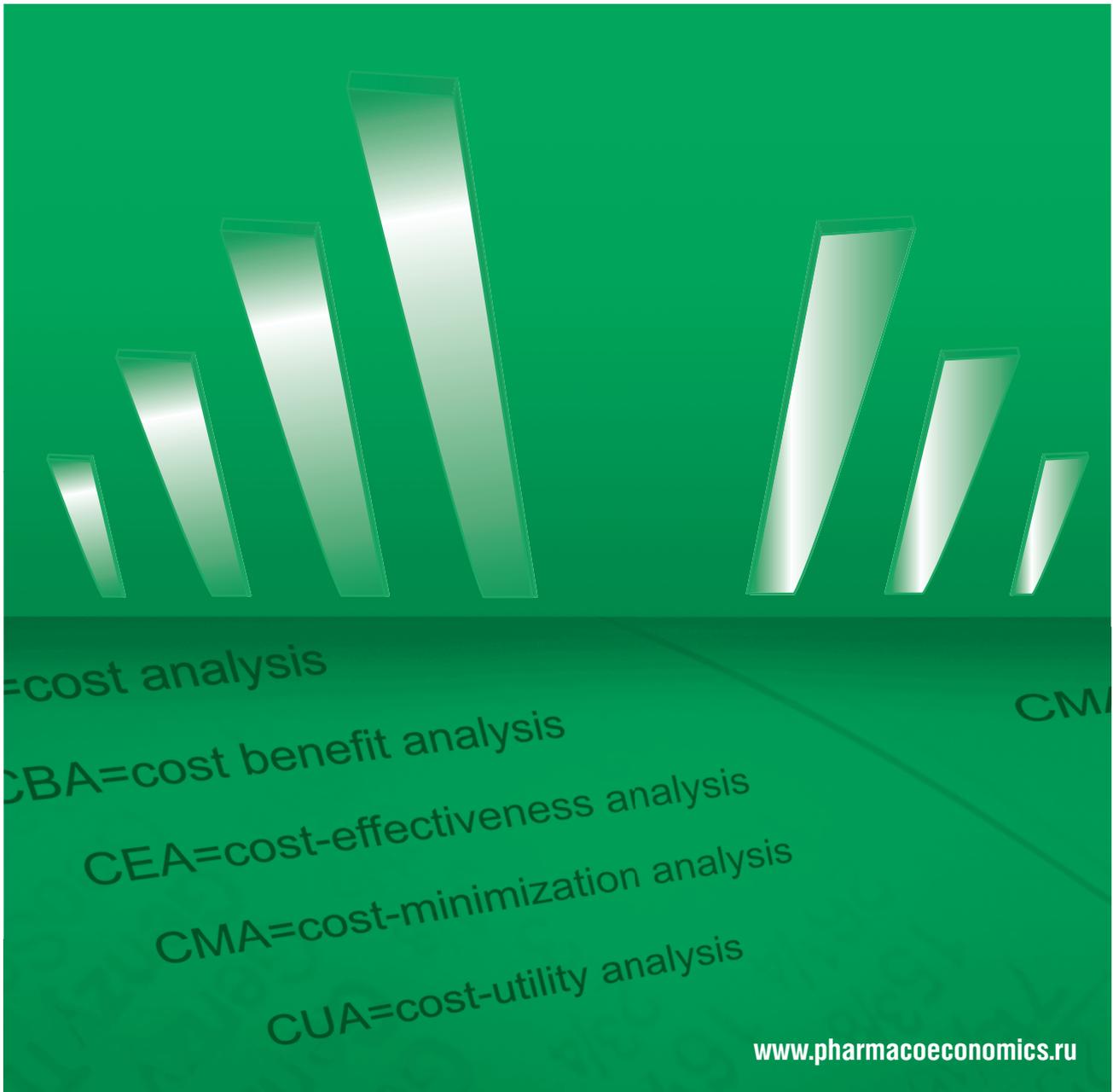


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 1

№1

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Современные биомаркеры острого повреждения почек

Корабельников Д.И.¹, Магомедалиев М.О.^{1,2}

¹ Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Газа» (ул. 2-я Брестская, д. 5, Москва 123056, Россия)

² Федеральное государственное казенное учреждение «1586 Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации (ул. Маштакова, д. 4, Подольск 142110, Россия)

Для контактов: Магомедалиев Магомедали Омарсахавич, e-mail: tagomedalim@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обобщены результаты опубликованных исследований современных биомаркеров, используемых при диагностике острого повреждения почек (ОПП), которые содержатся в информационных базах PubMed/MEDLINE, Scopus, eLibrary. ОПП встречается у 10–15% стационарных пациентов и у 50% больных реанимационного профиля, оказывая влияние на медико-экономические аспекты лечения и реабилитации. Обзор литературы позволяет сделать выводы о значимом преимуществе новых биомаркеров ОПП (цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, β 2-микроглобулин, молекула повреждения почек 1, белок, связывающий жирные кислоты) перед традиционными (скорость клубочковой фильтрации, содержание креатинина в сыворотке крови, объем мочи). Так, уровень креатинина увеличивается только при повреждении 50–60% нефронов, а объем мочи имеет ограничения, такие как гипердиагностика ОПП у дегидратированных больных, невозможность оценки на основании единичного измерения, а также необходимость в регулярном и частом динамическом контроле. Современные биомаркеры позволяют верифицировать почечную дисфункцию заблаговременно, на субклиническом уровне. Это дает возможность внести коррекцию в терапию основного заболевания и инициировать нефропротекцию для предупреждения развития ОПП и дальнейшего развития полиорганной недостаточности, что может быть более эффективным, чем лечение уже развившегося ОПП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Острое повреждение почек, ОПП, биомаркеры, цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, NGAL, молекула повреждения почек 1, KIM-1, β 2-микроглобулин, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, L-FABP.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 14.02.2023. В доработанном виде: 11.03.2023. Принята к печати: 27.03.2023. Опубликована: 30.03.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Корабельников Д.И., Магомедалиев М.О. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (1): 87–104. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171>.

Modern biomarkers of acute kidney injury

Korabelnikov D.I.¹, Magomedaliev M.O.^{1,2}

¹ Moscow Haass Medical Social Institute (5 Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia)

² 1586 Military Clinical Hospital (4 Mashtakov Str., Podolsk 142110, Russia)

Corresponding author: Magomedali O. Magomedaliev, e-mail: tagomedalim@mail.ru

SUMMARY

The results of published studies of modern biomarkers used in the diagnosis of acute kidney injury (AKI) were summarized. The search was carried out in the PubMed/MEDLINE, Scopus, eLibrary databases. AKI occurs in 10–15% of all inpatients and 50% of intensive care patients, and affects economic aspects of treatment and rehabilitation. The literature review allowed to draw conclusions about the significant advantage of new AKI biomarkers (cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, β 2-microglobulin, kidney injury molecule-1, fatty acid binding protein) over the conventional glomerular filtration rate, serum creatinine and urinary volume. Serum creatinine increases only in cases when 50–60% of nephrons are damaged, urinary volume has limitations such as the overdiagnosis of AKI in dehydrated patients, the inability to assess based on a single measurement, and the need for regular and frequent follow-up. Modern biomarkers make it possible to

verify renal dysfunction in advance, at the subclinical level. This allows to make a correction in the therapy of the underlying disease and initiate nephroprotection to prevent the development of AKI and the further development of multiple organ failure, which may be more effective than the treatment of already developed AKI.

KEYWORDS

Acute kidney injury, AKI, biomarkers, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL, kidney injury molecule 1, KIM-1, β 2-microglobulin, liver-type fatty acid binding protein, L-FABP.

ARTICLE INFORMATION

Received: 14.02.2023. **Revision received:** 11.03.2023. **Accepted:** 27.03.2023. **Published:** 30.03.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Korabelnikov D.I., Magomedaliev M.O. Modern biomarkers of acute kidney injury. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (1): 87–104 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.171>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Острое повреждение почек (ОПП) встречается у 10–15% всех пациентов, поступающих в стационар, и у 50% больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии
- ▶ В клинической практике наиболее доступными маркерами ОПП являются азот мочевины крови и креатинин крови, однако есть множество экстраренальных факторов, влияющих на их концентрацию
- ▶ Современные биомаркеры ОПП позволяют диагностировать нарушение почечной функции на раннем, субклиническом этапе, когда имеются возможности для ее полного восстановления

Что нового дает статья?

