера повреждения проксимального отдела нефрона [24].

В экспериментальных и клинических исследованиях повышение экскреции альфа-ГСТ отмечено в ответ на воздействие нефротоксических веществ (метаболиты севофлурана, трихлорэтилен, динитротолуол) при нормальном уровне креатинина и мочевины сыворотки [25, 26]. Повышение экскреции обеих изоформ ГСТ может являться не только чувствительным маркером ОПП, но и отражать механизмы нефротоксического воздействия. В табл. 4 представлены статистические показатели диагностической значимости определения альфа-ГСТ с целью диагностики ОПП.

В одном из исследований у пациентов с сепсисом отмечено раннее повышение экскреции пи-ГСТ, однако в то же время обе изоформы ГСТ являлись

Таблица 4

Статистические показатели роли альфа-ГСТ в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0.62	-	-	-	-
ОПП у пациентов в отделении неотложной помощи					
ОПП у пациентов в ОРИТ	0.89	60	95	75	90

Таблица 5

Статистические показатели роли пи-ГСТ в диагностике острого повреждения почек

Вариант ОПП	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ОПП после кардиохирургических вмешательств	0,6	-	-	-	-
ОПП у пациентов в отделении неотложной помощи					
ОПП у пациентов в ОРИТ	0,93	67	100	100	90

плохими предикторами развития ОПП согласно критериям AKIN. Данное обстоятельство позволило предположить, что сепсис-ассоциированное повреждение почек происходит, прежде всего, в дистальных канальцах и может отражать его раннюю фазу, что дает возможность взглянуть по-новому на патофизиологию ОПП при сепсисе [27]. В табл. 5 представлены статистические показатели диагностической значимости определения пи-ГСТ с целью диагностики ОПП.

Ферменты щеточной каймы: гамма-глутамил транспептидаза, аланинаминопептидаза и лактатдегидрогеназа (gamma-glutamyl transpeptidase, alanine aminopeptidase, lactate dehydrogenase)

Гамма-глутамил транспептидаза (ГГТП), аланинаминопептидаза (ААТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) являются ферментами щеточной каймы клеток проксимальных канальцев и в норме могут определяться в моче в незначительных количествах вследствие физиологического «слушивания» клеток в просвет канальцев.

Активность данных ферментов в моче возрастает на фоне избыточной потери клеток, а также из-за нарушения целостности щеточной каймы, что наблюдается при остром тубулярном некрозе. Данный факт позволяет использовать определение активности указанных ферментов с целью диагностики повреждения проксимальных канальцев [28, 29].

В ряде экспериментальных работ развитие острого тубулярного некроза, обусловленного воздействием нефротоксических веществ, лекарственных препаратов (гентамицин, ванкомицин, парацетамол), ассоциировалось с повышением активности ГГТП, ААТ и ЛДГ даже при отсутствии морфологических признаков некроза тканей канальцев [30, 31].

При использовании данных ферментов в качестве предикторов развития ОПП необходимо учитывать не только исходный уровень функции почек, но и время от момента повреждения почек.

С практической точки зрения, важно отметить, что большинство ферментов нестабильны в моче и с целью оценки их активности необходимо проведение специальной обработки образцов [3]. Так, для оценки уровня альфа-ГСТ необходимо добавлять консервант в образцы мочи, ферменты щеточной каймы стабильны лишь в течение четырех часов и образцы требуют проведения гель-фильтрации для устранения возможных примесей и т.д. [15]. В табл. 6 представлены статистические показатели диагностической значимости определения ферментов щеточной каймы с целью диагностики ОПП.

