

БИОХИМИЯ

© ВЕСНИНА Ж.В., 2018

УДК 616.61-036.11-074

Веснина Ж.В.

НОВЫЕ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 634012, Томск, Россия

В обзоре представлены данные литературы, посвящённой изучению эффективности новых и потенциальных биомаркеров для ранней диагностики острого повреждения почек. Ранние неинвазивные и рентабельные биомаркеры повреждения почек жизненно важны для определения тактики, эффективности и прогноза лечения. Их использование будет способствовать не только снижению заболеваемости и смертности, но и уменьшению расходов на здравоохранение.

Ключевые слова: острое повреждение почек; биомаркеры; креатинин.

Для цитирования: Веснина Ж.В. Новые и потенциальные маркеры острого повреждения почек. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (7): 388-396. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-388-396>
Vesnina Zh.V.

NEW AND POTENTIAL BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY DAMAGE

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, 634012, Tomsk, Russia

The review presents literature data on the efficacy of new and potential biomarkers for the early diagnosis of acute renal damage. Early non-invasive and cost-effective kidney damage biomarkers are vital for determining the tactics, effectiveness and prognosis of treatment. Their use will not only reduce morbidity and mortality, but also reduce health care costs.

Key words: acute renal damage, biomarkers, creatinine

For citation: Vesnina Zh.V. New and potential biomarkers of acute kidney damage. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (7): 388-396. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-388-396>

For correspondence: Vesnina Zh.V., Dr. Sci. Med., Head of the Laboratory of Radionuclide Research Methods ; e-mail: zh-vesnina@mail.ru

Information about author: Vesnina Zh.V., <https://orcid.org/0000-0002-9238-6814>

Conflict of interest. The author declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The article is prepared in the field of Fundamental scientific research № AAAA-A15-115123110026-3.

Received 01.03.2018
Accepted 03.04.2018

Почечная недостаточность – это патологическое состояние, при котором почки частично или полностью утрачивают способность поддерживать постоянство химического состава внутренней среды организма, что приводит к нарушению водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, расстройству гемостаза, азотемии. В результате в организме нарушаются содержание и распределение воды и солей, задерживаются нелетучие кислоты и азотистые продукты обмена. Возникают условия для артериальной гипертензии, анемии, кровоточивости, изменяется гормональная регуляция и др.

Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют как минимум у каждого десятого человека в общей популяции. При этом сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения.

Таким образом, быстрый рост в популяции числа

пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия [1, 2]. Диагностика почечной патологии, особенно в ранних стадиях, является чрезвычайно важной и актуальной проблемой для современной урологии и нефрологии.

Однако традиционные маркеры повреждений почек, такие как креатинин, показывают отсроченную реакцию (около 24 ч после начала развития патологического процесса). Сывороточный креатинин (СКр), который традиционно использовался почти во всех случаях диагностики острого повреждения почек (ОПП), является субоптимальным маркером на ранних сроках повреждения, и его уровни часто не отражают СКФ. Таким образом, при ОПП временные различия между изменениями в уровнях СКр и СКФ не дают возможности точно оценить сроки и тяжесть повреждения почечной паренхимы.

Сказанное свидетельствует о настоятельной потребности в поиске биомаркеров, которые обеспечат раннюю диагностику ОПП и могут быть использованы для стратификации риска пациентов и стратегии их лечения.

Одним из перспективных направлений является ис-

Для корреспонденции: Веснина Жанета Владимировна, д-р мед. наук, зав. лаб. радионуклидных методов исследования ; e-mail: zhvesnina@mail.ru

следование специфических белков, которые указывают на повреждение почек. За последнее десятилетие широкое распространение получили лабораторные тесты, основанные на определении в моче уникальных белков-биомаркёров. В настоящее время в моче и сыворотке крови выделено более 60 биомаркёров для оценки нарушения функции почек. Чтобы биомаркёр имел значимость для клиники, существуют определенные критерии и требования [3, 4].

Идеальный биомаркёр ОПП должен помочь определить первичное место повреждения (проксимальные или дистальные каналцы, интерстиций или сосудистая сеть), продолжительность почечной недостаточности (ОПП, хроническая болезнь почек (ХБП) или «обострение хронического процесса»), её причину (токсины, сепсис, ишемия или комбинация факторов), подтип ОПП (преренальное, ренальное (intrinsic) или постренальное), дифференцировать ОПП от других типов острой почечной болезни (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит или инфекция мочевых путей), определить риск и приблизительный прогноз (тяжесть и продолжительность ОПП, продолжительность пребывания в стационаре, необходимость в почечной заместительной терапии и смертность), а также отслеживать течение повреждения почек и вести мониторинг реакции на терапевтические вмешательства. Наконец, идеальный биомаркёр должен быть как специфическим (типичным для повреждения органа), так и чувствительным (ранний признак повреждения органа). Его определение должно иметь хорошую воспроизводимость, быть относительно дешёвым и технически несложным.

Ранние маркёры повреждения почек жизненно важны для определения тактики и эффективности лечения и снижения заболеваемости и смертности. Концентрация биомаркёров должна изменяться в зависимости от степени повреждения органа даже при отсутствии типичных клинических признаков. Они должны быть также использованы для оценки реакции на раннее терапевтическое вмешательство и прогноза.

Краткое описание биомаркёров, представленных в данной статье, изложено в таблице.

NGAL (липокалин). Ранним предиктором нарушения функции почек может служить NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов). NGAL представляет собой транспортный белок для низкомолекулярных веществ массой 25 кДа, который принадлежит к надсемейству липокалинов. Гомодимерную форму NGAL продуцируют нейтрофилы. Мономерные (главным образом) и гетеродимерные формы являются преобладающими формами, продуцируемыми каналцами почек [5]. Концентрация NGAL у нормальных субъектов составляет 20 нг/мл как в сыворотке, так и в моче. NGAL фильтруется клубочками и затем реабсорбируется проксимальными каналцами, где он частично разлагается мегалином и выводится с мочой. Впервые NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, но синтезироваться он может в разных органах и разных типах их клеток [6]. Хотя он присутствует во многих тканях человека, было обнаружено, что NGAL является одним из наиболее активированных транскриптов в почках после острой травмы, что указывает на его роль как раннего маркёра структурного повреждения клеток каналцев [6].

При ишемическом и токсическом повреждении почек многократно увеличивается экспрессия липокалина

в клетках канальцевого эпителия, возрастает его концентрация в плазме крови (s-NGAL) и экскреция с мочой (u-NGAL), опережая на 24–48 ч повышение уровня креатинина [7]. У пациентов с альбинурией наблюдается увеличение его экскреции даже без повреждения клеток канальцев.