- ▶ Проведена сравнительная характеристика традиционных и наиболее изученных новых биомаркеров ОПП с их преимуществами и недостатками
- ▶ Проанализирована экономическая эффективность применения современных биомаркеров ОПП
- ▶ Обозначены требования к «идеальному» биомаркеру ОПП, актуальные вопросы и еще не решенные проблемы использования новых перспективных биомаркеров

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Применение современных биомаркеров позволит прогнозировать развитие ОПП и диагностировать его на ранних этапах развития
- ▶ Благодаря раннему началу нефропротективной терапии на субклинической стадии ОПП можно не только приостановить прогрессирование заболевания, но и проводить его профилактику
- ▶ Ранняя диагностика, достоверный прогноз и своевременно назначенная нефропротективная терапия позволят улучшить исходы лечения больных с ОПП

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Острое повреждение почек (ОПП) – потенциально обратимое жизнеугрожающее состояние, которое требует неотложной специализированной медицинской помощи и развивается как результат многих заболеваний, ранения, травмы или операции [1]. Частота развития ОПП варьирует от 1% до 66% у различных категорий больных и зависит не только от характера заболевания, но и от используемых диагностических критериев [2].

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Acute kidney injury (AKI) occurs in 10–15% of all hospital patients and in 50% of critically ill patients in intensive care units
- ▶ Blood urea nitrogen and creatinine are the most available markers of the AKI in clinical practice, but there are many extrarenal factors that affect the concentration of these markers
- ▶ Modern biomarkers of the AKI make it possible to diagnose impaired renal function at an early, subclinical stage, when there are opportunities for its complete recovery

What are the new findings?

- ▶ A comparative analysis with the advantages and disadvantages of the traditional and the most studied new AKI biomarkers was carried out
- ▶ The economic effectiveness of the use of modern AKI biomarkers was analyzed
- ▶ The requirements for the "ideal" AKI biomarker, current issues and still unresolved problems of using new promising biomarkers were outlined

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The use of modern biomarkers will allow predicting the development of the AKI and diagnose it at the early stages of development
- ▶ Due to the early initiation of nephroprotective therapy at the subclinical AKI stage it is possible not only to stop the progression of the disease, but also prevent it
- ▶ Early diagnosis, reliable prognosis, and timely prescribed nephroprotective therapy will improve the outcomes of treatment of AKI patients

По данным С. Ronco et al. (2019 г.), ОПП встречается у 10–15% поступающих в стационар и у 50% больных, находящихся в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3].

В недавних исследованиях мы изучали взаимосвязь между тяжелой пневмонией и ОПП и пришли к выводу, что ОПП возникает у 25,4% больных молодого возраста (18–44 лет) с тяжелой внебольничной пневмонией без имеющихся сопутствующих заболеваний [4] и у 17,9% больных при тяжелом течении пневмонии,

ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией, вызывающей COVID-19 [5].

ОПП является независимым фактором, влияющим на летальность больных в ОРИТ, и зависит от объема поражения почек, их исходного состояния. При этом летальность может достигать 72,6% [6]. В многоцентровом проспективном исследовании Jiang L. et al. (2019 г.) [7] сообщают о 38,8% летальности у больных в ОРИТ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ОПП / AKI LABORATORY MARKERS

Общие сведения / General information

Биомаркеры ОПП нового поколения позволяют диагностировать нарушение почечной функции на раннем этапе, когда существуют возможности для ее полного восстановления [8], а также прогнозировать восстановление почечной функции у получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) в связи с развитием ОПП [9, 10].

По данным мировой научной литературы, к настоящему времени были проведены исследования множества биомаркеров ОПП, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Биомаркеры нового поколения позволяют не только диагностировать ОПП на раннем этапе, но и прогнозировать прогрессирование ОПП [11], стратифицировать необходимость в ЗПТ [12], а также прогнозировать летальность [13]. Продолжение изучения биомаркеров и внедрение их в клиническую практику позволят улучшить результаты терапии ОПП [14].

Гипотетически «идеальный» маркер повреждения почек должен быть неинвазивным, достоверным, высокоспецифичным и высокочувствительным, хорошо коррелировать со степенью поражения почек, верифицировать и дифференцировать разные типы почечного повреждения и болезней почек, быть специфичным для разных участков почечного канальца, дополняя результаты других маркеров повреждения, прогнозировать течение заболевания. Также он должен быть одинаково пригодным для использования вне зависимости от возраста, половой или расовой принадлежности, дешевым, быстро и свободно воспроизводимым в лабораторных условиях медицинской организации, понятным и простым для трактовки практическими врачами.

В настоящее время существует более 40 маркеров ОПП, которые могут быть разделены по механизму повреждения и иммунно-воспалительного ответа (табл. 1) [12, 15]. Изучение маркеров продолжается [16], некоторые исследователи предлагают использовать несколько маркеров (панель маркеров) одновременно [17].

Обзор литературных данных показывает, что на сегодняшний день нет общепризнанного маркера почечного повреждения, соответствующего всем вышеуказанным требованиям. Очевидно, что виной тому – разнообразие причин ОПП и форм его течения [18]. Отсутствие общепризнанного маркера в определенной мере ограничивает успехи в диагностике и терапии ОПП [19].

В клинической практике наиболее доступными маркерами почечного повреждения остаются азот мочевины крови и креатинин в сыворотке крови (англ. serum creatinine, sCr), которые являются продуктами метаболизма протеинов, однако есть множество экстраренальных факторов, влияющих на концентрацию этих маркеров [20].

Современные рекомендации предлагают оценивать функцию почек по уровню sCr и объему выделяемой мочи в силу относительной дешевизны и распространенности этих методов исследования в клинической практике [21]. Скорость клубочковой

фильтрации (СКФ) – общепризнанный и наилучший показатель для оценки функции почек [22], а для ее определения на сегодняшний день наиболее доступным и точным маркером остается sCr [23] при условии отсутствия первичных болезней почек [24].

Наиболее изученными биомаркерами почечного повреждения являются липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), в сыворотке крови (англ. serum NGAL, sNGAL) и моче (англ. urinary NGAL, uNGAL), а также интерлейкин-18 (ИЛ-18) в моче [25].

Экономическая эффективность / Economic efficiency

Развитие ОПП значительно утяжеляет состояние больных [26]. При ОПП достоверно удлиняются сроки лечения в ОРИТ и увеличиваются риски сердечно-сосудистых катастроф, растет количество неблагоприятных исходов, таких как внутрибольничная и отдаленная летальность, развитие хронической болезни почек (ХБП). Немаловажную роль играют и экономико-социальные аспекты – трудозатраты, увеличение стоимости лечения и инвалидизация [27].

S.A. Silver et al. (2012 г., США) путем изучения стоимости стационарного лечения 29 763 649 взрослых пациентов определили, что ОПП увеличивает стоимость лечения стационарных больных на весь период пребывания в стационаре на 7933 долл. США (95% доверительный интервал (ДИ) 7608–8258), что соответствует существенно его увеличению на 1795 долл. США (95% ДИ 1692–1899). Стоимость лечения пациентов с ОПП с необходимостью инициации ЗПТ повышается до 42 077 долл. США (95% ДИ 39 820 – 44 335) на весь период лечения и до 11 016 долл. США (95% ДИ 10 468 – 11 564) в сутки. Авторы пришли к выводу, что лечение пациентов с ОПП приводит к расходам, сравнимым с затратами на лечение инсульта, панкреатита, пневмонии и требует более высоких затрат, чем лечение инфаркта миокарда и желудочно-кишечного кровотечения [28].

К аналогичным выводам пришли D. Collister et al. (2017 г.) на Медицинском факультете университета города Альберты (Канада). Было установлено, что с нарастанием тяжести течения ОПП по стадиям и при иницировании диализа увеличиваются расходы на стационарное лечение пациентов: 1-я стадия – 3779 (от 3555 до 4004) кан. долл., 2-я стадия – 5771 (от 5120 до 6421) кан. долл., 3-я стадия – 6227 (от 5334 до 7121) кан. долл., 3-я стадия с диализом – 18 291 (от 15 573 до 21 009) кан. долл. В течение последующих 3–12 мес сохраняются повышенные расходы. В группе больных с восстановлением функций почек дополнительные затраты составили от 2912 до 3231 кан. долл., а в группе без восстановления функций почек – от 6035 до 8563 кан. долл. [29].

