СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК С ПРИМЕНЕНИЕМ ИННОВАЦИОННЫХ БИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ: ОБЗОР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

М.Х.Махов¹, И.А.Мизиев¹, Л.Д.Карданова¹, А.В.Карданов²

¹ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик, Россия

² ГБУЗ «Кабардино-Балкарский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи», Нальчик, Россия

Резюме. Представлен обзор научных публикаций, в которых анализируются современные подходы к диагностике острого повреждения почек (ОПП) с применением инновационных биомаркеров у пациентов с сочетанной травмой. Авторы обзора отмечают, что патологические процессы клеточного повреждения, определяющие этиологию и патогенез синдрома ОПП, требуют быстрого и раннего начала проведения профилактических мероприятий. Учитывая это, проблема ранней диагностики острого повреждения почек и научный поиск способов ее оптимизации остаются актуальными и в настоящее время. В случаях, связанных с возможностью формирования ОПП, а также в ситуациях, когда почечная ткань уже повреждена, очень актуально определение в биологических жидкостях таких веществ, как маркеры острого повреждения почек.

Ключевые слова: диагностика, инновационные биомаркеры, классификация биомаркеров, острое повреждение почек, пациенты с сочетанной травмой

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов

Для цитирования: Махов М.Х., Мизиев И.А., Карданова Л.Д., Карданов А.В. Современные подходы к диагностике острого повреждения почек с применением инновационных биомаркеров у пациентов с сочетанной травмой: обзор научных публикаций // Медицина катастроф. 2021. №4. С. 48–54. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-4-48-54>

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY USING INNOVATIVE BIOMARKERS IN PATIENTS WITH COMBINED TRAUMA: REVIEW OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS

M.Kh.Makhov¹, I.A.Miziev¹, A.V.Kardanov², L.D.Kardanova¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russian Federation

² Kabardino-Balkarian Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Aid, Nalchik, Russian Federation

Abstract. A review of scientific publications analyzing modern approaches to the diagnosis of acute kidney injury using innovative biomarkers in patients with concomitant trauma is presented. The authors of the review note that pathological processes of cellular damage, which determine the etiology and pathogenesis of acute kidney injury syndrome, require prompt and early initiation of preventive measures. Given this, the problem of early diagnosis of acute kidney injury and the scientific search for ways to optimize it remain relevant at the present time. In cases associated with the possibility of formation of acute kidney injury, as well as in situations when the renal tissue is already damaged, it is very relevant to determine markers of acute kidney injury in biological fluids.

Key words: acute kidney injury, classification of biomarkers, diagnosis, innovative biomarkers, patients with combined trauma

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

For citation: Makhov M.Kh., Miziev I.A., Kardanova L.D., Kardanov A.V. Modern Approaches to the Diagnosis of Acute Kidney Injury Using Innovative Biomarkers in Patients with Combined Trauma: Review of Scientific Publications. *Medsina katastrof* = Disaster Medicine. 2021;4:48-54 (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-4-48-54>

Контактная информация:

Махов Мурат Хасанович – ассистент кафедры факультетской и эндоскопической хирургии Ун-та
Адрес: Кабардино-Балкарская Республика, 360004, г.Нальчик, ул. Чернышевского, 173
Тел.: +7 (906) 484-73-89
E-mail: mahov_murat@mail.ru

Contact information:

Murat Kh Makhov – Assistant at the Department of Faculty and Endoscopic Surgery of University
Address: 173, Chernyshevskiy st., Nalchik, 360004, Kabardino-Balkar Republic, Russia
Phone: +7 (906) 484-73-89
E-mail: mahov_murat@mail.ru

В последние годы отмечается неуклонный рост числа пострадавших с травмами различной локализации, являющимися ведущей причиной смерти, а также временной и стойкой нетрудоспособности лиц моложе 40 лет.

Характерная черта современной травмы – превалирование множественных и сочетанных повреждений, что обуславливает высокую и не имеющую тенденции к снижению летальность. Сочетанная травма характеризуется

одновременным повреждением нескольких анатомо-функциональных областей и наблюдается у 50–70% пострадавших с тяжелыми механическими повреждениями. В Российской Федерации вследствие сочетанной травмы ежегодно погибают более 35 тыс. чел. Сочетанная травма – одна из трех основных причин смертности населения, причем у людей в возрасте до 40 лет эта причина выходит на первое место. В России показатель смертности от сочетанной травмы – 59–65 случаев на 100 тыс. населения [1, 2].