МикроРНК в диагностике острого повреждения почек

МикроРНК являются небольшими эндогенными молекулами, состоящими из маленького (20–25) количества нуклеотидов, биологическая роль которых заключается в регулировании экспрессии генов. В течение последних десяти лет накопились много данных об их роли в качестве основных внутриклеточных биорегуляторов. Механизм действия основан на распознавании небольших последовательностей матричных РНК (мРНК), что позволяет одной молекуле мРНК регулировать экспрессию большого количества мРНК, осуществляя таким образом посттранскрипционную регуляцию. Нарушение функционирования мРНК ассоциировано с развитием широкого спектра патологических состояний [32]. В настоящее время доказана их роль в физиологических процессах почечной ткани

Таблица 6

Статистические показатели роли ферментов щеточной каймы в диагностике острого повреждения почек у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Фермент	AUC	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
ГГТП	0,79	74	94	69	85
ЩФ	0,71	67	90	39	86
ЛДГ	0,69	100	96	25	100

[33]. Также имеются данные и о нарушении работы этих элементов при целом ряде нефрологических заболеваний [34–36]. мРНК могут секретироваться в экстрацеллюлярное пространство, что позволяет идентифицировать их в таких биологических средах, как кровь и моча. Данные факты предопределили интерес к мРНК в качестве потенциальных биомаркеров повреждения почечной ткани, в том числе и при ОПП.

Экспериментальные исследования модели ишемия/реперфузия на животных позволили выявить панель 9 мРНК, экспрессия которых повышается при развитии почечного повреждения (miR-21, miR-20a, miR-146a, miR-199a-3p, miR-214, miR-192, miR-187, miR-805 и miR-194) [37]. В то же время, имеются данные, что некоторые микроРНК обладают протективным эффектом в отношении почечной ткани. Так, miR-127 опосредует защитную реакцию клеток тубулярного эпителия в ответ на ишемию [38]. miR-210 экспрессируется при гипоксии и активирует ангиогенез путем активации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [39].

В настоящее время только появляются публикации, касающиеся клинических аспектов использования мРНК в диагностике ОПП. В одном из первых исследований 77 пациентов с ОПП была обнаружена повышенная экспрессия miR-210 в плазме крови по сравнению с контрольной группой. Кроме того, повышенная концентрация данной молекулы являлась независимым предиктором смертности через четыре недели после начала заместительной почечной терапии [40]. В другой работе было показано, что экспрессия в почечной ткани miR-21 и miR-155 повышается при ишемии/реперфузии и токсическом повреждении, что сопровождается соответствующим изменением их концентрации в крови и моче при сравнении с контрольной группой [41]. В одном из исследований было показано, что концентрация miR-494 в моче у пациентов с переносимым ОПП повышается в 60 раз [42]. Использование панели 10 мРНК (miR-101-1, miR-127-3p, miR-210, miR-126, miR-26b, miR-29a, miR-146a, miR-27a, miR-93 и miR-10a) в сыворотке крови у пациентов с ОПП после кардиохирургических вмешательств с использованием аппарата искусственного кровообращения позволило получить практически 100% значения чувствительности и специфичности, при этом повышение уровня мРНК в крови предшествовало повышению уровня креатинина. Данное сочетание позволило также оценивать тяжесть ОПП, его генез (преренальный или ренальный) и этиологию [43]. Несмотря на то, что данные работы являются единичными,

они наглядно демонстрируют, что мРНК могут способствовать более точной диагностике ОПП по сравнению с классическими биомаркерами, а также проводить дифференциальный диагноз между его различными вариантами.

Прочие биомаркеры

Несмотря на то, что многие маркеры, изученные при экспериментальных исследованиях, не оправдали своей роли при внедрении в клиническую практику, продолжается поиск новых молекул, определение которых в крови и моче способно улучшить диагностику ОПП.