Сходные результаты продемонстрированы в оригинальной работе P. Aubry et al. (2016 г.), где описано увеличение среднего количества койко-дней в стационаре с 4,7 до 20,5 ($p < 0,00001$) и стоимости лечения с 3352 до 15765 евро ($p < 0,0001$) при контраст-индуцированном ОПП [30].

В систематическом обзоре 12 исследований экономической эффективности лечения, посвященном анализу эффективности затрат при ОПП, K. Suh et al. (2021 г.) сделали вывод о потенциальной рентабельности использования биомаркеров нового поколения при оценке риска развития и диагностики ОПП [31].

S. Petrovic et al. (2015 г.) провели анализ экономической эффективности биомаркеров ОПП нового поколения – uNGAL, цистатин С в сыворотке крови (англ. serum cystatin C, sCys C) и печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, в моче (англ. urinary liver-type fatty acid-binding protein, uL-FABP) в детской

Таблица 1. Лабораторные биомаркеры острого повреждения почек (составлено авторами)

Table 1. Laboratory biomarkers of acute kidney injury (compiled by the authors)

Вид повреждения / Type of injury	Биомаркеры / Biomarkers
Функция почек / Renal function	– Креатинин сыворотки крови / Serum creatinine – Клиренс креатинина / Creatinine clearance – Цистатин С сыворотки крови и мочи / Serum and urine cystatin C – Мочевина / Urea – Фракционная экскреция магния / Magnesium fractional excretion – Ангиотензиноген мочи / Urinary angiotensinogen
Структурное и клеточное повреждение / Structural and cellular damage	– Маркеры повреждения висцеральных эпителиальных клеток капсулы Боумена–Шумлянского (подоцин, подоцитурия, подокаликсин, нефрин) / Markers of damage to visceral epithelial cells of Bowman–Schumlyansky capsule (podocin, podocyuria, podocalixin, nephrin) – Факторы экзосомальной транскрипции (АТФ-3 – ОПП, WT-1 – ХБП) / Exosomal transcription factors (ATP-3 – AKI, WT-1 – CKD) – Маркеры поражения тубулоинтерстиция (NGAL, KIM-1, L-FABP) / Markers of tubulointerstitial damage (NGAL, KIM-1, L-FABP) – Альбумин в моче / Urine albumin
Повреждение клетки в результате окисления / Cell damage due to oxidation	– Продукты перекисного окисления липидов (8(A2a)-изопростан, 4-OH-2-ноненал) / Products of lipid peroxidation (8(A2a)-isoprostane, 4-OH-2-nonenal) – Продукты деградации поврежденной ДНК (окисленное производное дезоксигуанозина в моче) / Degradation products of damaged DNA (oxidized deoxyguanosine derivative in urine) – Метаболиты неферментативного гликозилирования (пентозидин) / Non-enzymatic glycosylation metabolites (pentosidine)
Фиброз / Fibrosis	– CTGF – TGF-β1 – Коллаген IV типа / Type IV collagen – Трансформирующий β-индуцируемый фактор роста (Big-H3) / Transforming β-inducible growth factor (Big-H3)
Иммунно- воспалительный ответ / Immune- inflammatory response	– Медиаторы альтерации и эксудации (молекула адгезии-1, ИЛ-18, TNFR-1) / Mediators of alteration and exudation (adhesion molecule-1, IL-18, TNFR-1) – Иммуноглобулины (G, A, M) в моче / Immunoglobulins (G, A, M) in urine – Компоненты комплемента (3d, 4d, H) / Complement components (3d, 4d, H) – Хемокины (MCP-1, IP-10, трансмембранный хемокин CXCL16, MIF) / Chemokines (MCP-1, IP-10, transmembrane chemokine CXCL16, MIF)

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфорная кислота; ОПП – острое повреждение почек; ХБП – хроническая болезнь почек; NGAL (англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; KIM-1 (англ. kidney injury molecule 1) – молекула повреждения почек 1; L-FABP (англ. liver-type fatty acid-binding protein) – печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; CTGF (англ. connective tissue growth factor) – фактор роста соединительной ткани; TGF-β1 (англ. tumor growth factor β1) – фактор роста опухоли β1; ИЛ – интерлейкин; TNFR (англ. tumor necrosis factor receptor) – рецептор фактора некроза опухоли; MCP-1 (англ. monocyte chemoattractant protein-1) – моноцитарный хемотаксический протеин-1; IP-10 (англ. interferon-γ-inducible protein-10) – интерферон-γ индуцибельный протеин 10; MIF (англ. macrophage migration inhibitory factor) – фактор ингибирования миграции макрофагов.

Note. ATP – adenosine triphosphoric acid; AKI – acute kidney injury; CKD – chronic kidney disease; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1 – kidney injury molecule 1; L-FABP – liver-type fatty acid-binding protein; DNA – deoxyribonucleic acid; CTGF – connective tissue growth factor; TGF-β1 – tumor growth factor β1; IL – interleukin; TNFR – tumor necrosis factor receptor; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; IP-10 – interferon-γ-inducible protein-10; MIF – macrophage migration inhibitory factor.

кардиохирургии в сравнении с традиционными маркерами – sCr, объем мочи. Экономическая эффективность биомаркеров нового поколения оказалась выше по сравнению с существующими методами диагностики. Наибольший коэффициент эффективности затрат (5959,35 долл. США) показал uL-FABP [32].

Е. Jacobsen et al. (2021 г., Великобритания) изучали экономическую эффективность и ценность биомаркеров ОПП нового поколения (тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (англ. tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP-2), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7, uNGAL) в сравнении со стандартными критериями ОПП (sCr, объем мочи). Авторы пришли к выводу, что полученные данные недостаточны для обоснования экономической эффективности изученных биомаркеров [33].

В доступных нам наукоемких базах данных были представлены исключительно зарубежные публикации, посвященные изучению экономической эффективности биомаркеров ОПП. Отечественных работ, посвященных этому вопросу, нам найти не удалось.

Цистатин С / Cystatin C

Цистатин С – низкомолекулярный белок (молекулярная масса 13,4 кДа) [34], член второго суперсемейства цистатиновых белков. Состоит из 122 аминокислотных остатков и в организме выполняет функцию сильнодействующего внеклеточного ингибитора цистеиновых протеаз [35]. Впервые обнаружен в 1979 г. в спинномозговой жидкости и моче у больных с почечной недостаточностью, также содержится в других жидкостях организма: кровь, сперма, молоко, слюна [36, 37].

Полипептид Cys C синтезируется с одинаковой скоростью всеми ядродержащими клетками, 99% его выделяют почки [38]. Обладая малой молекулярной массой, он беспрепятственно фильтруется через почечный клубочковый фильтр [39–41] с последующей реабсорбцией и катаболизмом в проксимальном извитом канальце нефрона без попадания в системный кровоток [42, 43]. Также известно, что Cys C не секретируется в канальцевой системе почек. Вышеуказанная кинетика позволяет считать его

практически идеальным неинвазивным маркером, позволяющим оценивать почечную функцию [44, 45].

Первое предположение о возможности оценки СКФ с помощью $sCys\ C$ было опубликовано в 1979 г. в *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Обнаружилось 13-кратное увеличение концентрации $sCys\ C$ в плазме у больных, получающих ЗПТ, по сравнению со здоровыми людьми [46].

Понимание влияния веса, пола и возраста на количество синтезируемого $sCys\ C$ в последнее время изменилось. Если раньше считали, концентрация $sCys\ C$ не зависит от вышеуказанных факторов [43, 47], то к настоящему времени получены данные, свидетельствующие об обратном [48].

R. Division et al. в 2004 г. определяли факторы, влияющие на концентрацию $sCys\ C$, помимо функций почек. В перекрестном исследовании с участием 8058 человек в возрасте от 28 до 75 лет исключали пациентов, страдающих инсулинозависимым сахарным диабетом, и беременных женщин. Оценивали $sCys\ C$ и sCr , а также клиренс креатинина. Авторы пришли к выводу о связи высокой концентрации $sCys\ C$ с большой массой тела, высоким ростом, мужским полом, пожилым возрастом, увеличенной концентрацией С-реактивного белка и табакокурением [49].