Механическая травма вызывает отчетливо выраженные изменения в работе практически всех органов и систем организма. Так, изменение функции почек при травме может увеличивать продолжительность лечения, ухудшать прогноз, приводить к развитию поздних осложнений. В патогенезе травматического шока нарушения работы почек являются постоянным фактором, нередко определяя, в случае развития острой почечной недостаточности (ОПН), исход травматической болезни [2–4]. Это особенно относится к тем случаям, когда травма носит множественный или сочетанный характер и сопровождается обширными повреждениями мягких тканей. Острая почечная недостаточность – одно из самых тяжелых осложнений в работе мочевыделительной системы у пациентов с сочетанной травмой. К сожалению, до сих пор нет единого подхода к ранней диагностике этого заболевания у больных с политравмой. В обычной клинической практике классическими индикаторами ОПН являются креатинин и мочевины, однако поскольку их уровень повышается в крови, когда в патологический процесс вовлечены более 60% нефронов (на 3-й и 4-й день олигурии), в ранней диагностике ОПН креатинин и мочевина значительной роли не играют. В частности, повышенные уровни сывороточного креатинина не информативны ни с точки зрения точного времени возникновения ОПН, ни с точки зрения её локализации, ни, тем более, с точки зрения тяжести клубочкового или канальцевого поражения [5–7]. Также остаются нерешенными вопросы коррекции изменений и профилактики нарушений функции почек при сочетанной травме. Таким образом, назрела необходимость в разработке методики ранней диагностики нарушений функции почек у пациентов с сочетанной травмой.

Острое повреждение почек (ОПП) является синдромом, при развитии которого образуется и быстро развивается почечная дисфункция, приводящая к значимым изменениям в гомеостазе и – иногда – к летальному исходу. Острое повреждение почек встречается довольно часто – 181–288 случаев на 100 тыс. населения, а число пациентов с ОПП имеет тенденцию к постоянному росту [8–10].

Успех превентивных мер напрямую зависит от своевременности выявления этих расстройств. Все методы лабораторной диагностики ОПП основываются на определении концентрации и/или содержания в биологических средах биомаркеров острого ренального повреждения [11]. Функциональная способность почек обычно определяется по результатам выявления количества и качества сывороточного и уриногенного креатинина и мочевины. В настоящее время данные методы диагностики не являются достаточно чувствительными и не подходят для детекции острых ренальных расстройств [12]. Так, например, концентрация сывороточного креатинина происходит только спустя 48–72 ч после повреждающего воздействия на почки, что свидетельствует

о невозможности ранней диагностики острого повреждения почек [13]. На современном этапе развития медицинской науки разрабатываются инновационные методы, обладающие высокой чувствительностью и надежностью и способные сразу реагировать на повреждающее действие. В дальнейшем такие методы позволят оценивать динамику особенностей развития гломерулярно-тубулярной дисфункции почек и использовать полученные результаты при разработке методов превентивного лечения ОПП [14].

Биологические вещества, уровень которых в моче и крови имеет большое значение для диагностики и прогнозирования при лечении пациентов с почечной дисфункцией, получили объединенное наименование биомаркеров ОПП. Их своевременное выявление требует использования объединенных методик, применение которых возможно в любой лечебной медицинской организации (ЛМО). Благодаря научным разработкам, выполненным в конце XX – начале XXI вв., создан перечень возможных биологических маркеров ОПП, разработана классификация данных соединений и выявлена их информативная роль в выявлении патологического процесса, включая определение уровня повреждения (гломерулы или тубулы) и этиологии биологического синтеза маркера [15, 16].

Биологические соединения, которые применяют в качестве маркеров ОПП, должны соответствовать определенным требованиям [17]. В первую очередь биологический материал должен быть легкодоступным, а определение проб – неинвазивным и атравматичным. Помимо этого необходима стандартизация используемых методов лабораторной диагностики. Определяемые маркеры должны обладать высокой тропностью к локализации места повреждения нефрона (сосуды, канальцы, гломерулы) и соответствовать: причинам повреждения и времени, прошедшему после его получения; клиническим особенностям развития патологического процесса; нуждаемости пациента в гемодиализе; заключительному этапу патологии (реконвалесценция, летальный исход, переход в хроническое течение); наличию адекватного ответа на проводимую терапию [18]. В настоящее время доказано абсолютное соответствие ряда маркеров острого повреждения почек приведенным требованиям [19, 20]. Несмотря на это проблема проведения научных исследований по поиску биомаркеров ОПП не теряет своей актуальности [21–23].

Ученые разработали 4 классификации биомаркеров ОПП – патофизиологическую, топическую, клиническую и рабочую (табл. 1).

Согласно патофизиологической классификации, маркеры ОПП делятся на группы в зависимости от их способности определять тот или иной этап развития патологического процесса в почках. Так, например, почечную дисфункцию можно определить с помощью креатинина и цистатина С в крови; перекисное окисление жиров – с помощью 4-ОН-2 – ноненала и 8-A2 α – изопростана; повреждающее воздействие на нефроны и межтубулярную ткань – с помощью ICM-1, L-FABP, NGAL; реакцию иммунитета – с помощью иммунограммы; аннексин-5 является маркером апоптоза клеточных структур [26].