При исследовании метаболизма у 99 пациентов с ОПП ангиотензиноген мочи показал себя предиктором его развития, отражая степень последующего нарастания азотемии [44]. Подавление экспрессии в почках белка Клото (Klotho), являющегося ко-рецептором для фактора роста фибробластов FGF-23, продемонстрировано в экспериментальных моделях ОПП (ишемия/реперфузия, обструкция мочеточников, гиповолемия, введение цисплатины, фолиевой кислоты). Снижение его концентрации в сыворотке крови и моче отмечалось уже через три часа после развития повреждения почечной ткани [45]. Возможно, эти данные в скором времени начнут применяться в клинической практике. Изоформа натрий-водородного обменника (NHE-3), который располагается на апикальной поверхности клеток тубулярного эпителия, как было доказано при экспериментальных исследованиях, экскретируется с мочой при повреждении клеток. В исследовании 62 пациентов с ОПП, поступающих в блок интенсивной терапии, была доказана его диагностическая значимость при проведении дифференциального диагноза между преренальной азотемией, острым канальцевым некрозом и другими вариантами ОПП [46]. Отсутствие дальнейших исследований данной молекулы, возможно, обусловлено быстрой ее деградацией при заборе биологического материала [47]. Фетуин-А является острофазовым белком, который синтезируется печенью. Была выявлена его повышенная концентрация у пациентов с ОПП по сравнению с контрольной группой, причина которого осталась не вполне ясной, что ставит вопрос о продолжении исследований значимости оценки уровня данной молекулы в моче [48]. Нетрин-1 является белком с молекулярной массой 50–75 кДа, физиологической ролью которого является участие в неоваскуляризации, туморогенезе и клеточной адгезии. При экспериментальных исследованиях была продемонстрирована его повышенная экскреция при гипоксическом и токсическом повреждении почек,

при этом было отмечено снижение концентрации нетрина-1 в крови при реперфузии, что открывает возможность использования данного маркера в прогнозировании восстановления функции почек при ОПП [49].

Использование панели биомаркеров в диагностике острого повреждения почек

Свойство биомаркеров отражать повреждение различных локусов нефрона, возможность характеризовать течение определенных звеньев патологического процесса, необходимость диагностики ОПП, когда его этиология по клинико-лабораторным данным остается не вполне ясной, предопределило появление исследований, оценивающих диагностическую значимость измерения концентрации в крови и моче не одного, а сразу нескольких молекул. В проспективном исследовании 90 больных после кардиохирургических вмешательств изучалась диагностическая роль NGAL, NAG и KIM-1 в ранней диагностике ОПП, и было показано, что метод, основывающийся на одновременном измерении их концентраций, обладает большей чувствительностью [50]. В другом исследовании, являющимся многоцентровым, было обследовано 1635 пациентов, госпитализированных экстренно с различной патологией, у которых при поступлении изучалась концентрация в моче

пяти биомаркеров – NGAL, KIM-1, ИЛ-18, цистатин С, L-FABP). Было показано, что мочевые экскреции NGAL и KIM-1 являются предикторами начала заместительной почечной терапии и относительного риска смертности [51]. В двухцентровом исследовании 529 пациентов, поступающих в отделение реанимации, сравнивалась роль шести мочевых биомаркеров (ГТП, ЩФ, NGAL, цистатин С, KIM-1, ИЛ-18). NGAL, цистатин С и ИЛ-18 являлись предикторами необходимости проведения диализной терапии, тогда как в отношении риска смертности предикторной ролью обладали большинство маркеров, кроме KIM-1 [52]. Есть данные, доказывающие необходимость одновременного измерения уровня NGAL как в сыворотке крови, так и в моче [53]. Сочетание оценки L-FABP и NAG увеличивало значения чувствительности и специфичности при диагностике ОПП у пациентов после кардиохирургических вмешательств [54]. В настоящее время нет ответа на вопрос, какая комбинация биомаркеров является оптимальной, но, по мнению некоторых авторов, наиболее оправданным является сочетание маркеров с высокой чувствительностью, с одной стороны, и специфичностью – с другой [54].

Заключение

В настоящее время накоплена доказательная база, позволяющая говорить о возможности использо-