В США в 2006 г. концентрацию $sCys\ C$ определили с помощью автоматического нефелометрического анализа в образцах крови, взятых с 1988 г. по 1994 г. в репрезентативной выборке у 7596 человек старше 12 лет. Средняя общая концентрация $sCys\ C$ составила 0,85 мг/л. Отмечалась выраженная прямая корреляционная связь между возрастом и уровнем $sCys\ C$: у лиц в возрасте от 60 до 80 лет его уровень был выше на 40–50% по сравнению с молодыми людьми. Также в этом исследовании концентрация $sCys\ C$ оказалась выше у мужчин, у лиц старшего возраста, при высоком индексе массы тела, у людей с артериальной гипертензией, при увеличенной концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови и табакокурении [50].

В юго-восточном Китае с целью определения нормальных значений $sCys\ C$ для взрослого населения и факторов, его определяющих, было проведено исследование образцов крови у 532 лиц (259 мужчин и 273 женщины) в возрасте от 18 до 79 лет. Авторы пришли к следующим выводам: 1) референсные значения $sCys\ C$: 18–49 лет – 0,73–1,17 мг/л, 50–79 лет – 0,73–1,49 мг/л; 2) концентрация $sCys\ C$ повышалась с возрастом примерно на 0,047 мг/л за каждое десятилетие; 3) среднее значение $sCys\ C$ у мужчин было выше, чем у женщин [51].

Были определены физиологические значения $sCys\ C$ у жителей г. Токио (Япония). Из 596 человек, проходивших ежегодную проверку состояния здоровья, в возрасте от 30 до 75 лет, случайным образом были выбраны 452 человека (213 мужчин, 239 женщин). Критериями исключения являлись: острая или хроническая патология, требующая постоянного приема лекарственных препаратов, индекс массы тела более 30 кг/м². Получены следующие результаты анализа концентрации $sCys\ C$: мужчины 30–50 лет – 0,60–0,95 мг/л, женщины 30–50 лет – 0,55–0,84 мг/л, оба пола 51–75 лет – 0,64–1,05 мг/л. Содержание $sCys\ C$ у женщин до 50 лет было меньше на 0,082 мг/л по сравнению мужчинами аналогичного возраста. С возрастом за каждые 10 лет $sCys\ C$ увеличивался на 0,047 мг/л. По результатам исследования авторский коллектив рекомендовал при интерпретации результатов анализа СКФ по $sCys\ C$ делать корректировку на пол, возраст, индекс массы тела, курение и потребление алкоголя [52].

В 2003 г. в Швеции выполнена оригинальная работа по оценке СКФ по $sCys\ C$ и sCr , а полученные данные сравнивали с СКФ,

определенной по иогексолу («золотой стандарт»). Всего была проанализирована СКФ у 451 пациента (226 мужчин, 225 женщин) старше 18 лет, поступивших на лечение в университетскую клинику со следующими заболеваниями: диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, нефротический синдром, тубулоинтерстициальный нефрит, протеинурия, гематурия, рефлюкс-нефропатия, рак плазматических клеток (миелома), васкулит или запланированная трансплантация почки. Полученные результаты свидетельствовали о лучшей чувствительности формулы для расчета СКФ на основе $sCys\ C$ без учета антропометрических параметров (пол, возраст, вес) [80].

В метаанализе V.R. Dharnidharka et al. (2002 г.) [53], который включил 46 статей и 8 абстрактных неопубликованных исследований и в общей сложности охватил около 4500 пациентов, сравнили точность определения СКФ с помощью $sCys\ C$ и sCr по отношению к эталонному стандарту СКФ. Авторы сделали вывод, что $sCys\ C$ позволяет рассчитать СКФ более точно, чем sCr . Коэффициент корреляции концентрации $sCys\ C$ с СКФ составил 0,92, sCr – 0,74. Площадь под кривой рабочей характеристики приемника (англ. *area under receiver operating characteristic curve*, AUC ROC) для $sCys\ C$ составила 0,93, для sCr – 0,84.

Цистатин С – надежный маркер диагностики ОПП [54]. К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий об увеличении концентрации $sCys\ C$ при патологии почек.

Метаанализ J.F. Roos et al. (2007 г.) [55], выполненный на основе баз данных PubMed/MEDLINE и Embase (январь 1984 г. – февраль 2006 г.), показал более высокую чувствительность и специфичность $sCys\ C$ для прогнозирования почечной дисфункции (81% и 88% соответственно) по сравнению с sCr (69% и 88% соответственно).

Также имеются данные, что при снижении числа функционирующих нефронов и по мере прогрессирования почечной патологии прогрессивно возрастает концентрация $sCys\ C$ [53, 56].

В Германии, в университетской клинике города Эссен, проспективно оценивали содержание $sCys\ C$ и sCr у 85 пациентов с высоким риском развития ОПП. Критериями включения являлись: sCr ниже 115 мкмоль/л, наличие предрасполагающего фактора для развития ОПП (возраст старше 70 лет, кардиогенный или циркуляторный шок, декомпенсированный цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) класса IV по классификации NYHA¹, злокачественная лимфома или острый лейкоз, острая дыхательная недостаточность с потребностью в протезировании функций легких, сахарный диабет, клапанная операция с аортокоронарным шунтированием, сепсис). Критериями исключения являлись: наличие аневризмы аорты, гипер- или гипотиреоза, терапия глюкокортикоидами, гормонами щитовидной железы, циметидином, триметопримом, а также ЗПТ. Авторы пришли к выводу, что $sCys\ C$ является более чувствительным и достоверным признаком развития ОПП, позволяет раньше на 2–3 дня диагностировать повреждение почек [57].

В Чикагском университете с 2005 г. по 2007 г. проведено проспективное исследование с целью оценки кинетики $sCys\ C$, $uCys\ C$, sCr , uCr и $uNGAL$ после плановых кардиохирургических оперативных вмешательств. Из 72 больных в послеоперационном периоде ОПП (увеличение креатинина на 25% от исходного) развились у 47,2% (n=34). Динамику маркеров оценивали в течение 72 ч. Оказалось, что концентрации $sCys\ C$, $uCys\ C$ увеличиваются в послеоперационном периоде, хотя в раннем послеоперационном периоде отмечалось их снижение, как и sCr . В 6-часовом промежутке в группе без ОПП концентрация $uCys\ C$ повышалась в 6 раз,

¹ NYHA (англ. New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

а в группе с ОПП – в 147 раз. В аналогичном временном промежутке уровень sCys C увеличивался в группе без ОПП на 1,47 мг/л, а в группе с ОПП – на 1,76 мг/л. Исследователи заключили, что uCys C и uNGAL являются лучшими маркерами прогноза развития ОПП [58].

В Новой Зеландии с 2006 г. по 2008 г. было проведено двухцентровое проспективное обсервационное исследование с целью определить диагностические возможности sCys C, uCys C, sCr и uCr для ОПП и сепсиса, а также оценить прогностическую ценность Cys C как предиктора летальности. Всего было отобрано 444 больных, из них 81 (18%) страдал сепсисом, 198 (45%) – ОПП (sCr более 50% или на 0,3 мг/дл выше исходного уровня). В течение ближайших 30 дней умерли 64 пациента (14%). Авторы пришли к выводу, что концентрация sCys C лучше других коррелирует с ОПП, сепсисом, а также наступлением смерти в течение последующих 30 дней. Наибольшая концентрация uCys C определялась при сочетании сепсиса и ОПП – 5,48 (0,85–13,05) мг/л, у больных без сепсиса и ОПП концентрация uCys C была существенно ниже – 0,06 (0,02–0,15) мг/л [13].

В японских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ОПП от 2018 г. рекомендуется критично относиться к увеличению sCys C как к раннему маркеру ОПП до получения дополнительных убедительных данных по динамике Cys C при ОПП [59].

Помимо заболеваний почек существует ряд состояний, характеризующихся увеличением концентрации sCys C. Значительное количество публикаций результатов исследований свидетельствует об увеличении концентрации sCys C при патологии сердечно-сосудистой системы. Общеизвестным фактом является наличие тесной связи между острой и хронической патологией сердца и острой и хронической патологией почек. Характерные клинические и патогенетические проявления для этих состояний принято называть кардиоренальными взаимоотношениями. Основа кардиоренального синдрома – параллельный атерогенез с развитием атеросклероза коронарных сосудов и гломерулосклероз с прогрессированием риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений [60].