Топическая классификация делит маркеры на 5 групп: α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин, альбумин, s-цистатин С – указывают на альтерацию клубочков нефроцитов; маркерами повреждения проксимальных

Классификация биомаркеров острого повреждения почек
Classification of biomarkers of acute kidney damage

Таблица 1 / Table No. 1

Топическая классификация / Topical classification	
1. Клубочек / Glomerulus	Альбумин, цистатин С сыворотки, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин и др. / Albumin, serum cystatin C, alpha1-microglobulin, beta2-microglobulin, etc.
2. Проксимальный каналец / Proximal tubule	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С мочи, IL-18 и др. / NGAL, KIM-1, L-FABP, urinary cystatin C, IL-18, etc.
3. Дистальный каналец / Distal tubule	GST, NGAL
4. Собирательная трубка / Collection tube	Калибиндин D28 / Calbindin D28
5. Петля Генле / Loop of Henle	Остеопонтин NHE-3 / Osteopontin NHE-3
Патофизиологическая классификация / Pathophysiological classification	
1. Биомаркеры функции почек / Biomarkers of renal function	Креатинин, цистатин С сыворотки и др. / Creatinine, serum cystatin C, etc.
2. Биомаркеры оксидативного стресса / Biomarkers of oxidative stress	8(A2a)-изопропан, 4-OH-2-ноненал и др. / 8(A2a)-isopropane, 4-OH-2-nonenal, etc.
3. Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - подоцитов - тубулоинтерстиция - факторы экзосомальной транскрипции / Biomarkers of structural and cellular damage: - podocytes - tubulointerstitium - exosomal transcription factors	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP, АТФ-3 / Podocalyxin, NGAL nephrine, KIM-1, L-FABP, ATP-3
4. Маркеры иммунного ответа / Markers of immune response	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента / Immunoglobulins, chemokines, complement components
5. Маркеры фиброза / Fibrosis markers	TGF- β 1, CTGF, β ig-H3, Collagen type IV
6. Маркеры апоптоза / Apoptosis markers	Аннексин-5, TIMP-2, IGFBP7 / Annexin-5, TIMP-2, IGFBP7
7. Маркеры задержки клеточного цикла в фазе G2 / Markers of cell cycle delay in the G2 phase	TIMP2/IGFBP
Клиническая классификация / Clinical classification	
1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП / Marker as a risk factor for the development of acute kidney damage	
2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП / Marker used in acute kidney damage screening	
3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП / Diagnostic marker indicating pathogenetic variant of acute kidney damage	
4. Биомаркер, стратифицирующий тяжесть процесса / Biomarker stratifying the severity of the process	
5. Маркер с высокой предиктивной значимостью / Marker with high predictive value	
6. Маркер, характеризующий ответ на терапию / Marker describing response to therapy	
Рабочая классификация / Working classification	
1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП / Proteins that are up-regulated in acute kidney damage	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
2. Функциональные маркеры / Functional markers	Цистатин С сыворотки / Serum cystatin C
3. Низкомолекулярные белки мочи / Low-molecular-weight urine proteins	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин / Urinary cystatin C, alpha1-microglobulin, beta2-microglobulin
4. Внутриклеточные ферменты / Intracellular enzymes	NAG, α -GST, p-GST, ГТП, ЩФ / NAG, α -GST, p-GST, GGT, ALP

Примечание: NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM-1 – молекула почечного повреждения; L-FABP – печеночный белок, связывающий жирные кислоты; GST – глутатион-S-трансфераза; NHE-3 – натрий-водородный обменник 3; TGF- β 1 – фактор роста опухолей β 1; CTGF – фактор роста соединительной ткани; NAG – N-ацетил-D-глюкозаминидаза; ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; TIMP-2 – ингибитор металлопептидаз-2; IGFBP7 – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 [24, 25]

Note: NGAL – lipocalin associated with neutrophil gelatinase; KIM-1 – renal injury molecule; L-FABP – hepatic fatty acid binding protein; GST – glutathione-S-transferase; NHE-3 – sodium-hydrogen exchanger 3; TGF- β 1 – tumor growth factor β 1; CTGF – connective tissue growth factor; NAG – N-acetyl-D-glucosaminidase; GGT – gamma-glutamyltranspeptidase; ALP – alkaline phosphatase; TIMP-2 – metalloproteinase inhibitor-2; IGFBP7 – insulin-like growth factor 7 binding protein [24, 25]

отделов канальцевой системы выступают цистатин С, NGAL (нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин-2), интерлейкин-18 (ИЛ-18), KIM-1 (молекула почечного повреждения-1), α -GST (α -глутатион-S-трансфераза), L-FABP (БСЖК – протеинсвязывающие жирные кислоты) и т.д.; π -GST (π -глутатион-S-трансфераза) совместно с NGAL могут идентифицировать повреждение дистальных отделов канальцевой системы. При повреждении петли F.G.Henle маркером выступает натрийводородный разменник-3, а индикатором альтерации собирательных трубочек – OPN (остеопонтин) [26].

Клиническая классификация рассматривает способность использования данных маркеров: для заблаговременной диагностики ОПП; мониторинга факторов, обуславливающих риск возникновения патологического процесса; выявления характерных особенностей в этиологии и патогенезе ОПП; для динамики лечения и эффективности проводящихся терапевтических мероприятий и т.д. [27].

Рабочая классификация представлена 4 группами: 1-я группа – белки, образование которых значимо возрастает при остром повреждении почек (L-FABP, NGAL, ИЛ-18, KIM-1); 2-я группа – маркер почечной дисфункции – сывороточный цистатин С; 3-я группа – ряд урогенных протеинов с низким молекулярным весом, например, α 1 – микроглобулин, β 2 – микроглобулин, цистатин С. В 4-ю группу входят интрацеллюлярные ферменты (щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), NAG (N-ацетилглутамат), α - и π -GST, ГТП- γ -глутамилтранспептидаза [28].