В литературе опубликовано большое число клинических исследований и обзоров, касающихся потенциальной роли NGAL в качестве надежного диагностического и прогностического биомаркёра ОПП. М. Naase и соавт. [8] провели объединённый анализ совокупных данных 10 проспективных исследований NGAL, включавших 2322 критически больных пациентов. У 19,2% пациентов был увеличен уровень NGAL без соответствующих изменений СКр. Таким образом, они определили «субклиническое ОПП», когда у пациентов увеличивается концентрация NGAL в моче, а СКр остаётся нормальным. Авторы обнаружили, что пациенты с повышенным уровнем NGAL и нормальным уровнем креатинина значительно чаще нуждаются в заместительной почечной терапии или умирают в стационаре, чем пациенты с нормальным уровнем NGAL и нормальным креатинином [8]. Примечательно, что в данном анализе у 43% пациентов диагноз ОПП по уровням NGAL не был бы установлен с использованием только параметров креатинина [8].

Согласно многочисленным исследованиям повышенные уровни NGAL – ранний маркёр развития ОПП после кардиохирургических операций [4, 9, 10]. Повышение концентрации NGAL в плазме крови обнаруживается уже спустя 2–12 ч после кардиохирургических вмешательств у детей и отражает раннюю стадию послеоперационного ОПП с чувствительностью 100 и 89,5%, соответственно [10].

Аналогичные результаты были получены в проспективном исследовании взрослых кардиохирургических пациентов. G. Wagener и соавт. [9] исследовали 81 пациента, перенесших операцию на сердце: у 16 (20%) развилось послеоперационное ОПП. Эти пациенты имели значительно более высокие послеоперационные значения NGAL ($5,994 \pm 7,616$ нг/мл; $n = 16$) по сравнению с пациентами, у которых не развилось ОПП ($1,760 \pm 3,527$ нг/мл; $n = 65$; $p = 0,0014$).

Кроме того, у кардиохирургических пациентов с наиболее высокими уровнями интерлейкина-6 через 1 ч после операции было обнаружено и более значительное содержание в крови NGAL. Впоследствии у 70% таких больных было диагностировано ОПП [11].

Специальные исследования показали, что NGAL является точным предиктором нефротоксического поражения почек после введения контрастов при проведении, в частности, чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) [12]. Так, группой авторов из Польши в ряде исследований было установлено, что уровни s-NGAL достоверно повышаются через 2, 4 и 8 ч после ЧТКА, а уровни u-NGAL – через 2, 4 и 24 ч после рентгеноконтрастной процедуры [12]. При этом повышение уровней s-NGAL после ЧТКА указывает на вероятность развития нефропатии с чувствительностью 90% и специфичностью 74%.

Исследования также проводились у реципиентов, чтобы выяснить, может ли NGAL быть биомаркёром почечной дисфункции после трансплантации. Y. Li и соавт. [13] оценили возможность использования NGAL в качестве маркёра раннего повреждения почек у пациентов, пере-

Обзор биомаркёров ОПП

Биомаркёр	Синтез и выделение	Основные исследования
Липокалин (NGAL)	Увеличивается экспрессия в клетках эпителия проксимальных и дистальных канальцев в ответ на повреждение	Haase M. и др. [8]
Цистатин С (Цис-С)	Синтезируется и высвобождается в плазме всеми ядерными клетками с постоянной скоростью. Концентрация в сыворотке определяется уровнем клубочковой фильтрации	Herget-Rosenthal S. и др. [22]
Интерлейкин-18 (ИЛ-18)	Продуцируется в клетках проксимальных канальцев после повреждения ишемией-реперфузией, но также активируется при общем воспалительном ответе	Liu Y. и др. [30]
N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG)	Лизосомный фермент высвобождается в почечные канальцы из повреждённых клеток проксимальных канальцев	Han W. и др. [46]
КИМ-1 (kidney injury molecule-1)	Активация в эпителиальных клетках проксимальных канальцев в ответ на травмы, такие как ишемия-реперфузия и нефротоксины	Han W. и др. [42]
Белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК)	Увеличение уровня в моче пропорционально тяжести тубулоинтерстициального повреждения, вызванного чужеродным белком, цитотоксином и ишемией	Ferguson M. и др. [57]
Мидкин (Midkine)	Экспрессия в клетках проксимальных канальцев в ответ на повреждение, вызванное ишемией-реперфузией	Malyszko J. и др. [61]
Молекулы микроРНК (мРНК)	Экспрессия мРНК как результат реперфузионного повреждения почек и воспаления	Aguado-Fraile E. и др. [67]
Альфа-глутатион (α-ГСТ) и пил-глутатион (π-GST) S-трансферазы	При повреждении почек α-ГСТ обнаруживается в клетках проксимальных канальцев, π-ГСТ – в клетках дистальных канальцев	de Geus H. и др. [35]
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) и щелочная фосфатаза	Появляются в моче при повреждении почечных проксимальных канальцев	
Маркёры остановки клеточного цикла (IGFBP7 и TIMP-2)	Активация факторов остановки клеточного цикла как следствие повреждения клеток, в частности ДНК	Kashani K. и др. [74]

несших трансплантацию печени. Уровни NGAL в моче были незначительно повышены в течение 2 ч у пациентов без ОПП, в то время как они поднимались и оставались высоким от 2 до 6 ч у пациентов с ОПП. У пациентов с задержкой функции почечного трансплантата из-за повреждения клеток канальцев пик уровня послеоперационного СКр, требующий диализа, приходился на 2–4-й день после трансплантации, тогда как уровни NGAL были повышены уже в день пересадки [14].

Было показано, что NGAL является ранним, чувствительным и прогностическим биомаркёром ОПП, индуцированного некоторыми нефротоксичными препаратами [15].

Как упоминалось выше, роль NGAL не ограничивается мочевыводящей системой. Установлено, что уровни s-NGAL связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Так, в работе K. Choi и соавт. [11] было отмечено, что у пациентов с ангиографически подтверждёнными стенозами коронарных артерий средней уровень s-NGAL составил $82,6 \pm 38,7$ нг/мл против $43,8 \pm 27,8$ нг/мл в группе контроля. Авторы полагают, что измерение s-NGAL может быть полезным для оценки риска ССЗ, поскольку его уровни были независимо связаны не только с коронарным атеросклерозом, но также с инсулинорезистентностью и систолическим давлением. В исследовании Zh. Vesnina и соавт. [16] средняя величина липокалина-2 у обследованных пациентов с I–III функциональным классом составила $67,76 \pm 6,8$ нг/мл, что превышает средний показатель для индивидуумов без ССЗ. Более того, авторами обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнями s-NGAL и фракцией выброса левого желудочка ($R = -0,37$; $p = 0,02$) [16]. Эти результаты показывают, что NGAL может быть чувствительным биомаркёром при кардиоренальном синдроме (КРС).

Хотя NGAL может играть ключевую роль в мониторинге КРС 1-го и 3-го типов, есть также доказательства

того, что он может прогнозировать ухудшение ХБП, и это впоследствии может повлиять на диагностику и лечение КРС 2-го и 4-го типов [17].