На основании полученных данных, в т.ч. в ряде метаанализов, можно говорить об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при СКФ менее 75 мл/мин [61, 62]. Депрессия СКФ, оцененная с помощью Cys C, является независимым фактором, повышающим риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемия сердечной мышцы [63], ХСН [64], атеросклероз коронарных сосудов, связанный с нарушением баланса между цистеиновыми протеиназами и ингибитором цистеиновых протеиназ (Cys C) [65], острый коронарный синдром [66], инсульт на фоне атеросклероза сонных артерий [67], метаболический синдром [68].

В клинической практике довольно часто сталкиваются с ОПП на фоне сахарного диабета, что связано с высоким риском развития почечного повреждения у больных сахарным диабетом и с высоким уровнем HbA1c [69]. Известно, что гликемический статус до поражения почек не оказывает влияния на sCys C, хотя и рекомендуется оценивать его по более высоким оптимальным значениям для больных в критическом состоянии и с гликемическим статусом [70].

Недавно полученные нами результаты свидетельствуют о том, что концентрации sCys C за 1 сут и за 2 сут до развития ОПП, со-

ставляющие не менее 1,67 и 1,69 мг/л соответственно, являются высокоинформативными предикторами развития ОПП при пневмониях тяжелого и крайне тяжелого течения, ассоциированных с COVID-19: ROC AUC 0,853 (95% ДИ 0,740–0,966; $p < 0,001$) и ROC AUC 0,905 (95% ДИ 0,837–0,973; $p < 0,001$). Также было выявлено, что концентрации sCys C увеличивались за 3 дня до развития ОПП ($p = 0,0218$)².

Известны заболевания, характеризующиеся увеличением концентрации sCys C: к ним относятся ожирение [71], некоторые онкологические заболевания, преэклампсия, болезнь Альцгеймера [37, 56], гипертензия [72], ХБП [73], а также контраст-индуцированное повреждение почек [74].

По полученным нами данным, существуют взаимосвязи между уровнями sCys C и uCys C и тяжестью течения COVID-19. Оказалось, что uCys C – высокоинформативный (AUC ROC 0,938; 95% ДИ 0,867–1,000; $p = 0,000$), а sCys C – информативный (AUC ROC 0,863; 95% ДИ 0,738–0,988; $p = 0,000$) предиктор летального исхода при пневмониях, ассоциированных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. По нашему мнению, высокие уровни sCys C и uCys C у умерших больных связаны с более выраженным системным воспалением и потенцированной последним усиленной продукцией Cys C ядродержащими клетками³. Связь между sCys C и тяжестью течения COVID-19 подтверждена и в других исследованиях, в т.ч. в метаанализе A. Zinellu et al. (2021 г., 13 исследований, $n = 2510$) [75].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов / Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NGAL – белок с молекулярной массой 22 кДа (гликозилированная форма 25 кДа) и генетическим кодом *LCN2* [76]. Впервые получен L. Kjeldsen et al. из супернатанта активированных нейтрофилов в 1992 г. в университетской больнице г. Копенгаген (Дания) [77]. Это гликопротеин из семейства белков липокалинов, состоящий из полипептидной цепи из 178 остатков аминокислот. NGAL синтезируется не только нейтрофилами, но и разными другими клетками, особенно при воспалительном ответе на бактериальную инфекцию [78], являясь важным компонентом иммунного ответа [79]. Продукты NGAL – клетки иммунной, дыхательной и пищеварительной систем, жировая ткань, а также клетки предстательной железы и почечных канальцев [80].

NGAL является участником многих физиологических и патологических процессов: в эмбриональном периоде развития плода активирует дифференцировку почечного эпителия и тем самым создает предпосылки для формирования структур нефрона [80], индуцирует жизнеспособность и регенерацию клеток дистального сегмента канальцевой системы почек путем регулирования пост-ишемического апоптоза [81], действует бактериостатически – связывается с бактериальными сидерофорами и ингибирует перенос Fe^{3+} внутрь клетки [82], защищает от окислительного стресса [83].

Из числа биомаркеров нового поколения NGAL – наиболее изученный. У пациентов, страдающих ОПП, обнаруживается многократное, коррелирующее с тяжестью ОПП [84] увеличение sNGAL и uNGAL [85]. В физиологических условиях синтезируемый в организме NGAL свободно фильтруется в клубочках нефронов с дальнейшей реабсорбцией в проксимальных отделах канальцевой системы посредством мегалин-опосредованного эндоцитоза [86].

² Патент RU 2788298 «Способ прогнозирования возникновения острого повреждения почек при пневмониях, ассоциированных с COVID-19, по уровню s-CysC».

³ Патент RU 2779581 «Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню s-CysC»; Патент RU 2779579 «Способ оценки неблагоприятного исхода пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19, по уровню u-CysC».

Нормальная концентрация NGAL как в сыворотке, так и в моче составляет 20 нг/мл [87]. Снижение СКФ связано с увеличением sNGAL за счет внепочечного синтеза [88]. При ОПП, характеризующемся поражением проксимальных отделов канальцевой системы почек, нарушаются процессы реабсорбции NGAL, что приводит к увеличению выделяемого с мочой uNGAL. Параллельно начинается продукция NGAL в восходящей части петли Генле и собирательных трубочках, что вместе с NGAL, поступающим из проксимальных отделов, через несколько часов значительно (иногда тысячекратно) повышает концентрацию uNGAL [89, 90].

NGAL – ранний, чувствительный, неинвазивный биомаркер ишемического и токсического повреждения почек [91].

В медицинском университете г. Роттердам (Нидерланды) с 2007 по 2008 г. было проведено проспективное когортное исследование с участием 632 взрослых больных, находившихся в критическом состоянии. Авторы исследовали возможность с помощью sNGAL, uNGAL и СКФ (рассчитывали по формуле MDRD⁴) оценивать тяжесть ОПП (по критериям RIFLE⁵ [24]) и прогнозировать исход (утрата почечной функции и терминальная стадия болезни почек) ОПП. Концентрации sNGAL и uNGAL у больных на момент поступления в ОРИТ хорошо коррелировали с развитием ОПП. У 171 (27%) пациента развилось ОПП, из них R – у 67 больных, I – у 48, F – у 56. AUC ROC для sNGAL и uNGAL распределились следующим образом: R – 0,77 и 0,80 соответственно, I – 0,80 и 0,85, F – 0,86 и 0,88; для СКФ: R – 0,84, I – 0,87, F – 0,92. Авторы пришли к выводу, что NGAL и СКФ (с расчетом по креатинину) позволяет прогнозировать тяжесть развития ОПП, а из них NGAL является более тонким аналитическим инструментом [92]. В аналогичном исследовании с оценкой возможностей NGAL в верификации и прогнозе развития ОПП у критических больных получены результаты, свидетельствующие о его умеренной прогностической ценности [93].

В 2014 г. C.C. Hang et al. в отделении неотложной терапии исследовали NGAL в качестве прогностического маркера развития ОПП и летального исхода у 249 больных, из них с декомпенсированной сердечной недостаточностью – 147, с сепсисом – 77, с диабетическим кетоацидозом – 25. У 40,6% пациентов было верифицировано ОПП по критериям KDIGO⁶. Концентрации NGAL были значительно выше в группе с ОПП (AUC ROC 0,923), а также NGAL был независимым предиктором 7-дневной и 28-дневной летальности [94].

Одним из частных видов ОПП является сепсис-индуцированное ОПП. В настоящее время сохраняется необходимость ранней и своевременной диагностики сепсис-индуцированного ОПП [95]. В проспективном обсервационном исследовании определяли уровни sNGAL и uNGAL у больных с сепсис-индуцированным ОПП и ОПП на фоне других заболеваний. В исследование были включены 83 пациента, из них 43 – с верифицированным септическим шоком. Концентрации NGAL определяли через 12, 24 и 48 ч после госпитализации. На момент поступления в стационар в группе сепсис-индуцированного ОПП концентрация sNGAL составляла 293 нг/мл, uNGAL – 204 нг/мл, в то время как в группе ОПП на фоне других заболеваний – 166 и 39 нг/мл соответственно ($p < 0,001$), что позволило сделать вывод, что при септическом ОПП уровни sNGAL и uNGAL выше таковых при ОПП на фоне других заболеваний [96].