В последние годы при остром повреждении почек стало возможным выявлять повреждение паренхимы за 24–48 ч до появления клиники болезни. При ОПП влияние на почки ишемических, токсических и иных причин изначально провоцирует молекулярные преобразования, переходящие в повреждения клеточных структур. Последние начинают образовывать специфические маркеры, и только затем возникает патогномичная симптоматика ренальной патологии.

С целью превентивной диагностики ишемического острого канальцевого некроза (ОКН) уместно выявление в моче количества зернистых цилиндров, канальцевых ферментов (α -глутатион-S-трансферазы, лейцинаминопептидазы, щелочной фосфатазы, N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (НАГ), γ -глутамил-транспептидазы), клеток тубулярного эпителия. В настоящее время для раннего выявления ОПН наиболее перспективны биологические маркеры, связанные с повреждением ренальной паренхимы, пролиферацией клеток, апоптозом, дифференцированием, расстройством иммунитета, образованием хемокинов и цитокинов, а не с понижением скорости клубочковой фильтрации. Изучение процессов выведения биомаркеров применяется для исследования превентивной диагностики и иных клинических проблем острой почечной недостаточности, которые не могут быть решены с применением обычных функциональных тестов. К последним можно отнести: раннюю дифференциацию преренальной, ренальной, постренальной ОПН; исследование причин её возникновения (ренальные токсины, сепсис, ишемия, острое воспаление паренхимы почек при нефропатии и инфекции мочевых путей, синдром ишемии – реперфузии – СИР); завершение терминальной уремии как прогноз возможности летального исхода; реакцию на проводимую терапию. Большое значение имеют маркеры, связанные с ранней стадией острого повреждения почек.

Среди маркеров ОПП, выявление которых находит все большее применение, следует отметить липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (NGAL) – протеин с молекулярной массой 25 кДа, изначально выявленный в нейтрофилах и впоследствии – в незначительном объеме – в эпителии трубочек. Вследствие ишемии и токсического воздействия на почки его выведение в клетках канальцев значительно возрастает, увеличивается также его выведение с мочой, свидетельствуя за одни – двое суток о повышении уровня сывороточного креатинина крови. Увеличение количества NGAL в сыворотке крови и моче выявляется через 2–6 ч после

кардиохирургического оперативного лечения и отражает начальную стадию постоперационного ОПП.

Чувствительность и специфичность данного исследования – свыше 90%. Являясь предиктором СИР трансплантата почек, увеличение количества NGAL свидетельствует об отсроченной функциональной способности и нужде реципиента в срочном гемодиализе (ГД).

Первые клинические исследования по данной проблеме были выполнены в педиатрической практике у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Была доказана роль данного маркера как чувствительного предиктора развития ОПП после оперативного вмешательства с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК), а также после коронарографии. В клинической практике в диагностике ОПП следует учитывать ряд ограничений возможности использования NGAL. Доказано, что уровень сывороточного NGAL может повышаться при хронической болезни почек (ХБП), артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, показывающие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии. Последний факт особенно важен при диагностике ОПП у пациентов с нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП. При обследовании 79 пациентов с первичной гломерулярной патологией было выявлено, что протеинурия выше 3,5 г/сут достоверно повышает уровень экскреции NGAL с мочой. В табл. 2 представлены данные о диагностической значимости определения NGAL в сыворотке крови и моче при диагностике ОПП.

Динамическое отслеживание уровня NGAL в моче информативно: при построении прогноза степени тяжести ОПП вследствие постдиализного гемолитико-уремического синдрома в детском возрасте; у пациентов отделений интенсивной терапии; при рентгенконтрастиндуцированных нефропатиях. Нарастание в крови сывороточного α 1-микроглобулина, который относится также к группе липокалина, специфично при

Роль NGAL в диагностике острого повреждения почек*
Role of NGAL in the diagnosis of acute kidney damage*

Таблица 2 / Table No. 2

Вариант ОПП / Acute kidney damage variant	Биоматериал / Biomaterial	AUC, мкг/мл × мин / AUC, $\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{min}$	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %
После кардиохирургических вмешательств / After cardiac surgery interventions	Кровь / Blood	0,76	52,3	90,6	67,9	83,0
	Моча / Urine	0,77	48,4	67,7	75,7	76,0
У пациентов ОРИТ** / In ICU patients	Кровь / Blood	0,79	64,7	81,5	78,5	77,5
	Моча / Urine	0,76	87,7	82,0	70,6	79,9
Постконтрастное ОПП / Postcontrast acute kidney damage	Кровь / Blood	0,73	20,0	97,0	–	–
	Моча / Urine	–	–	–	–	–
У пациентов приемного отделения / In emergency room patients	Кровь / Blood	0,82	70,0	99,0	–	–