Таким образом, имеются основания рассматривать NGAL в качестве раннего чувствительного неинвазивного маркёра ОПП [8]. При этом уровни NGAL в плазме крови и моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение по отношению к ОПП [7]. Другие авторы указывают, что уровень плазменного NGAL менее специфичен, чем его концентрация в моче [18].

Цистатин С. В качестве гломерулярного тест-агента (маркёра СКФ) был предложен цистатин С – катионоактивная низкомолекулярная цистеинпротеаза (13 кДа), которая продуцируется всеми ядерными клетками с постоянной скоростью и не метаболизируется в сыворотке крови [19]. Принято считать, что элиминация цистатина С (Цис-С) более чем на 99% осуществляется почками путем гломерулярной фильтрации [20], и в интактном виде его молекула не подвергается канальцевой секреции и реабсорбции. Таким образом, его концентрация в сыворотке определяется уровнем клубочковой фильтрации. Более короткий период полувыведения Цис-С объясняет более раннее изменение его уровня в сыворотке по сравнению с креатинином при снижении СКФ [19]. Продукция Цис-С в отличие от креатинина считается малозависимой от различных факторов: возраста, пола, расы, мышечной массы и гидроволемии организма [19]. В связи с этим использование концентрации Цис-С для оценки СКФ имеет определённые преимущества перед другими маркёрами. Было высказано предположение, что Цис-С можно применять в клинических ситуациях, когда трудно доверять измерениям креатинина: у пожилых людей, пациентов с кахективными нарушениями или многочисленными сопутствующими заболеваниями [21].

При исследовании пациентов с высоким риском развития ОПП было установлено, что сывороточный Цис-С

позволяет обнаружить его развитие на 1–2 сут раньше, чем креатинин, с чувствительностью и специфичностью 82 и 95%, соответственно [22].

Было также показано, что Цис-С обладает хорошей прогностической ценностью. У 480 пациентов с острой сердечной недостаточностью уровень Цис-С выше медианы 1,30 мг/л был связан с самыми высокими рисками смерти от всех причин в течение 12 мес [21].

Определение сывороточного уровня Цис-С для диагностики контраст-индуцированной нефропатии (КИН) проводили в своём исследовании Н. Rickli и соавт. [20], которые показали, что концентрация Цис-С достигает своего пика через 24 ч после введения контраста и через 48 ч возвращается к исходному уровню, что позволяет выявлять даже небольшие изменения СКФ [20, 23]. Концентрация СКр к этому периоду ещё продолжает повышаться и обычно достигает максимального уровня через 2–5 сут после воздействия контраста [20].

С. Vriguoi и соавт. [23] показали, что повышение Цис-С в сыворотке крови на 10% в течение 24 ч исключает контраст-индуцированное ОПП (КИ-ОПП), в то время как повышение на 10% через 24 ч является независимым предиктором серьёзных побочных эффектов, включая смерть и диализ.

Вместе с тем Цис-С подвергается и критике. Исследование, в которое вошел 1621 пациент среднего возраста из общей популяции (без наличия коронарной или почечной патологии), показало, что Цис-С не был лучшим маркером для оценки СКФ по сравнению с плазменным креатинином [24]. Это связано с тем, что альбуминурия ингибирует почечную трубчатую реабсорбцию Цис-С, вызывая тем самым его экскрецию с мочой [7]. Поэтому по сравнению с сывороточным Цис-С мочевого Цис-С является более ранним биомаркером ОПП [7].

Кроме того, помимо функции почек на содержание цистатина С влияют подъём уровня С-реактивного белка, терапия стероидами, ревматоидный артрит [25].

Очевидно, необходимо провести дополнительные исследования с маркером, прежде чем можно будет определить его роль. Тем не менее, несмотря на то, что идеальный маркер КРС или повреждения почек вообще должен быть структурным, свидетельствующим о фактическом повреждении тканей (например, тропонина для диагностики повреждения миокарда), результаты исследования Цис-С указывают на то, что он может занять достойное место среди функциональных почечных биомаркеров.

Интерлейкин-18. Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – это провоспалительный цитокин массой 18 кДа, который активируется во время эндогенных воспалительных процессов и играет важную роль в патофизиологии сепсиса [26]. Было показано, что мочевого ИЛ-18 продуцируется эпителиальными клетками проксимальных канальцев и служит медиатором острого ишемического тубулярного некроза у экспериментальных животных, что делает его возможным кандидатом в качестве раннего маркера ОПП при измерении его уровня в моче [27].

При ОПП уровень ИЛ-18 увеличивается в течение 2 ч и остаётся повышенным в течение 24 ч [28]. В качестве маркера ОПП в самых ранних стадиях ИЛ-18 имеет чувствительность 87,5% [28]. Кроме того, мочевого ИЛ-18 повышается параллельно с NGAL и продолжает повышаться даже после того, как концентрация NGAL, напротив, начинает снижаться [29].

Метаанализ 23 исследований с участием 4512 паци-

ентов показал, что мочевого ИЛ-18 является хорошим биомаркером ОПП у пациентов, перенесших операции на сердце, и у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [30]. С. Parikh и соавт. [29] оценивали, является ли ИЛ-18 прогностическим биомаркером ОПП после искусственного кровообращения (ИК), что ими уже было показано для мочевого NGAL. В исследование были включены 20 пациентов, у которых развилось ОПП, и 35 больных без признаков ОПП после операции с использованием ИК. Применение СКр в качестве маркера ОПП показало его повышение через 2–3 дня после ИК. Однако при измерении уровней мочевого ИЛ-18 было отмечено, что они увеличились уже через 4–6 ч после ИК, достигнув максимума через 12 ч, и оставались заметно повышенными в течение 48 ч после операции. Результаты указывают на то, что ИЛ-18, как и NGAL, является ранним прогностическим биомаркером развития ОПП под влиянием ИК.

С. Parikh и соавт. [14] показали, что уровни ИЛ-18 в моче (как и NGAL) можно использовать в качестве раннего прогностического биомаркера функции почечного трансплантата, в том числе в качестве раннего точного предиктора необходимости в диализе уже в первую неделю после пересадки почки [14].

Другие результаты были получены Е. Siew и соавт. [31], которые перспективно оценивали способность мочевого ИЛ-18, измеренного в течение 24 ч с момента поступления, предсказать ОПП, необходимость в диализе и летальный исход в большой смешанной группе взрослого населения (451 пациент), находящейся в ОИТ. У 86 пациентов ОПП развилось в течение 48 ч с момента регистрации. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что мочевого ИЛ-18 не является хорошим маркером ОПП.

Следует также отметить, что исследования ОПП, вызванного контрастными средствами, также дали противоречивые результаты в отношении ИЛ-18 в качестве биомаркера повреждения. Н. Не и соавт. [32] провели исследование, в которое вошли 180 пациентов, перенесших коронарные интервенционные процедуры. Были обнаружено, что уровни ИЛ-18 в моче увеличивались у пациентов с КИ-ОПП уже через 6–12 ч после инъекции рентгеноконтрастного средства (РКС) по сравнению с пациентами без КИ-ОПП ($p < 0,01$). Авторы пришли к выводу, что мочевого ИЛ-18 является хорошим маркером КИ-ОПП.