В проспективном обсервационном исследовании, проведенном с марта 2012 г. по март 2014 г. в отделении интенсивной терапии г. Хунань (Китай), оценивали диагностическую и прогностическую ценность NGAL, Cys C и растворимой формы триггерного рецеп-

тора, экспрессированного на миелоидных клетках 1-го типа (англ. soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) в сыворотке крови и моче при сепсис-индуцированном ОПП. В исследовании участвовали 112 пациентов с сепсисом, из них с ОПП – 57 (50,9%), без ОПП – 55 (49,1%). Сепсис верифицировали согласно критериям Международной конференции по диагностике сепсиса (англ. International Sepsis Definitions Conference) 2001 г. [97], ОПП – по критериям KDIGO 2012 г. [98]. Уровни NGAL, Cys C и sTREM-1 в сыворотке крови и моче были значительно выше в группе с сепсисом ($p < 0,01$). В этой же группе биомаркеры нового поколения NGAL, Cys C и sTREM-1 имели существенно более значимые корреляционные связи с ОПП ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что содержание NGAL, Cys C и sTREM-1 в сыворотке крови и моче имеет высокую диагностическую и прогностическую ценность при сепсис-индуцированном ОПП [99].

В систематическом обзоре A. Zhang et al. определяли диагностическую ценность и прогностическую значимость NGAL при ОПП у септических больных. Авторы изучили исследовательские работы, проведенные до 19 августа 2015 г., и пришли к заключению, что NGAL является надежным маркером ОПП и хорошо прогнозирует необходимость инициирования ЗПТ и летальность [100].

ОПП является частым осложнением кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (ИК). Основываясь на результатах исследований по изучению sNGAL и uNGAL при ОПП после кардиохирургических оперативных вмешательств, можно заключить, что это надежные маркеры ОПП и у данной категории больных. В клинике детской кардиохирургии больницы г. Цинциннати (США) в 2004 г. было проведено проспективное исследование с целью определения ранних маркеров ОПП после кардиохирургических операций в условиях ИК. Из 71 ребенка, перенесшего вмешательство, у 20 (28%) развилось ОПП, верифицированное по увеличению sCr на 50% и более по сравнению с исходным уровнем. Уровень sCr повышался спустя 1–3 дня после операции, в то время как в течение ближайших 2 ч после нахождения в условиях ИК концентрация uNGAL выросла с 1,6 до 147 мкг/л, а sNGAL – с 3,2 до 61 мкг/л. Авторы пришли к выводу, что наибольшую связь с ОПП имеет uNGAL (чувствительность 1,00; специфичность 0,98; AUC ROC 0,998 при пограничном значении 50 мкг/л) [101].

В другом исследовании с участием 120 детей, перенесших плановое кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК по поводу врожденной патологии сердца, целью являлась оценка способности sNGAL прогнозировать ОПП. У 45 (37%) детей было диагностировано ОПП по критерию увеличения sCr на 50% и более от исходного, которое наблюдалось через 2–3 дня. У пациентов с ОПП концентрации sNGAL повышались в 3 раза уже через 2 ч после ИК и оставались повышенными на протяжении всего исследования (при пограничном уровне sNGAL 150 нг/мл, через 2 ч после ИК чувствительность 0,96, специфичность 0,84), а у пациентов без ОПП концентрации sNGAL незначительно увеличивались через 2 ч и приходили к норме в течение 12–24 ч. Отмечалась значительная корреляционная связь концентрации sNGAL с тяжестью и длительностью ОПП, длительностью госпитализации, летальностью [102].

Получены аналогичные результаты у взрослых кардиохирургических больных, свидетельствующие о многократном увеличении концентрации sNGAL и uNGAL при ОПП [103]. При анализе оказалось, что uNGAL показывал наибольшую прогностическую ценность для тяжелого течения ОПП (AUC ROC 0,95) [104], которая не всегда подтверждалась при развитии ОПП нетяжелого течения [25].

⁴ MDRD (англ. Modification of Diet in Renal Disease) – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации по сывороточному креатинину.

⁵ Критерии острого поражения почек RIFLE: (англ.) R (risk) – риск, I (injury) – повреждение, F (failure) – недостаточность.

⁶ KDIGO (англ. Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – Инициатива по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек.

A. Aghel et al. (2010 г.) оценивали возможность использования sNGAL в качестве маркера ОПП у 91 пациента с декомпенсацией ХСН (62 мужчины (68%), средний возраст 61 ± 15 лет). Среднее значение фракции выброса левого желудочка составляло $31 \pm 14\%$, средний уровень sNGAL – 165 нг/мл (межквартильный размах (англ. interquartile range, IQR) 108–235). У 35 (38%) пациентов отмечено повышение sCr на 0,3 мг/дл и более в течение последующих 5 дней с момента госпитализации, в этой же группе при госпитализации концентрация sNGAL составляла 194 нг/мл (IQR 150–292), а во второй группе (без повышения sCr) – 128 нг/мл (IQR 97–214), $p=0,001$. Авторы заключили, что повышенный уровень sNGAL у больных с декомпенсацией ХСН связан с риском ухудшения почечной функции. При условии увеличения sNGAL на 140 нг/мл и более риск развития депрессии функции почек повышался в 7,4 раза (чувствительность 86%, специфичность 54%) [105].

Своевременное начало ЗПТ позволяет достичь лучших результатов в терапии ОПП. В проспективном обсервационном исследовании D.N. Cruz et al. (2010 г.) оценивали диагностическую ценность sNGAL для ОПП, а также его возможности прогнозировать необходимость начала ЗПТ. Из 301 пациента у 133 (44%) развилась ОПП (по критериям RIFLE [24]), из которых у 90 (67,7%) – в течение первых 24 ч с момента госпитализации в ОРИТ, а у остальных 43 (32,3%) – в течение последующего времени госпитализации. sNGAL хорошо диагностировал ОПП, развившееся в течение последующих 48 ч (AUC ROC 0,78; 95% ДИ 0,65–0,90), а также надежно прогнозировал необходимость начала ЗПТ (AUC ROC 0,82; 95% ДИ 0,70–0,95). Концентрации sNGAL увеличивались с прогрессированием ОПП ($R=0,554$; $p<0,001$) [106].

В систематическом обзоре P.B. Hjortrup et al. (2013 г.) было проанализировано 11 исследовательских работ, оценивали прогностическую значимость NGAL в плазме и моче у взрослых пациентов с ОПП, получающих терапию в ОРИТ. Авторы пришли к выводу, что NGAL является хорошим предиктором необходимости начала ЗПТ [107].

Целый ряд научных публикаций свидетельствует о том, что sNGAL и uNGAL являются надежными биомаркерами ОПП, а также хорошо прогнозируют необходимость начала ЗПТ. Вместе с тем существуют ограничения для использования NGAL в качестве биомаркера ОПП, в т.ч. и противоречивые результаты исследований. Также известно, что концентрация NGAL реагирует не только на ОПП, но и на ряд других состояний [108].

В Швеции определяли возможность раннего прогнозирования ОПП при помощи sNGAL и uNGAL у пациентов, переносящих септический шок, и пришли к заключению, что sNGAL увеличивается при синдроме системного воспалительного ответа (англ. systemic inflammatory response syndrome, SIRS), тяжелом сепсисе и септическом шоке при отсутствии ОПП. В то же время концентрация uNGAL у пациентов без ОПП не повышалась, что свидетельствовало о его надежности в качестве маркера ОПП. При верификации ОПП AUC ROC для uNGAL составляла 0,86, для sNGAL – 0,67 [109].

В другом исследовании анализировали уровень sNGAL у пациентов, страдающих хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ). Всего наблюдали 402 больных ХОБЛ в возрасте от 40 до 76 лет, в контрольную группу вошли 229 пациентов. Авторы выявили, что концентрация sNGAL у пациентов в группе ХОБЛ была выше [110].

Также в проведенном в США проспективном исследовании были получены данные об увеличении концентрации NGAL при панкреатитах [111].

Опубликованы исследовательские данные о влиянии возраста [112] и базовой функции почек [113] на уровень NGAL.

По мнению ряда исследователей, sNGAL и uNGAL являются разными молекулярными формами, а их прогностическая роль для ОПП не до конца изучена [114].

Учитывая влияние на концентрацию NGAL не только почечных факторов, при оценке функции почек следует оценивать сопутствующую патологию, течение основного заболевания (генерализация инфекции), возраст, исходную функцию почек [115].