Примечание (здесь и далее): * $p < 0,05$; ** ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; AUC (area under curve) – среднее значение площади под характеристической кривой диагностического теста (ROC-кривой – receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) – среднее значение прогностической ценности положительного результата (отношение истинно положительных результатов к положительным результатам, определенным с применением диагностического теста); NPV (negative predictive value) – среднее значение прогностической ценности отрицательного результата (отношение истинно отрицательных результатов к отрицательным результатам, определенным с применением диагностического теста); Se (sensitivity) – чувствительность диагностического теста (доля лиц с заболеванием, имеющих положительный результат диагностического теста); Sp (specificity) – специфичность диагностического теста (доля лиц без заболевания, имеющих отрицательный результат диагностического теста); данные представлены на основании обзоров исследований, опубликованных в 2013 г. [22, 23, 25]

Note (hereafter): * $p < 0,05$; ** ICU – intensive care unit; AUC (area under curve) – mean value of the area under the diagnostic test characteristic curve (ROC curve – receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) – mean value of the prognostic value of a positive result (ratio of true positive results to positive results determined using a diagnostic test); NPV (negative predictive value) – mean value of the prognostic value of a negative result (ratio of true negative results to negative); Se (sensitivity) is the sensitivity of the diagnostic test (the proportion of people with the disease who have a positive diagnostic test result); Sp (specificity) is the specificity of the diagnostic test (the proportion of people without the disease who have a negative diagnostic test result); data are based on reviews of studies published in 2013 [22, 23, 25]

Информативность некоторых биомаркеров при остром повреждении почек
 Informativity of some biomarkers in acute kidney damage

Таблица 3 / Table No. 3

Биомаркеры Biomarkers	Варианты и стадии ОПП / Variants and stages of acute kidney damage			
	послеоперационное ОПП / postoperative acute kidney damage	РКС-нефропатия X-ray contrast nephropathy	пациенты ОРИТ, в т.ч. с сепсисом / ICU patients, including those with sepsis	СИР после трансплантации почки Ischemia reperfusion syndrome after kidney transplantation
NGAL, плазма, моча NGAL, plasma, urine	++ I	++ I	++ I	++ I
Цистатин С, плазма, моча Cystatin C, plasma, urine	+ I-II	+ I-II	++ I-II	+ I-II
ИЛ-18, моча Interleukin-18, urine	++ I-II	Не информативно Not informative	++ I-II	++ I-II
KIM-1, моча KIM-1, urine	++ I-II	Не информативно Not informative	Не изучено Not explored	Не изучено Not explored

Примечание. РКС – рентгеноконтрастная нефропатия; СИР – синдром ишемии – реперфузии; ИЛ-18 – интерлейкин-18; KIM-1 (KIM – kidney injury molecule-1 – молекулы почечного повреждения-I)
 Note. KIM-1 (KIM – kidney injury molecule-1)

заблаговременной диагностике острого канальцевого некроза (специфичность – 81%, чувствительность – 88%) и при диагностике необходимости выполнения острого гемодиализа (табл. 3).

Цистатин С – ингибитор цистеиновой протеазы, образующийся в значительном количестве клеток, содержащих ядро, и фильтрующийся клубочками. Так как сывороточная концентрация цистатина С не связана с возрастом, объемом мышечной массы, гендерной принадлежностью, по сравнению с креатинином он значительно лучше определяет функциональное состояние фильтрационной способности почек. Увеличение сывороточного цистатина С опережает повышение уровня креатинина в крови на 24–48 ч, расценивается как I–II стадии ОПП у пациентов после оперативного лечения и пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Данный метод, в отличие от определения в моче N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ) и β1-микроглобулина, относится к наиболее специфичным и высокочувствительным способам диагностики. Следует отметить, что при остром повреждении почек увеличение сывороточной концентрации цистатина С происходит через 10 ч после выявления повышенного выделения NGAL.

Цистатин С представляет собой полипептидную цепочку массой 13 кДа, состоящую из 120 аминокислот. Он относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя его от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Цистатин С поступает из клеток в кровотоки равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне [14, 25]. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство с другими сывороточными белками определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев. Вследствие этого в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах.

Средние параметры диагностической значимости цистатина С у пациентов с ОПП представлены в табл. 4.

L-FABP – liver fatty acid binding protein (печеночный протеин, связывающий жирные кислоты) – это цитоплазматический белок с молекулярной массой 15 кДа, который экспрессируется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. Он относится к семейству белков-переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между

интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны.

В организме человека данная молекула в основном синтезируется в печени; в небольших количествах – обнаруживается в почках и тонком кишечнике. В нормальных условиях в моче L-FABP – отсутствует, так как, фильтруясь в клубочках, затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, что позволяет диагностировать ОПП при их повреждении. Впервые это было продемонстрировано на модели ишемического канальцевого некроза у животных. Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением аппарата искусственного кровообращения.