Другие результаты были получены С. Vulent Gul и соавт. [33], проводивших исследование 157 пациентов со стабильной стенокардией, которые поступили в стационар для селективной коронарной ангиопластики. У 15 (9,5%) пациентов развилось КИ-ОПП. Однако статистически значимых различий в уровне в моче ИЛ-18 не наблюдалось как между двумя группами пациентов (с ОПП и без него), так и в группе больных с ОПП до и после ангиопластики. Данные авторы ставят под сомнение применение ИЛ-18 в качестве надёжного биомаркера КИ-ОПП.

Анализ литературы, посвящённой биомаркером, свидетельствует о вариабельности диагностической значимости ИЛ-18 в диагностике ОПП. В целом авторы приходят к заключению о высокой специфичности и высокой чувствительности ИЛ-18 в диагностике ОПП, но при этом его уровни слабо коррелируют с продолжительностью и тяжестью ОПП. Подобно изучению других биомаркеров, исследования ИЛ-18 в целом дали противоречивые результаты, однако ИЛ-18 остаётся перспективным кандидатом для будущей панели био-

маркёров при заболеваниях почек и сможет играть ключевую роль в диагностике и лечении КРС.

N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG). N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) – лизосомальный фермент, присутствующий во многих тканях организма и являющийся наиболее активным ферментом из всех глюкозидаз, обнаруженных в лизосомах клеток [34].

Наиболее высокая активность NAG выявлена в почках, где фермент секретируется эпителием проксимальных канальцев и участвует в деградации мукополисахаридов и гликопротеинов. Фермент расщепляет химические гликозидные и аминокислотные связи сахаров, которые образуют структурные компоненты во многих тканях. Это необходимо для утилизации различных частей клетки, включая клеточную мембрану. В норме из-за высокой молекулярной массы (~ 140 кДа) NAG не проходит через гломерулярный барьер. У здоровых лиц NAG присутствует в моче в небольших количествах. При повреждении клеток эпителия происходит высвобождение NAG, что приводит к увеличению концентрации фермента в первичной моче [35].

Повышение активности NAG в моче рассматривается как специфический маркёр раннего субклинического повреждения проксимальных канальцев и окружающей их соединительной ткани при острых и хронических заболеваниях почек [36]. Было показано, что увеличение уровня NAG происходит при ОПП раньше (от 12 ч до 4 дней), чем повышение уровня СКр [37]. Очень высокий уровень мочевого NAG при ОПП коррелирует с неблагоприятным прогнозом [38]. Повышенная экскреция NAG также может быть результатом повышенной лизосомальной активности без разрушения клеток [35]. L. Rep и соавт. [39] исследовали 590 пациентов, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику (ЧКА). Уровень NAG в моче, осмолярность крови и концентрация креатинина в сыворотке крови были измерены до и через 1, 2 и 6 дней после введения неионного низкоосмолярного рентгеноконтрастного агента. КИ-ОПП развилось у 33 больных. У этих больных уровни мочевого NAG и креатинина в сыворотке крови в 1-й и 2-й дни после инъекции РКС были значительно выше, чем в исходном состоянии, и по сравнению с пациентами без контраст-индуцированной дисфункции почек (КИДП). Мочевой уровень NAG достиг пика раньше и увеличился намного больше, чем СКр. Авторы пришли к выводу, что NAG можно использовать в качестве раннего биомаркёра КИДП у пациентов, перенесших коронарную ангиографию и/или терапевтическую ЧКА.

NAG стабилен в моче, устойчив к изменению pH и температуры, имеет несколько изоферментов, различающихся по своей локализации в организме. Так, при повреждении почек в моче характерно увеличение общей активности фермента и его β-изоформы [40]. Активность NAG в моче значительно повышается при первичном и вторичном повреждении почек, отравлении тяжёлыми металлами, трансплантации почек, опухоли почек, гипертензии, преэклампсии, что происходит задолго до изменения показателей тестов, применяемых для оценки функции почек [37, 39].

При изучении NAG в моче было установлено отсутствие корреляции между активностью фермента и уровнем протеинурии, СКФ, экскреции креатинина с мочой, β2-микротеинурией. Так как данный показатель является исключительно стабильным, не изменяется у

пациентов с постуральной протеинурией, не зависит от бактериального загрязнения мочи, отсутствует зависимость от уровней лейко- и эритроцитурии, его принято считать наиболее точным и широко распространённым маркёром тубулярного повреждения почек. Активность NAG хорошо коррелирует с гистологическими признаками травмы проксимальных канальцев и служит маркёром, отражающим эффективность лечения.

КИМ-1. КИМ-1 (kidney injury molecule-1) представляет собой трансмембранный белок типа 1 (фосфатидилсеринный рецептор), который при экспрессии в эпителиальных клетках позволяет им распознавать и фагоцитировать мёртвые клетки, образующиеся при повреждении почек [41]. Было обнаружено, что эктодомен КИМ-1 появляется в моче человека в результате ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев. W. Nan и соавт. [42] показали, что экскреция КИМ-1 с мочой гораздо более выражена при ишемическом остром тубулярном некрозе, чем при КИ-ОПП. Также было показано, что мочевого КИМ-1 играет определённую роль в дифференцировании истинного острого тубулярного некроза от других видов поражения почек, таких как преренальная азотемия и ХБП [42].

В процессе повреждения почечных канальцев КИМ-1 усиливает свою активность, поступает в межклеточное пространство и мочу [43]. Использование мочевого КИМ-1 в качестве биомаркёра ОПП основано на том, что в почках здоровых лиц КИМ-1 никак не проявляет свою активность, в то время как при ОПП повышается его активность в мембранах апикальных клеток канальцев [43].

M. Vijayasimha и соавт. [44] провели исследование, чтобы оценить, позволяет ли КИМ-1 диагностировать КИ-ОПП до повышения уровня СКр. В исследование были включены 100 пациентов с нормальным уровнем креатинина, подвергшиеся ангиографической процедуре. Уровень КИМ-1 в моче определяли через 4, 8 и 24 ч после рентгеноконтрастного исследования. СКр измеряли исходно, через 24 и 48 ч после процедуры. КИ-ОПП возникло у 12% пациентов. Значительное увеличение мочевого КИМ-1 наблюдалось через 24 ч после коронарной ангиографии (с использованием йодиксанола или иопромида), в то время как изменения величины СКФ ранее 48 ч после ангиографии отмечены не были.

Исследования диагностической значимости КИМ-1 проводили и при ОПП, причиной которого являлось не РКС. Так, было показано, что мочевого КИМ-1 прогнозирует развитие ОПП значительно более эффективно по сравнению с NGAL у кардиохирургических пациентов [45]. O. Liangos и соавт. [36] показали, что уровни в моче КИМ-1 и NAG указывали на плохой прогноз у 201 пациента с ОПП, которое развилось по разным причинам. В перекрёстном исследовании на 44 пациентах с различными острыми и хроническими заболеваниями почек уровни КИМ-1 у пациентов с ОПП были значительно выше, чем в контрольной группе или у больных с инфекцией мочевыводящих путей [46].