Молекулы повреждения почек 1 / Kidney injury molecules 1

Молекула повреждения почек 1 (англ. kidney injury molecule-1, KIM-1) – трансмембранный белок, член суперсемейства иммуноглобулинов (муциновый домен, клеточный рецептор 1 вируса гепатита А, молекула адгезии эпителиальных клеток) молекулярной массой 38,8 кДа, впервые описанный в 1998 г. [116].

В физиологических условиях KIM-1 содержится в почках в умеренном количестве. ОПП, в особенности ишемического и токсического характера, провоцирует массивную экспрессию KIM-1 в эпителиальных клетках проксимальных отделов канальцевой системы.

KIM-1 – фосфатидилсериновый рецептор, идентифицирующий клеточные структуры, подвергшиеся некрозу или апоптозу, с целью их последующего направления в лизосомы, оставшиеся жизнеспособными в канальцевых эпителиальных клетках, с дальнейшим их фагоцитированием [117]. В постишемическом периоде эпителиальные канальцевые клетки обладают способностью к дифференцировке и пролиферации и, таким образом, способны реконструировать поврежденную канальцевую систему. KIM-1 – возможный регулятор вышеуказанных тончайших механизмов, регулирующий регенерацию канальцевой системы почек [118].

KIM-1 является биомаркером ОПП, свидетельствующим о повреждении проксимальных отделов канальцевой системы почек ОПП [119], различные его концентрационные уровни соответствуют разным степеням повреждения почек [120]. Это представитель нового поколения биомаркеров, позволяющий диагностировать как ОПП [121], так и ХБП [122].

В 2007 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (англ. U.S. Food and Drug Administration, FDA) включило KIM-1 в список биомаркеров для оценки нефротоксичности новых лекарственных препаратов [123].

В исследовании с участием 102 больных с разной патологией почек и 7 человек контрольной группы были получены результаты, свидетельствующие о диагностической и прогностической (потребность в диализе и летальность) ценности KIM-1 при тубулярном некрозе почек, который подтверждался морфологически в результате исследования биопсийного материала. Авторы сделали вывод, что KIM-1 можно использовать как маркер заболеваний почек [124].

В Китае, в провинции Чжэцзян, с 2011 по 2013 гг. было проведено проспективное исследование с включением 150 больных с сепсисом. Оценивали диагностическую ценность KIM-1 и нетрина-1 качестве ранних маркеров сепсис-индуцированного ОПП. Сепсис диагностировали при наличии очага инфекции и двух или более симптомов SIRS (температура тела ≤ 36 °C или ≥ 38 °C, частота сердечных сокращений ≥ 90 уд/мин, тахипноэ – частота дыхательных движений ≥ 20 в минуту или гипервентиляция с содержанием CO_2 в крови ≤ 32 мм рт. ст., лейкоциты $\geq 12 \times 10^9/\text{л}$ или $\leq 4 \times 10^9/\text{л}$ и/или $>10\%$ палочкоядерных форм). От каждого пациента получили по шесть образцов крови и мочи через 0, 1, 3, 6, 24 и 48 ч с момента госпитализации. У 49 (33%) больных было диагностировано ОПП согласно критериям AKIN⁷ (увеличение sCr на 50% и более в течение 48 ч с момента госпитализации в ОРИТ).

⁷ AKIN (англ. Acute Kidney Injury Network) – Сеть специалистов в области острого повреждения почек.

Концентрация КИМ-1 повышалась через 6 ч с момента госпитализации, достигала своего пика к 24 ч и сохранялась высокой еще 48 ч. В то же время повышенные уровни sCr обнаружили только спустя 24 ч. Также был отмечен рост концентрации нетрина-1 к концу 1-го часа, которая, достигая своего максимума через 3–6 ч, сохранялась высокой в течение последующих 48 ч. Концентрация КИМ-1 мочевыводящих путей (англ. urinary KIM-1, uKIM-1) к 24 и 48 ч была значительно выше у умерших больных [125].

В проспективном одноцентровом когортном исследовании с участием 543 пациентов измеряли концентрацию КИМ-1, NGAL, π - и α -глутатион-S-трансферазы в моче в четырех временных промежутках (0, 16, 20, 24 ч) с целью определения их прогностического значения для ОПП до момента увеличения концентрации sCr. Из группы были исключены пациенты с сепсисом и больные с уже развившимся ОПП на момент госпитализации. ОПП диагностировали при повышении уровня sCr >50% или >26,5 мкмоль/л по сравнению с исходным, а сепсис – при наличии очага инфекции и двух или более симптомов SIRS (температура тела ≤ 36 °C или ≥ 38 °C, частота сердечных сокращений ≥ 90 уд/мин, тахипноэ – частота дыхательных движений ≥ 20 в минуту или гипервентиляция с содержанием CO₂ в крови ≤ 32 мм рт. ст., лейкоциты $\geq 12 \times 10^9$ /л или $\leq 4 \times 10^9$ /л и/или появление >10% палочкоядерных форм). Концентрации π - и α -глутатион-S-трансферазы достигали своего максимума за 24 ч до верификации ОПП с дальнейшим интенсивным снижением, а прогностическое значение их было незначительным. Концентрации КИМ-1 и NGAL увеличивались к моменту диагностирования ОПП и позволяли прогнозировать ОПП (AUC ROC для NGAL – 0,79, для КИМ-1 – 0,73) [126].

Y. Xie et al. (2016 г.) [120] оценивали uKIM-1 в качестве биомаркера – предиктора отдаленных последствий ОПП. Наблюдались 184 пациента, из которых у 86 отмечалось транзиторное ОПП (восстановление функции почек в течение 48 ч), у 98 – развившееся стойкое ОПП. К концу года наблюдения у 111 из 184 больных функция почек не была нарушена, а у 73 отмечалась депрессия почечной функции той или иной степени выраженности. Из 98 пациентов с ОПП у 49 (50%) функция почек была стабильной, у 49 (50%) регистрировалось ее ухудшение. Таким образом, у 39,6% всех пациентов наблюдались отдаленные последствия ОПП. Концентрации uKIM-1 у больных в группе ОПП по сравнению с пациентами в группе транзиторной ОПП были значительно выше. Диагностическая AUC ROC для uKIM-1 при ОПП составляла 0,691 с чувствительностью 66,3% и специфичностью 64,7%. Концентрации uKIM-1 при ОПП были существенно выше в группе с депрессией функции почек, чем в группе со стабильной почечной функцией. Авторы сделали вывод, что концентрация uKIM-1 является прогностически значимым предиктором для неблагоприятного отдаленного исхода ОПП. При анализе прогноза прогрессирования депрессии функции почек по uKIM-1 AUC ROC составляла при стойкой ОПП 0,703, при транзиторной ОПП – 0,680, чувствительность и специфичность в группе со стойким ОПП – 78,6% и 60,8% соответственно, в группе с транзиторным ОПП – 78,4% и 57,9% соответственно.

В метаанализе X. Shao et al. (2014 г.) результатов 11 исследований, опубликованных с 2008 г. по 2013 гг. (5 проспективных когортных, 4 «случай–контроль», 2 перекрестных), с участием 2979 пациентов оценивали диагностическую ценность uKIM-1 при ОПП. Авторы пришли к заключению, что uKIM-1 является надежным ранним биомаркером ОПП, обладающим прогностической ценностью. Диагностическая ценность uKIM-1: чувствительность 74,0% (95% ДИ 61,0–84,0), специфичность 86,0% (95% ДИ 74,0–93,0). AUC ROC – 0,86 (0,83–0,89) [119].

$\beta 2$ -микроглобулин / $\beta 2$ -microglobulin

$\beta 2$ -микроглобулин ($\beta 2$ -МГ) – белок с молекулярной массой 12 000 Да, основной компонент антигена гистосовместимости. Он присутствует на поверхности всех ядросодержащих клеток [127], синтезируется в организме человека с постоянной скоростью, беспрепятственно фильтруется в клубочковом аппарате нефрона, 99,9% реабсорбируются и метаболизируются клетками проксимального отдела канальцевой системы [128].

В 1980-х гг. в исследовательских работах отмечалась хорошая способность $\beta 2$ -МГ диагностировать ОПП, при этом наблюдалось диагностическое превосходство $\beta 2$ -МГ над sCr [129, 130].