Роль цистатина С в диагностике острого повреждения почек*
 Role of cystatin C in the diagnosis of acute kidney damage*

Таблица 4 / Table No. 4

Вариант ОПП Acute kidney damage variant	Биоматериал Biomaterial	AUC, мкг/мл × мин / AUC, µg/ml × min	PPV, %	NPV, %
После кардиохирургических вмешательств After cardiac surgery	Кровь/Blood	0,73	63	84
	Моча/ Urine	0,65	52	82
У пациентов ОРИТ In ICU patients	Кровь/Blood	0,80	42	85
	Моча / Urine	0,68	75	95
Постконтрастное ОПП / Postcontrast acute kidney damage	Кровь/Blood	0,93	56,7	98,0
У пациентов приемного отделения In emergency room patients	Кровь/Blood	0,87	48,0	94,0
	Моча / Urine	0,59	32,0	84,0

Примечание (здесь и далее): * p < 0,05; AUC (area under curve) – среднее значение площади под характеристической кривой диагностического теста (ROC-кривой – receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) – среднее значение прогностической ценности положительного результата (отношение истинно положительных результатов к положительным результатам, определенным с применением диагностического теста); NPV (negative predictive value) – среднее значение прогностической ценности отрицательного результата (отношение истинно отрицательных результатов к отрицательным результатам, определенным с применением диагностического теста) – данные представлены на основании обзоров исследований, опубликованных в 2013 г. [25]

Note (hereafter): * p < 0.05; AUC (area under curve) – average value of area under the diagnostic test characteristic curve (ROC curve receiver operating characteristics); PPV (positive predictive value) – average value of prognostic value of a positive result (ratio of true positive results to positive results determined using a diagnostic test), NPV (negative predictive value) – average value of prognostic value of a negative result (ratio of true negative results to negative results determined using a diagnostic test) [25]

У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP – повышен и определяет относительный риск смертности. Исследование концентрации этого маркера в моче позволило говорить о нем как о приемлемом биомаркере ОПП у пациентов, поступающих в отделения реанимации (AUC – 0,95; PPV – 100%; NPV – 85%) – [21, 25].

KIM-1 – молекула повреждения почек или клеточный рецептор-1 вируса гепатита А – также является биомаркером раннего повреждения почек. Он представляет из себя трансмембранный протеин, который не определяется в нормальной почечной ткани и моче, однако выявляется в поврежденном эпителии проксимальных канальцев вследствие ишемии или нефротоксического воздействия. Высокая чувствительность определения KIM-1 в моче дает возможность дифференцировать острое повреждение почек ишемического и токсического происхождения от прerenальной гиперазотемии, хронической болезни почек, инфекции мочевыводительной системы, рентгенконтрастиндуцированной нефропатии. При остром повреждении почек высокая концентрация KIM-1 в моче – неблагоприятна прогностически.

Интерлейкин-18 – провоспалительный цитокин, который локализуется в ренальных макрофагах, подоцитах и дендритических клетках. Повышение ИЛ-18 провоцирует образование свободных радикалов кислорода, который альтерирует эпителий извитых канальцев. Повышенное выделение с мочой ИЛ-18 при ишемическом остром канальцевом некрозе и СИР взаимосвязано с ферментурией (α -глутатион-S-трансфераза, НАГ) и упреждает изменения концентрации сывороточного креатинина. Учитывая высокую (более 90%) специфичность и динамически отслеживая уровень ИЛ-18, можно различать: ишемическое острое повреждение почек, включая СИР трансплантата почек; хроническую болезнь почек; инфекцию мочевых путей; прerenальную

ОПН. У пациентов, которые находятся в отделении реанимации с респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ), рост выделения ИЛ-18 с мочой становится маркером ОПН, опережая гиперазотемию на двое суток.

Другие протеины-маркеры применяются в экспериментальных работах по ОПН и пока не прошли клинических испытаний. К ним относится, например, уромодулин или белок Тамма-Хорсфалла, находящийся в эпителии дистальных почечных канальцев. На ранних этапах развития ОПН концентрация уромодулина значимо понижается.

Имеет большие перспективы одномоментное выявление в моче нескольких маркеров. В частности, выявление NGAL, KIM-1, матриксной металлопротеиназы дает возможность с высокой чувствительностью заблаговременно диагностировать ОПН как следствие проведенной кардиохирургической операции у пациентов детского возраста.