K. Damman и соавт. [47] провели исследование по выявлению повреждения почечных канальцев после прекращения и возобновления терапии диуретиками у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Оказалось, что КИМ-1 превосходит другие маркёры повреждения почечных канальцев, такие как NGAL и NAG, так как уровни КИМ-1 были значительно выше уже через 8 ч после отмены диуретиков, оставались повышенными в течение 72 ч и возвращались к нормальному уровню только через 4 ч

после возобновления терапии фуросемидом [47]. В данном исследовании с помощью маркёров повреждения почек, КИМ-1 в первую очередь, было показано, как изменение объёма жидкости может привести к субклиническим повреждениям канальцев, которые могут быть не диагностированы с помощью традиционных биомаркёров. Хотя ранние результаты оценки КИМ-1 в качестве биомаркёра повреждения почек являются перспективными и обнадеживающими, необходимы дополнительные крупные исследования, прежде чем он может быть рекомендован для более широкого клинического применения.

Белок, связывающий жирные кислоты. Семейство белков, связывающих жирные кислоты (БСЖК), состоит из протеинов массой 15 кДа, присутствующих в цитоплазме тканей, где происходит метаболизм жирных кислот. Эти белки выступают в качестве внутриклеточных шаперонов, которые осуществляют транспорт липидов внутри клетки. В клетках проксимальных канальцев почек БСЖК переносят свободные жирные кислоты в митохондрии или пероксисомы, где они метаболизируются путем бета-окисации [48]. В почках встречаются 2 типа БСЖК: печёночный (L-БСЖК), расположенный в проксимальных извитых и прямых канальцах почек (он также может реабсорбироваться из клубочкового фильтра через Megalin – мультилиганд эндцитотического рецептора проксимальных канальцев), и сердечный (H-БСЖК), расположенный в почечных дистальных канальцах. У здоровых лиц L-БСЖК не обнаруживается в моче. А. Камію и соавт. [49], используя трансгенную модель на мышах для экспрессии человеческого L-БСЖК, сопоставили уровни мочевого L-БСЖК с тяжестью тубулоинтерстициального повреждения, вызванного чужеродным белком. Те же авторы представили клинические данные, согласно которым у пациентов с заболеваниями почек уровень мочевого L-БСЖК коррелировал с поражением почечных канальцев [49]. В нормальных условиях L-БСЖК присутствует в лизосомах проксимальных извитых и прямых канальцев.

Экспериментальные исследования показали, что увеличение в моче уровня L-БСЖК является хорошим маркёром ишемического ОПП. Так, К. Negishi и соавт. [50] провели экспериментальное исследование, чтобы оценить, может ли L-БСЖК быть использован для мониторинга тканевого повреждения при ОПП, индуцированного путём инъекции цисплатина (хлорид-аммиакат двухвалентной платины) и ишемией-реперфузией. Степень гистологических повреждений почечной ткани возрастала пропорционально дозе цисплатина и времени ишемии. При ОПП, индуцируемым цисплатином, содержание L-БСЖК экспоненциально увеличилось уже через 2 ч после инъекции цитотоксина. При ОПП, индуцированным ишемией, уровень L-БСЖК повысился более чем в 100 раз даже в условиях 5-минутной ишемии с последующей в течение 1 ч реперфузией. На основе этих результатов авторы пришли к выводу, что мочевого L-БСЖК является лучшим маркёром для раннего выявления гистологических и функциональных нарушений при ишемических и нефротоксин-индуцированных ОПП.

Установлено, что L-БСЖК является хорошим маркёром ОПП у пациентов, получавших цисплатин [50], у пациентов с септическим шоком [51] и у пациентов, которым вводили РКС [52]. Клинические исследования показали, что мочевого L-БСЖК был повышен через несколько часов после сердечно-лёгочного шунтирования, являясь независимым показателем риска, чувствительным и ран-

ним биомаркёром ОПП после кардиохирургического вмешательства [53]. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов, госпитализированных в ОИТ с сепсисом [54].

Было показано, что уровни L-БСЖК в моче увеличены у пациентов, у которых развивается ОПП после внутривенного введения РКС [55, 56]. Н. Vachorzewska-Gajewska и соавт. [56] исследовали 25 пациентов с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, перенесших ЧКА по поводу нестабильной стенокардии: содержание L-БСЖК в моче значительно увеличилось, как и NGAL, через 4 ч и оставалось повышенным до 48 ч после рентгеноконтрастной процедуры.

Заслуживает внимания исследование М. Ferguson и соавт. [57], в которое был включён 91 госпитализированный пациент. Авторы отметили, что мочевого L-БСЖК является не только хорошим диагностическим маркёром ОПП (у 5 пациентов наблюдалось КИ-ОПП), но также имеет прогностическое значение, так как его уровни были значительно выше у пациентов, которым впоследствии потребовалась заместительная почечная терапия.

Мидкин. Мидкин (Midkine (МК)) представляет собой белок (фактор роста) массой 13 кДа, который выполняет различные биологические функции. Установлено, что он участвует в процессе воспаления [58], регенерации повреждённых тканей, регулирует рост, деление и выживаемость клеток, миграцию и активность ингибирующих факторов апоптоза [59].

Обнаружено, что в почках мышей экспрессия МК происходит в клетках проксимальных канальцев, где, как полагают, он играет определённую роль в выживании этих клеток [60]. В экспериментальной модели повреждения, вызванного ишемией-реперфузией, было установлено, что в клетках проксимальных канальцев происходило трехкратное увеличение уровня МК, и это сопровождалось мобилизацией нейтрофилов, воспалительной реакцией и канальцево-интерстициальным повреждением [60]. Полагают, что супероксиданты, образовавшиеся в процессе ишемии-реперфузии, потенцируют повышение уровня МК. На основании этого было сделано предположение, что активация МК может возникнуть и во время КИ-ОПП. J. Malyszko и соавт. [61] исследовали уровни МК в качестве раннего биомаркёра КИ-ОПП у 89 пациентов с нормальным уровнем креатинина в сыворотке крови, которым была выполнена ЧКА для лечения стенокардии с использованием изосмолярного йодиксанола. Уровень МК в сыворотке крови оценивали до, через 2, 4, 8, 24 и 48 ч после введения РКС; уровень креатинина в сыворотке крови оценивали до, через 24 и 48 ч после инъекции контрастного агента. КИ-ОПП – увеличение уровня СКр более чем на 25% от базового значения через 48 ч после ЧКА – было отмечено у 10% пациентов. У этих больных авторы обнаружили значительное повышение в сыворотке МК уже через 2 ч ($p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями); его уровни оставались значительно повышенными через 4 ч после введения РКС и вернулись к исходным значениям через 24 ч. В этом же исследовании уровни NGAL были значительно выше через 2 ч (s-NGAL) и 4 ч (u-NGAL) после ЧКА. Цис-С был повышен через 8 и 24 ч после ЧКА у пациентов с КИ-ОПП.