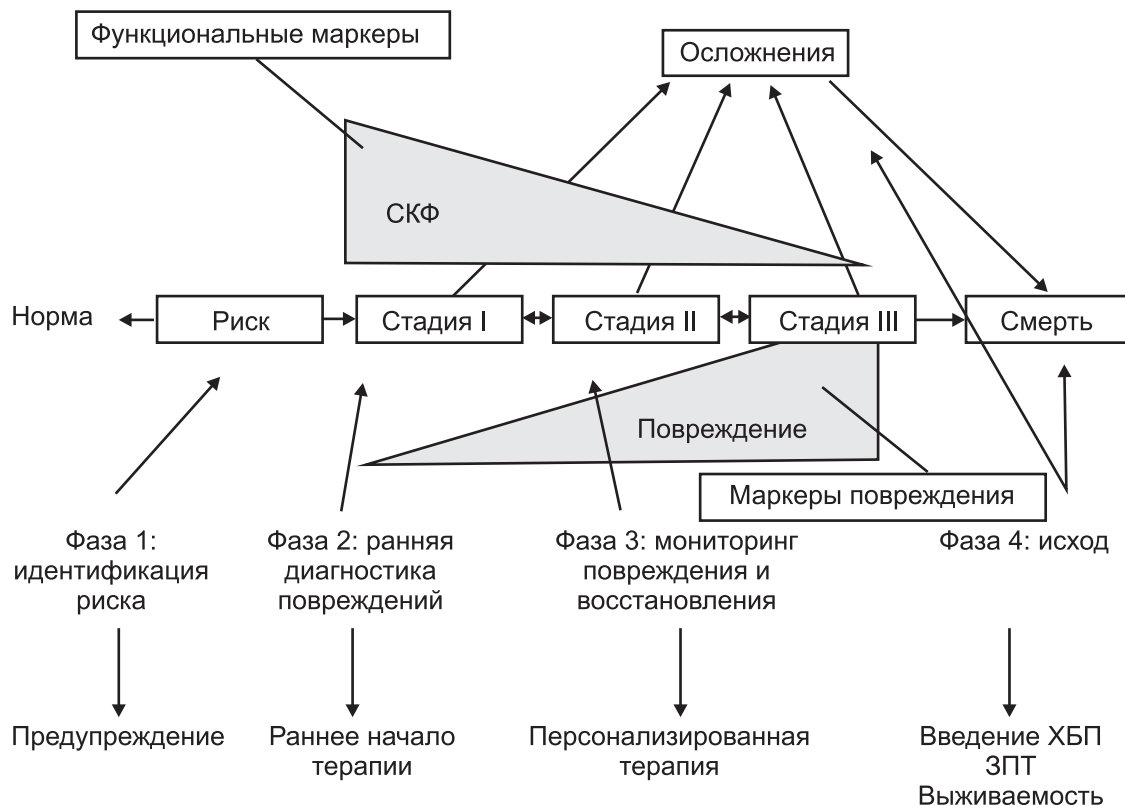


Рисунок. Значение биомаркеров в оценке динамичности процесса ОПП.

вания ряда биомаркеров сыворотки крови и мочи в диагностике ОПП. На основании динамической модели ОПП [55], в 2009 году была предложена концепция фазоспецифических биомаркеров ОПП [56] (рисунок), в соответствии с которой биомаркеры можно условно разделить на четыре класса, в зависимости от так называемой «фазы» ОПП. Маркеры фазы 1 позволяют идентифицировать пациентов с высоким риском развития ОПП, и этим требованиям из известных на сегодняшний день маркеров могут отвечать только микроРНК. Маркеры фазы 2 отражают ранние этапы повреждения различных структур почечной ткани до снижения функции, в качестве примера можно привести NGAL, KIM-1, L-FABP и др. Маркеры фазы 3, или функциональные (креатинин, цистатин С и др.), реагируют позже, позволяя мониторировать в динамике экскреторную функцию почек. Маркеры фазы 4 помогают определять вероятные исходы ОПП, такие как тяжесть развившейся ХБП, необходимость заместительной почечной терапии и смертность.

В то же время, применение биомаркеров ОПП в клинической практике требует учета ряда обстоятельств. Так, повышение экскреции маркеров почечного повреждения может наблюдаться у пациентов с исходным наличием ХБП, а также сопутствующей патологией, в частности, сахарным диабетом, инфекционными заболеваниями, в том числе при сепсисе. Неудивительно, что достоверные результаты были получены в педиатрических исследованиях, куда были включены дети без тяжелой сопутствующей патологии. Нельзя полагаться исключительно на определение уровня биомаркеров при диагностике ОПП, не следует безосновательно назначать данное исследование всем тяжелым пациентам, что может привести к значительному числу ложноположительных результатов. Известно, что при исследовании маркеров некроза миокарда в большой когорте пациентов, поступающих в отделение реанимации без клиники остро коронарного синдрома, их диагностическое значение оказывалось весьма низким [57]. Возможно, данный факт искажил и результаты некоторых исследований, касающихся диагностики ОПП, так как забор биоматериала производился без учета клинической картины и категории пациентов. Ряд исследований ориентируются на определение не одного биомаркера, а определенного их набора. По всей вероятности, в будущем будет доказана необходимость использования различного сочетания биомаркеров в зависимости от конкретной клинической ситуации. Современный уровень развития методов молекулярной биологии и лабораторной диагности-