В многоцентровом исследовании было показано, что одновременная оценка мочевых экскреций NGAL и KIM-1 позволяет предсказывать начало заместительной почечной терапии и относительный риск смертности [11, 25]. В двухцентровом исследовании 529 пациентов, поступивших в отделение реанимации, сравнивалась роль 6 мочевых биомаркеров – ГТПП, ЩФ, NGAL, цистатина С, KIM-1, ИЛ-18. Биомаркеры NGAL, цистатин С и ИЛ-18 являлись предикторами необходимости проведения диализной терапии, тогда как предикторами риска смертности были все маркеры, кроме KIM-1 [16, 25]. В настоящее время нет ответа на вопрос, какая комбинация биомаркеров является оптимальной. По мнению некоторых авторов, такой комбинацией является сочетание маркеров, с одной стороны, с высокой чувствительностью и со специфичностью – с другой.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мизиев И.А., Жигунов А.К., Баксанов Х.Д. и др. Лечение больных с повреждениями органов брюшной полости и опорно-двигательного аппарата при политравме // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. Медицина. Приложение: Пироговская хирургическая неделя: материалы Всероссийского форума. 2010. 688 с.
2. Мизиев И.А., Махов М.Х., Хатшук А.Х., Дабегов О.Ю., Акхубеков Р.А. Выявление ранних лабораторных проявлений нарушений функций почек у больных с сочетанной травмой с использованием эндогенного маркера цистатина С // Урология. 2015. №1. С. 20-22.
3. Селезнев С.А., Худайберенов Г.С. Травматическая болезнь (актуальные вопросы, проблемы). Ашгабат: Ылим, 1984. 242 с.
4. Соколов В.А., Картавенко В.И., Иванов П.А., Гараев Д.А. Значение синдрома взаимного отягощения повреждений у пострадавших с сочетанной и множественной травмой // Скорая медицинская помощь. 2004. №3. С. 188-189.
5. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute Kidney Injury // Lancet. 2019. Nov. V. 23. No. 394(10212). P. 1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2. PMID: 31777389.
6. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I // Нефрология. 2014. Т.18, №4. С. 25-35.
7. Poston JT, Koyner JL. Sepsis Associated Acute Kidney Injury // BMJ. 2019. Jan. V. 9. No. 364. P. k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891. PMID: 30626586; PMCID: PMC6890472.
8. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M., Warnock D.G. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients // Am. J. Nephrol. 2012. No. 35. P. 349-355.
9. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury // Crit Care Clin. 2020. Jan. V. 36. No. 1. P. 125-140. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.010. PMID: 31733675.
10. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in Acute Kidney Injury – Pathophysiological Basis and Clinical Performance // Acta Physiol (Oxf). 2017. Mar. V. 219. No. 3. P. 554-572. doi: 10.1111/apha.12764. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27474473; PMCID: PMC5575831.
11. Nickolas T., Schmidt-Ott K.M., 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. V.59, No. 3. P. 246-255.

REFERENCES

1. Miziev I.A., Zhigunov A.K., Baksanov Kh.D., et al. Treatment of Patients with Injuries of the Abdominal Organs and the Musculoskeletal System in Polytrauma. Bulletin of St. Petersburg University. Ser. 11. Medicine. Appendix: Pirogovskaya Surgical Week. Materials of the All-Russian Forum. 2010. 688 p. (In Russ.).
2. Miziev I.A., Makhov M.Kh., Hatshukov A.Kh., Dabagov O.Yu., Akhukubekov R.A. Detection of Early Laboratory Manifestations of Renal Dysfunctions in Patients with Concomitant Trauma Using the Endogenous Marker Cystatin C. Urology. 2015;1:20-22 (In Russ.).
3. Seleznev S.A. Traumatic Illness (Topical Issues, Problems). Eds. Seleznev S.A., Khudayberenov G.S. Ashgabat, Ylym Publ., 1984. 242 p. (In Russ.).
4. Sokolov V.A., Kartavenko V.I., Ivanov P.A., Garaev D.A. The Value of the Syndrome of Mutual Aggravation of Injuries in Victims with Concomitant and Multiple Trauma. Emergency Med. Help. 2004;3:188-189 (In Russ.).
5. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute Kidney Injury. Lancet. 2019;Nov;23;394:10212:1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2. PMID: 31777389.
6. Proletov Y.U., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkers in Acute Kidney Injury Diagnostics. Nephrology. 2014;18;4:25-35 (In Russ.).
7. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. BMJ. 2019;Jan;9;364:k4891. doi:10.1136/bmj.k4891. PMID: 30626586; PMCID: PMC6890472.
8. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M., Warnock D.G. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients. Am. J. Nephrol. 2012;35:349-355.
9. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. Crit Care Clin. 2020;Jan;36;1:125-140. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.010. PMID: 31733675.
10. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in Acute Kidney Injury – Pathophysiological Basis and Clinical Performance. Acta Physiol (Oxf). 2017;Mar;219;3:554-572. doi: 10.1111/apha.12764. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27474473; PMCID: PMC5575831.
11. Nickolas T., Schmidt-Ott K.M., Canetta P., et al. Diagnostic and Prognostic Stratification in the Emergency Department Using Urinary Biomarkers

12. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in Acute Kidney Injury (AKI) // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017. Sep. V. 31. No. 3. P. 331-344. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.003. PMID: 29248140.
13. Kane-Gill SL, Meersch M, Bell M. Biomarker-Guided Management of Acute Kidney Injury // *Curr Opin Crit Care.* 2020. Dec. V. 26. No. 6. P. 556-562. doi: 10.1097/MCC.0000000000000777. PMID: 33027146.
14. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эммануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине // *Нефрология.* 2012. Т.16, № 1. С. 22-39.
15. Vijayan A., Faubel S., Askenazi D.J., et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment // *Am. J. Kidney Dis.* 2016. V. 68. No. 1. P. 19-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.033.
16. Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T., et al. Elevated Urinary IL-18 Levels at the Time of ICU Admission Predict Adverse Clinical Outcomes // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. V.5. No. 8. P. 1497-1505.
17. Edelstein C.L. Biomarkers in Kidney Disease. Elsevier Inc. 2011.
18. Cavalcante CTMB, Cavalcante MB, Castello Branco KMP, Chan T, Maia ICL, Pompeu RG, de Oliveira Telles AC, Brito AKM, Libório AB. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Surgery // *Pediatr Nephrol.* 2021. May. No. 25. doi: 10.1007/s00467-021-05094-9. Epub ahead of print. PMID: 34036445.
19. Engelman DT, Crisafi C, Germain M, Greco B, Nathanson BH, Engelman RM, Schwann TA. Using Urinary Biomarkers to Reduce Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020. Nov. V. 160. No. 5. P. 1235-1246.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.034. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31757451.
20. Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J., 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. V.79. No. 10. P. 1119-11130.
21. Matsui K.I., Kamijo-Ikemori A., Hara M., et al. Clinical Significance of Tubular and Podocyte Biomarkers in Acute Kidney Injury // *Clin. Exp. Nephrol.* 2011. V.15. No. 2. P. 220-225.
22. Luft FC. Biomarkers and Predicting Acute Kidney Injury // *Acta Physiol (Oxf).* 2021. Jan. V. 231. No. 1. P. e13479. doi: 10.1111/apha.13479. Epub 2020 May 9. PMID: 32311830.
23. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E., Van Biesen W. Urinary and Serum Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury: an in-Depth Review of the Literature // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. V.28. No. 2. P. 254-273.
24. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 488 с.
25. Острое повреждение почек: Клинические рекомендации. М., 2020. С. 41-47.
26. Tesch G.H. Review: Serum and Urine Biomarkers of Kidney Disease: A Pathophysiological Perspective // *Nephrology (Carlton).* 2010. V.15. No. 6. P. 609-616.
27. Noto A., Cibecchini F., Fanos V., Mussap M. NGAL and Metabolomics: The Single Biomarker to Reveal the Metabolome Alterations in Kidney Injury // *Biomed. Res. Int.* 2013. No. 61. P. 20-32.
28. Schneider A., Johnson L., Goodwin M., et al. Bench-to-Bedside Review: Contrast Enhanced Ul-Trasonography – a Promising Technique to Assess Renal Perfusion in the ICU // *Crit. Care.* 2011. V.15. No. 3. P. 157.
- of Nephron Damage: a Multicenter Prospective Cohort Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59;3:246-255.
12. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Sep;31(3):331-344. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.003. PMID: 29248140.
13. Kane-Gill SL, Meersch M, Bell M. Biomarker-Guided Management of Acute Kidney Injury. *Curr Opin Crit Care.* 2020;Dec;26(6):556-562. doi: 10.1097/MCC.0000000000000777. PMID: 33027146.
14. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emmanuel V.L. Cystatin C in Modern Medicine. *Nefrologiya = Nephrology.* 2012;16;1:22-39. (In Russ.).
15. Vijayan A., Faubel S., Askenazi D.J., et al. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am. J. Kidney Dis.* 2016;68;1:19-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.033.
16. Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T., et al. Elevated Urinary IL-18 Levels at the Time of ICU Admission Predict Adverse Clinical Outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5;8:1497-1505.
17. Edelstein C.L. Biomarkers in Kidney Disease. Elsevier Inc, 2011.
18. Cavalcante CTMB, Cavalcante MB, Castello Branco KMP, Chan T, Maia ICL, Pompeu RG, de Oliveira Telles AC, Brito AKM, Libório AB. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Nephrol.* 2021;May;25. doi: 10.1007/s00467-021-05094-9. Epub ahead of print. PMID: 34036445.
19. Engelman DT, Crisafi C, Germain M, Greco B, Nathanson BH, Engelman RM, Schwann TA. Using Urinary Biomarkers to Reduce Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;Nov;160(5):1235-1246.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.034. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31757451.
20. Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J., 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;10:1119-11130.
21. Matsui K.I., Kamijo-Ikemori A., Hara M., et al. Clinical Significance of Tubular and Podocyte Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011;15;2:220-225.
22. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf).* 2021;Jan;231(1):e13479. doi: 10.1111/apha.13479. Epub 2020 May 9. PMID: 32311830.
23. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E., Van Biesen W. Urinary and Serum Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury: an in-Depth Review of the Literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28;2:254-273.
24. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rummyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Acute Kidney Injury. Moscow, MIA Publ., 2015. 488 p. (In Russ.).
25. Acute Kidney Injury (AKI). Clinical Guidelines. Moscow Publ., 2020. P. 41-47 (In Russ.).
26. Tesch G.H. Review: Serum and Urine Biomarkers of Kidney Disease: A Pathophysiological Perspective. *Nephrology (Carlton).* 2010;15;6:609-616.
27. Noto A., Cibecchini F., Fanos V., Mussap M. NGAL and Metabolomics: The Single Biomarker to Reveal the Metabolome Alterations in Kidney Injury. *Biomed. Res. Int.* 2013;61:20-32.
28. Schneider A., Johnson L., Goodwin M., et al. Bench-to-Bedside Review: Contrast Enhanced Ul-Trasonography-a Promising Technique to Assess Renal Perfusion in the ICU. *Crit. Care.* 2011;15;3:157.