Молекулы микроРНК. Молекулы микроРНК (мРНК) участвуют в пролиферации, дифференцировке и гибели клеток, а также в воспалительных процессах. Поэтому разумно предположить, что они могут быть вовлечены в патогенез КИ-ОПП. Определение таких молекул внесёт вклад в понимание патогенеза повреждения

почек, а также поможет оценить их роль в качестве биомаркёров такого повреждения. Одним из преимуществ использования мРНК в качестве биомаркёров является их стабильность в сыворотке, моче и слюне [62]. Был отмечен значительный уровень жизнеспособности молекул мРНК через 5 дней хранения при 4°C [63]. Недостаток заключается в том, что уровни мРНК в жидкостях организма являются низкими и требуют чувствительных и специализированных методов анализа.

Была тщательно изучена молекула мР-21 и обнаружено, что она может играть определённую роль в клеточной пролиферации и снижении апоптоза как результата реперфузионного повреждения почек и воспаления [64]. По уровням мР-21 в сыворотке и моче также было предсказано прогрессирование ОПП у кардиохирургических пациентов [65]. На экспериментальной модели было показано, что ишемия-реперфузия почек вызывает увеличение ряда молекул мРНК в плазме и почках по сравнению с ложнооперированными мышами через 3, 6 и 24 ч после ишемического повреждения [66].

В другом исследовании использовали образцы сыворотки от здоровых людей и пациентов с ОПП. Авторы пришли к заключению, что молекулы мРНК могут рассматриваться в качестве маркёров ОПП [67]. Уже доказано, что некоторые молекулы мРНК связаны с травмой почек (мР-127), IgA-нефропатией (мР-146a) и прогрессированием ХБП (мР-29a). Кроме того, уровни некоторых молекул мРНК коррелируют с тяжестью ОПП в соответствии с классификацией AKIN (Acute Kidney Injury Network) [67]. Группа исследователей обнаружила несколько мРНК, уровни которых в сыворотке крови были увеличены у пациентов с КИ-ОПП [68]. Будущие исследования могут быть направлены на выявление мРНК, экспрессия которых будет обнаружена непосредственно в почках [69], и позволят соотнести эти изменения с повреждением почек под влиянием РКС.

Альфа-глутатион S-трансфераза и пи-глутатион S-трансфераза. Альфа-глутатион S-трансфераза (α -ГСТ) и пи-глутатион S-трансфераза (π -ГСТ) – энзимы, которые присутствуют во многих органах, включая почки. В моче здоровых людей они не определяются. При повреждении почек α -ГСТ обнаруживается в клетках проксимальных канальцев, π -ГСТ – в клетках дистальных канальцев [35]. В проспективном исследовании J. Westhuyzen и соавт. [70] у 26 пациентов, госпитализированных в ОИТ, брали образцы мочи 2 раза в день в течение 7 дней для определения в ней уровня ферментов α -ГСТ и π -ГСТ. У 4 (15,4%) пациентов развилось ОПП (т. е. по меньшей мере увеличение на 50% уровня СКр, которое произошло между 12 ч и 4 днями после госпитализации). Авторы пришли к выводу, что определение уровня указанных энзимов в моче может быть полезно при прогнозировании ОПП. Тем не менее в исследовании с использованием различных экспериментальных моделей гипертонии, диабета и нефропатии [71] не наблюдалось достоверного увеличения α -ГСТ после внутривенного введения низкоосмолярного РКС йогексола.

Гамма-глутамилтранспептидаза и щелочная фосфатаза. Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) и щелочная фосфатаза – это ферменты, расположенные на щёточной каёмке почечных проксимальных канальцев, которые появляются в моче при их повреждении [35]. J. Westhuyzen и соавт. [70] исследовали 4 случая ОПП у пациентов, которые были госпитализированы в ОИТ. Маркёры – ГГТП, щелочная фосфатаза, NAG, α -ГСТ и

π -ГСТ – были увеличены у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами, у которых не было признаков патологии почек ($p < 0,05$). Уровни ГГТП в моче были очень высоки у 22 пациентов, которым вводили высокоосмолярное РКС диатризоат, и у 12 больных, которым вводили йогексол, и оставались повышенными через 24 ч после введения РКС, в то время как увеличения креатинина в сыворотке крови не было отмечено [72].

В недавнем исследовании F. Oksuz и соавт. [73] исследовали прогностическую ценность ГГТП для оценки риска КИ-ОПП у пациентов, перенесших первичную ЧКА. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня ГГТП, измеренного при поступлении (1-я группа: ГГТП < 19 Ед/л, 2-я группа: ГГТП 19–33 Ед/л, 3-я группа: ГГТП > 33 Ед/л). Исследование показало, что частота КИ-ОПП была значительно выше в 3-й группе. Авторы пришли к выводу, что ГГТП является значимым предиктором КИ-ОПП [73].

Маркёры остановки клеточного цикла. В исследовании K. Kashani и соавт. [74] было изучено содержание в моче протеина 7, связывающего инсулиноподобные факторы роста (IGFBP7), и тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2) – белков, участвующих в остановке клеточного цикла. Авторы провели проспективное многоцентровое исследование, в котором два новых потенциальных биомаркера – IGFBP7 и TIMP-2 – были обнаружены в моче у взрослых пациентов с высоким риском ОПП. Исследование имело две фазы: фаза изучения и фаза валидации. В стадии изучения образцы крови и мочи были получены от пациентов трех когорт (все три из ОИТ, после чего данные были объединены) с целью выявления новых биомаркёров ОПП среди 340 белков. На этапе валидации была сформирована четвертая когорта, которая называлась Sapphire-исследование [74], в которую вошли 35 пациентов ОИТ (всего 744 пациента) из Северной Америки (460) и Европы (284). ОПП развилось у 14% пациентов Sapphire-группы. Во второй стадии исследования были валидизированы 2 биомаркера – IGFBP7 и TIMP-2. Уровни в моче IGFBP7 и TIMP-2 вместе продемонстрировали значительно большую чувствительность, чем у всех известных маркёров ОПП. Авторы пришли к выводу, что оба белка являются превосходными биомаркёрами ОПП и могут предоставить дополнительную информацию к клиническим данным.

Ранее было показано, что введение РКС может приводить к повреждению клеточной ДНК [75]. Активация факторов остановки клеточного цикла может быть следствием повреждения клеток, в частности повреждения ДНК, таким образом, предотвращая вступление клетки в процесс деления. Следовательно, возможно, что РКС может провоцировать повышение уровня данных маркёров в клетках почечных канальцев и их обнаружение в моче в результате КИ-ОПП.

Следует отметить, что в то время как ряд других исследователей подтвердили, что TIMP-2 и IGFBP7 являются хорошими маркёрами ОПП [76, 77], другие авторы отрицают их пользу в качестве таких маркёров [78].