ки позволил внедрить концепцию метаболомики, подразумевающую возможность определения всех метаболитов в биологических средах, которые невозможно идентифицировать обычными методами исследования. «Неспецифический подход», когда исследуется весь спектр веществ, экспрессирующихся при развитии патологического процесса, позволит выявлять новые молекулы, способные оценивать течение ОПП. Затруднение в анализ уже имеющихся данных вносит различная трактовка самого понятия ОПП, в качестве критериев которого, помимо регламентированных классификациями RIFLE, AKIN и KDIGO, используются произвольные количественные и временные показатели. Вышеперечисленные факторы необходимо учитывать при анализе как уже опубликованных работ, так и в планировании дальнейшего изучения роли маркеров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Bonventre JV. Noninvasive renal diagnostic studies. *Clin Lab Med* 1988; 8(3): 507–526.
2. 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): 552–8.
3. Emeigh Hart SG. Assessment of renal injury in vivo. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 52(1): 30–45.
4. Wolf MW, Boldt J. Kidney specific proteins: markers for detection of renal dysfunction after cardiac surgery? *Clin Res Cardiol* 2007; Suppl. 2: 103–107.
5. Penders J, Delanghe JR. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta* 2004; 346(2): 107–118.
6. Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P et al. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin. Chem* 1987; 33(6): 775–779.
7. Warning S, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clinical Toxicology* 2011; 49(8): 720–728.
8. D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(6): 639–643.
9. Sushrut S, Waikar J, Bonventre V. Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2008; 109(4): 192–197.
10. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G et al. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplan.* 2003; 18(3): 543–551.
11. 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.
12. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38(1): 14–19.
13. Mukhopadhyay B, Chinchole S, Lobo V. et al. Enzymuria pattern in early port renal transplant period: diagnostic usefulness in graft dysfunction. *Indian J Clin Biochem* 2004; 19(2): 14–19.
14. Liangos O, Han WK, Wald R et al. Urinary kidney injury-molecule-1 (KIM-1) and N-acetyl (b)-D-glucosaminidase (NAG) levels in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 318A.
15. Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci* 2008; 1(3): 200–208.
16. Xu Z, Yang J, Yu J et al. Effects of BSO, GSH, Vit-Cand

DMPS on the nephrotoxicity of mercury. *Toxicol Ind Health* 2007; 23(7): 403–410.

17. Ali BH, Al Moundhri MS, Tag Eldin M et al. The ameliorative effect of cysteine prodrug L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21(5): 547–553.

18. Oktem F, Ozguner F, Sulak O et al. Lithium-induced renal toxicity in rats: protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005; 277(1-2): 109–115.

19. Bondiou, M.T., Bourbouze, R., Bernard, M. et al. Inhibition of A and B N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary isoenzymes by urea. *Clin Chim Acta* 1985; 149(1): 67–73.

20. Iqbal MP, Ali AA, Waqar MA et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med* 1998; 30(3): 165–169.

21. Fujita H, Narita T, Morii T et al. Increased urinary excretion of N-acetylglucosaminidase in subjects with impaired glucose tolerance. *Ren Fail* 2002; 24(1): 69–75.

22. Tominaga M, Fujiyama, K, Hoshino T. et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in the patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 1989; 21(8): 438–40.

23. Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R et al. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 156(2): 95109.

24. Branten AJ, Mulder TP, Peters WH et al. Urinary excretion of glutathione-S-transferases alpha and pi in patients with proteinuria: reflection of the site of tubular injury. *Nephron* 2000; 85(2): 120–6.

25. Bruning T, Sundberg AG, Birner G et al. Glutathione transferase alpha as a marker for tubular damage after trichloroethylene exposure. *Arch Toxicol* 1999; 73(4-5): 246–254.