Заключение. Как и в других модальностях, таких как диагностика инфаркта миокарда, мультимаркёры и последовательная выборочная стратегия могут принести наибольшую пользу. Поэтому наиболее клинически полезные биомаркёры могут быть объединены в почечную панель для достижения максимальной чувствительности и специфичности. Концентрация биомаркёров должна изменяться в зависимости от степени повреждения органа

даже при отсутствии типичных клинических признаков. Кроме того, как можно больше биомаркёров должно количественно присутствовать в данной панели, чтобы правильно оценить степень почечной травмы. В этом отношении могут быть полезны более новые технологии для обеспечения быстрого и точного измерения нескольких молекул одновременно, такие как разработка наборов для мультиплексного иммуноанализа. Также можно ожидать дальнейшей оценки потенциальных биомаркёров, таких как использование молекул микроРНК и анализа метаболизма, для которых необходимо сложное и дорогостоящее оборудование и большой технический опыт, но это будет возмещено потенциальными выгодами.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4, 5, 7-24, 26-78
см. REFERENCES)

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Бодур-Ооржак А.Ш., Зверьков Р.В., Ларионова В.И., Глазков П.Б. и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Терапевтический архив*. 2005; 77(6): 20-7.
3. Колесников С.В., Борисов А.С. Биомаркеры острого почечного повреждения: клинические аспекты. *Нефрология и диализ*. 2013; 15(3): 184-90.
6. Вельков В.В., Резникова О.И. Новые возможности для лабораторной диагностики хронической и острой ренальной дисфункции. *Клинико-лабораторный консилдум*. 2011; 3: 26-30.
25. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В. и др. Основные положения проекта рекомендаций по оценке функционального состояния почек. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 4: 8-20.

REFERENCES

1. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Bodur-Oorzhak A.Sh., Zverkov R.V., Larionova V.I., Glazkov P.B. et al. Epidemiology and risk factors for chronic kidney diseases: the regional level of the common problem. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005; 77(6): 20-7. (in Russian)
2. de Portu S., Citarella A., Cammarota S., Menditto E., Mantovani L. Pharmacoeconomic consequences of Losartan therapy in patients undergoing diabetic end stage renal disease in EU and USA. *Clin. Exp. Hypertens*. 2011; 33(3): 174-8.
3. Kolesnikov S.V., Borisov A.S. Biomarkers of acute renal damage: clinical aspects. *Nephrologiya i dializ*. 2013; 15(3): 184-90. (in Russian)
4. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr. Opin. Pediatr*. 2011; 23(2): 194-200.
5. Cai L., Rubin J., Han W., Venge P., Xu S. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 5(12): 2229-35.
6. Vel'kov V.V., Reznikova O.I. New opportunities for laboratory diagnosis of chronic and acute renal dysfunction. *Kliniko-laboratornyi konsilium*. 2011; 3: 26-30. (in Russian)
7. Charlton J., Portilla D., Okusa M. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014; 29(7): 1301-11.
8. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A., Bellomo R., Cruz D., Wagener G. et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57(17): 1752-61.
9. Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., Barasch J., Sladen R., Lee H. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006; 105(3): 485-91.
10. Fadel F., Abdel Rahman A., Mohamed M., Habib S., Ibrahim M., Sleem Z. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Arch. Med. Sci*. 2012; 8(2): 250-5.
11. Choi K., Lee J., Kim E., Baik S., Seo H., Choi D. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Endocrinol*. 2008; 158(2): 203-7.

12. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E., Malyszko J., Pawlak K., Mysliwiec M. et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press. Res*. 2007; 30: 408-15.
13. Li Y., Zhu M., Xia Q., Wang S., Qian J., Lu R. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid binding protein as diagnostic markers of early acute kidney injury after liver transplantation. *Biomarkers*. 2012; 17(4): 336-42.
14. Parikh C., Jani A., Mishra J., Ma Q., Kelly C., Barasch J. et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am. J. Transplant*. 2006; 6(7): 1639-45.
15. Wasilewska A., Zoch-Zwierz W., Taranta-Janusz K., Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr. Nephrol*. 2010; 25(5): 889-97.
16. Vesnina Zh., Lishmanov Yu., Alexandrova E., Nesterov E. Evaluation of nephroprotective efficacy of hypoxic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Cardiorenal Med*. 2016; 6: 328-36.
17. Bolignano D., Basile G., Parisi P., Coppolino G., Nicocia G., Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res*. 2009; 12(1): 7-14.
18. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A. NGAL Meta-analysis Investigator Group. 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): 1012-24.
19. Dharnidharka V., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2002; 40(2): 221-26.
20. Rickli H., Benou K., Ammann P., Fehr T., Brunner-La Rocca H., Petridis H. et al. Time course of Cystatin levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin. Nephrol*. 2004; 61(2): 98-102.
21. Lassus J., Harjola V. Cystatin C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk. *Heart Fail. Rev*. 2012; 17(2): 251-61.
22. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J., Göring F., Pietruck F., Janssen O. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004; 66(3): 1115-22.
23. Briguori C., Visconti G., Rivera N., Focaccio A., Golia B., Giannone R. et al. Cystatin C and contrast induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010; 121(19): 2117-22.
24. Eriksen B., Mathisen U., Melsom T., Ingebretsen O., Jenssen T., Njølstad I. et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int*. 2010; 78(12): 1305-11.
25. Moiseev V.S., Muhiin N.A., Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Efreomovceva M.A., Kozlovskaya L.V. et al. The basic provisions of the draft recommendations for assessing the functional state of the kidneys. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 4: 8-20. (in Russian)
26. Tschoeke S., Oberholzer A., Moldawer L. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit. Med. Care*. 2006; 34(4): 1225-33.
27. Melnikov V., Ecker T., Fantuzzi G., Siegmund B., Lucia M., Dinarello C. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J. Clin. Invest*. 2001; 107(9): 1145-52.
28. He H., Li W., Qian W., Zhao X., Wang L., Yu Y. et al. Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp. Ther. Med*. 2014; 8(4): 1263-6.
29. Parikh C., Mishra J., Thiessen-Philbrook H., Dursun B., Ma Q., Kelly C. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006; 70(1): 199-203.
30. Liu Y., Guo W., Zhang J., Xu C., Yu S., Mao Z. et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2013; 62(6): 1058-67.
31. Siew E., Ikizler T., Gebretsadik T., Shintani A., Wickersham N., Bossert F. 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.
32. He H., Li W., Qian W., Zhao X., Wang L., Yu Y. et al. Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp. Ther. Med*. 2014; 8(4): 1263-6.
33. Bulent Gul C., Gullulu M., Oral B., Aydinlar A., Oz O., Budak F. et al. Urinary IL-18: a marker of contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention? *Clin. Biochem*. 2008; 41: 544-7.

34. Skalova S. The diagnostic role of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica*. 2005; 48: 75-80.
35. de 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): 102-8.
36. Liangos O., Perianayagam M., Vaidya V., Han W., Wald R., Tighiouart H. et al. Urinary N-Acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adheres outcomes in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18(3): 904-12.
37. Westhuyzen J., Endre Z., Reece G., Reith D., Saltissi D., Morgan T. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(3): 543-51.
38. Chew S., Lins R., Daelemans R., Nuyts G., De Broe M. Urinary enzymes in acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8(6): 507-11.
39. Ren L., Ji J., Fang Y., Jiang S., Lin Y., Bo J. et al. Assessment of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39(2): 647-53.
40. Mohkam M., Ghafari A. The role of urinary N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase in diagnosis of kidney diseases. *J. Ped. Nephrology*. 2015; 3: 84-91.
41. Ichimura T., Asseldonk E., Humphreys B., Gunaratnam L., Duffield J., Bonventre J. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(5): 1657-68.
42. Han W., Bailly V., Abichandani R., Thadhani R., Bonventre J. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002; 62(1): 237-44.
43. Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(11): 3265-8.
44. Vijayasimha M., Vijaya Padma V., Mujumdar S., Satyanarayana P. Kidney injury molecule-1: a urinary biomarker for contrast induced acute kidney injury. *Adv. Life Sci. Technol.* 2013; 15: 33-40.
45. Han W., Wagener G., Zhu Y., Wang S., Lee H. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(5): 873-82.
46. Han W., Waikar S., Johnson A., Betensky R., Dent C., Devarajan P., Bonventre J. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008; 73(7): 863-9.
47. Damman K., Ng Kam Chuen M., MacFadyen R. Lip G., Gaze D., Collinson P. et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(22):2233-41.
48. Sweetser D., Heuckeroth R., Gordon J. The metabolic significance of mammalian fatty-acid-binding proteins: abundant proteins in search of a function. *Annu. Rev. Nutr.* 1987; 7: 337-59.
49. Kamijo A., Sugaya T., Hikawa A., Okada M., Okumura F., Yamanouchi M. et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am. J. Pathol.* 2004; 165(4): 1243-55.
50. Negishi K., Noiri E., Doi K., Maeda-Mamiya R., Sugaya T., Portilla D., Fujita T. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am. J. Pathol.* 2009; 174(4): 1154-9.
51. 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): 454-9.
52. Manabe K., Kamihata H., Motohiro M., Senoo T., Yoshida S., Iwasaka T. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42(5): 557-63.
53. Katagiri D., Doi K., Honda K., Negishi K., Fujita T., Hisagi M. et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93(2): 577-83.
54. Doi K., Noiri E., Maeda-Mamiya R., Ishii T., Negishi K., Hamasaki Y. et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit. Care Med.* 2010; 38(10): 2037-42.
55. Nozue T., Michishita I., Mizuguchi I. Predictive value of serum cystatin C, β 2-microglobulin, and urinary liver-type fatty acid-binding protein on the development of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2010; 25(2): 85-90.
56. Bachorzewska-Gajewska H., Poniatowski B., Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv. Med. Sci.* 2009; 54(2): 221-4.
57. Ferguson M., Vaidya V., Waikar S., Collings F., Sunderland K., Gioules C., Bonventre J. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010; 77(8): 708-14.
58. Levey A., Stevens L., Schmid C., Zhang Y., Castro A. 3rd, Feldman H. et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150(9): 604-12.
59. Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin: two related proteins involved in development, survival, inflammation and tumorigenesis. *J. Biochem.* 2002; 132(3): 359-71.
60. Sato W., Kadomatsu K., Yuzawa Y., Muramatsu H., Hotta N., Matsuo S., Muramatsu T. Midkine is involved in neutrophil infiltration into the tubulointerstitium in ischemic renal injury. *J. Immunol.* 2001; 167(6): 3463-9.
61. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Koc-Zorawska E., Malyszko J., Kobus G., Dobrzycki S. Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 879509.
62. Weber J., Baxter D., Zhang S., Huang D., Huang K., Lee M. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 2010; 56(11): 1733-41.
63. Mall C., Rocke D., Durbin-Johnson B., Weiss R. Stability of miRNA in human urine supports its biomarker potential. *Biomark. Med.* 2013; 7(4): 623-31.
64. Li Y., Jing Y., Hao J., Frankfort N., Zhou X., Shen B. et al. MicroRNA-21 in the pathogenesis of acute kidney injury. *Protein Cell.* 2013; 4(11): 813-9.
65. Du J., Cao X., Zou L., Chen Y., Guo J., Chen Z. et al. MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *PLoS One.* 2013; 8(5): e63390.
66. Bellinger M., Bean J., Rader M., Heinz-Taheny K., Nunes J., Haas J., Michael L., Reikter M. Concordant changes of plasma and kidney microRNA in the early stages of acute kidney injury: time course in a mouse model of bilateral renal ischemia-reperfusion. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93297.
67. Aguado-Fraile E., Ramos E., Conde E., Rodríguez M., Martín-Gómez L., Lieter A. et al. A pilot study identifying a set of microRNAs as precise diagnostic biomarkers of acute kidney injury. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0127175.
68. Sun S., Zhang T., Ding D., Zhang W., Wang X., Sun Z. et al. Circulating microRNA-188, -30a, and -30e as early biomarkers for contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(8): e004138.
69. Kito N., Endo K., Ikesue M., Weng H., Iwai N. miRNA profiles of tubular cells: diagnosis of kidney injury. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 465479.
70. Westhuyzen J., Endre Z., Reece G., Reith D., Saltissi D., Morgan T. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(3): 543-51.
71. Rouse R., Stewart S., Thompson K., Zhang J. Kidney injury biomarkers in hypertensive, diabetic, and nephropathy rat models treated with contrast media. *Toxicol. Pathol.* 2013; 41(4): 662-80.
72. Parvez Z., Ramamurthy S., Patel N., Moncada R. Enzyme markers of contrast media-induced renal failure. *Invest. Radiol.* 1990; 25(suppl 1): S133-S134.
73. Oksuz F., Yarlioglu M., Cay S., Celik I., Mendi M., Kurtul A. et al. Predictive value of gamma-glutamyl transferase levels for contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116(5): 711-6.
74. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T., Artigas A., Bagshaw S., Bell M. et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit. Care.* 2013; 17(1): R25.
75. Hizoh I., Strater J., Schick C., Kubler W., Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13(4): 911-8.
76. Wetz A., Richardt E., Wand S., Kunze N., Schotola H., Quintel M. et al. Quantification of urinary TIMP-2 and IGFBP-7: an adequate diagnostic test to predict acute kidney injury after cardiac surgery? *Crit. Care.* 2015; 19: 3.
77. Gocze I., Koch M., Renner P., Zeman F., Graf B., Dahlke M. et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120863.
78. Bell M., Larsson A., Venge P., Bellomo R., Martensson J. Assessment of cell-cycle arrest biomarkers to predict early and delayed acute kidney injury. *Dis. Markers.* 2015; 2015: 158658.