26. Bruning T, Thier R, Mann H et al. Pathological excretion patterns of urinary proteins in miners highly exposed to dinitrotoluene. *J Occup Environ Med* 2001; 43(7): 610–615.

27. Walshe CM, Odejaye F, Ng S et al. Urinary glutathione-S-transferase as an early marker for renal dysfunction in patients admitted to intensive care with sepsis. *Crit Care Resusc* 2009; 11(3): 204–209.

28. Santos C, Marcelino P, Carvalho T et al. The value of tubular enzymes for early detection of acute kidney injury after liver transplantation: an observational study. *Transplant Proc* 2010; 42(9): 3639–3643.

29. Whiting PH, Brown PA. The relationship between enzymuria and kidney enzyme activities in experimental gentamicin nephrotoxicity. *Ren Fail* 1996; 18(6): 899–909.

30. Jenderny S, Lin H, Garrett T et al. Protective effects of a glutathione disulfide mimetic (NOV-002) against cisplatin induced kidney toxicity. *Biomed Pharmacother* 2010; 64(1): 73–76.

31. Naghibi B, Ghafghazi T, Hajhashemi V et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity in rats: is enzyme elevation a consistent finding in tubular injury? *J Nephrol* 2007; 20(4): 482–488.

32. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11(9): 597–610.

33. Wessely O, Agrawal R, Tran U. MicroRNAs in kidney development: lessons from the frog. *RNA Biol* 2010; 7(3): 296–299.

34. Krupa A, Jenkins R, Luo DD et al. MicroRNA-192 promotes fibrogenesis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(3), pp. 438–47.

35. Lee SO, Masyuk T, Splinter P et al. MicroRNA15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cystogenesis in a rat model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2008; 118(11): 3714–24.

36. Xiong M, Jiang L, Zhou Y et al. The miR-200 family regulates TGF- β 1-induced renal tubular epithelial to mesenchymal transition through Smad pathway by targeting ZEB1 and ZEB2 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(3): F369–379.

37. Godwin JG, Ge X, Stephan K. Identification of a microRNA signature of renal ischemia reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(32): 14339–14344.

38. Aguado-Fraile E, Ramos E, Sáenz-Morales D et al. miR-127 protects proximal tubule cells against ischemia/reperfusion: identification of kinesin family member 3B as miR-127 target. *PLoS One* 2012; 7(9): e44305.

39. Liu F, Lou YL, Wu J et al. Upregulation of MicroRNA-210 regulates renal angiogenesis mediated by activation and in vitro. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35(3): 182–91.

40. Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(7): 1540–6.

41. Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM et al. Expression, circulation and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol Sci* 2012; 129(2): 256–267.

42. Lan YF, Chen HH, Lai PF et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(12): 2012–2023.

43. Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E et al. microRNAs in the kidney: Novel biomarkers of Acute Kidney Injury. *Nefrologia* 2013; 33(6): 826–834.

44. Alge JL, Karakala N, Neely BA et al. Urinary angiotensinogen and risk of severe AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(2): 184–193.

45. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7): 2650–7.

46. du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(3): 497–506.

47. Zhou H, Yuen PS, Pisitkun T et al. Collection, storage, preservation, and normalization of human urinary exosomes for biomarker discovery. *Kidney Int* 2006; 69(8): 1471–1476.

48. Zhou H, Pisitkun T, Aponte A et al. Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. *Kidney Int* 2006; 70(10): 1847–1857.

49. Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(4): 731–8.

50. 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.

51. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(3): 246–255.

52. 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.

53. Kokkoris S, Parisi M, Ioannidou S et al. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. *Ren Fail* 2012; 34(9): 1100–1108.

54. Katagiri D, Doi K, Honda K et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93(2): 577–583.

55. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(4): 209–217.

56. Pickering JW, Endre ZH. Secondary prevention of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15(6): 488–497.

57. Bagshaw SM, Zappitelli M, Chawla LS. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress 'Amid the noise and the haste'. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(2): 235–238.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 24.04.2014 г.

Принята в печать: 02.09.2014 г.