Сывороточный $\beta 2$ -микроглобулин (s $\beta 2$ -МГ) показал себя достаточно надежным диагностическим маркером ОПП. В ретроспективном исследовании с участием 529 больных взрослого и детского возраста, среди которых ОПП развилось в 244 случаях, оценивали диагностические возможности s $\beta 2$ -МГ и u $\beta 2$ -МГ для ОПП, а также их прогностическую ценность для стойкого восстановления функции почек. ОПП диагностировали согласно критериям KDIGO [98]. Функциональная способность почек считалась восстановленной при условии возврата sCr на прежний уровень в течение последующих 6 мес. Концентрации s $\beta 2$ -МГ и u $\beta 2$ -МГ росли с утяжелением стадии ОПП и ассоциировались со степенью выраженности ОПП. Концентрации s $\beta 2$ -МГ и u $\beta 2$ -МГ коррелировали с развитием ОПП (AUC ROC 0,84 и 0,73 соответственно). Медианные значения s $\beta 2$ -МГ и u $\beta 2$ -МГ в группе больных с ОПП были выше: s $\beta 2$ -МГ – 4,4 (2,8–9,4) против 1,9 (1,4–2,6) мг/л ($p < 0,001$); u $\beta 2$ -МГ – 3,9 (0,4–17,3) против 0,2 (0,2–2,9) мг/л ($p < 0,001$). Корреляционной связи между s $\beta 2$ -МГ, u $\beta 2$ -МГ и восстановлением функции почек не отмечалось [127].

С 2012 по 2014 гг. было проведено проспективное исследование с целью определения диагностических возможностей $\beta 2$ -МГ, sCys C и NGAL для ранней верификации послеоперационного ОПП у пациентов, перенесших транскатетерную или хирургическую замену аортального клапана. Всего наблюдались 80 больных в возрасте 70 лет и старше, из которых 40 (50%) перенесли транскатетерную операцию и 40 (50%) – открытую. ОПП диагностировали по одному из нижеуказанных критериев: увеличение sCr на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 72 ч, уменьшение объема мочи на $\leq 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч. ХБП верифицировалась при условии уменьшения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Биомаркеры (sCr, $\beta 2$ -МГ, sCys C и NGAL) оценивали через 6, 12, 24, 36 и 48 ч после поступления больных в ОРИТ, а также через 6 мес после выписки из стационара. $\beta 2$ -МГ оказался самым значимым предиктором ОПП (отношение шансов (англ. odds ratio, OR) 5,277; $p = 0,009$), через 24 ч достиг своего максимума (AUC ROC 0,880; $p < 0,001$). В группе больных с транскатетерной заменой клапана во временном интервале 24 ч $\beta 2$ -МГ (OR 38,15; $p = 0,044$) и sCys C (OR 17,82; $p = 0,019$) ассоциировались с ОПП. В группе пациентов после открытого хирургического вмешательства в интервале 24 ч $\beta 2$ -МГ (OR 17,2; $p = 0,018$) и sCys C (OR 965,6; $p = 0,02$) были также связаны с ОПП. В группе больных после открытого хирургического вмешательства $\beta 2$ -МГ и sCys C имели самую большую AUC ROC (0,808, $p = 0,003$ и 0,854, $p = 0,001$ соответственно) через 24 ч после операции. Прогрессивное увеличение концентрации $\beta 2$ -МГ после перенесенного ОПП было связано с прогрессированием ХБП в течение последующих 6 мес. Нарастающее повышение послеоперационных уровней $\beta 2$ -МГ после ОПП было связано с прогрессированием ХБП в группах больных после транскатетерной замены клапана аорты (OR 6,56; $p = 0,030$) и после открытого хирургического вмешательства (OR 7,67; $p = 0,03$). Авторы пришли к выводу, что $\beta 2$ -МГ может диагностировать ОПП и прогнозировать развитие ОПП после транскатетерной замены

клапанов через 24 ч после его увеличения. Повышение β 2-МГ в обеих группах прогнозировало последующее развитие ХБП [131].

Однако встречаются и публикации с противоположными выводами. Например, S. Herget-Rosenthal et al. (2004 г.), изучая β 2-МГ в клинике нефрологии, продемонстрировали, что он плохо прогнозирует развитие тяжелого ОПП и потребность в ЗПТ (AUC ROC 0,51; 95% ДИ 0,42–0,60) [132].

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты / Liver-type fatty acid-binding protein

L-FABP относится к семейству внутриклеточных липид-связывающих белков с молекулярной массой 14 кДа. Помимо печени FABP экспрессируется в желудке, кишечнике и почках, а именно в извитой и прямой частях почечной канальцевой системы [133]. L-FABP участвует во многих внутриклеточных биохимических реакциях и по своему предназначению многофункциональна, является субстратом для энергии мембран, также участвует в регуляции метаболизма [134, 135].

T. Tanaka et al. в 2009 г. продемонстрировали, что L-FABP увеличивается при искусственно индуцированном тубулоинтерстициальном повреждении почек. Концентрационный уровень L-FABP повышается уже через 2 ч после введения цисплатина, в то время как рост sCr отмечается только через 72 ч после введения этого нефротоксичного препарата [136].

D. Portilla et al. в 2008 г. изучили ОПП у больных, переносивших аортокоронарное шунтирование. Оказалось, что концентрация L-FABP через 4 ч после операции увеличивалась в моче в 24 раза и являлась независимым маркером ОПП (AUC ROC 0,81; чувствительность 71%, специфичность 68%) [137].

Есть данные о повышении L-FABP при идиопатической мембранозной нефропатии [136] и после трансплантации почек [138].

В метаанализе P. Susantitaphong et al. (2013 г.) 7 исследований с участием больных кардиохирургического профиля, ОРИТ, после трансплантации печени и костного мозга, а также после коронарографии оценивали возможность прогнозировать развитие ОПП, необходимость диализа и внутрибольничную летальность по концентрациям L-FABP в моче. L-FABP в моче хорошо прогнозировала внутрибольничную летальность с чувствительностью 93,2% (95% ДИ 66,2–99,0) и специфичностью 78,8% (95% ДИ 27,0–97,4). Способность диагностировать ОПП оказалась тоже достаточно высокой с чувствительностью 74,5% (95% ДИ 60,4–84,8) и специфичностью 77,6% (95% ДИ 61,5–88,2). Расчетная чувствительность для прогнозирования потребности в гемодиализе составляла 69,1% (95% ДИ 34,6–90,5), а специфичность – 42,7% (95% ДИ 3,1–94,5) [139].

S.R. Parikh et al. (2016 г.) обращали внимание читателей на необходимость с осторожностью интерпретировать полученные результаты по диагностической и прогностической способности L-FABP с учетом нефрологического анамнеза и заболеваний печени [140].

С другой стороны, E.D. Siew et al. (2013 г.) при наблюдении 380 больных, находившихся в критическом состоянии и получивших терапию в условиях ОРИТ, из которых у 250 развилось ОПП, пришли к выводу об отсутствии прогностической ценности L-FABP для ОПП и летального исхода, но при этом отмечали способность L-FABP прогнозировать необходимость в гемодиализе при условии сочетания увеличения концентрации L-FABP с NGAL в моче [141].

Другие биомаркеры / Other biomarkers

Также в литературе встречаются данные о других перспективных маркерах ОПП, пока не получивших широкого распро-

странения в клинической практике: глутатион-S-трансфераза, N-ацетилглюкозаминидаза, количество подоцитов в моче, подокаликсин, CCL14 в моче, моноцитарный хемотаксический пептид 1, ИЛ-18, орозомукоид, CYR61 (CCN1), кластерин, уромодулин, ванин-1, нетрин-1, белок теплового шока HSP72, ретинол-связывающий белок.

В последнее время были предложены два новых биомаркера ОПП: TIMP-2 и связывающий инсулиноподобный фактор роста 3 (англ. insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3). Оба маркера получили одобрение FDA [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

ОПП – полиэтиологическое состояние, характеризующееся патофизиологическим полиморфизмом. Начальные клинические проявления ОПП малозаметны, поэтому в его диагностике решающую роль играют лабораторные маркеры почечной дисфункции.

В клинической практике основными диагностическими критериями ОПП служат СКФ, sCr и объем мочи. В профессиональном сообществе стойко сформировалось представление о необходимости пополнить рутинный диагностический лабораторный арсенал для верификации ОПП современным маркером или несколькими маркерами для одновременного использования.

Актуальность поиска нового биомаркера ОПП определяется также и ограничениями в использовании уже имеющихся. Так, sCr реагирует на почечное повреждение только в том случае, когда повреждается больше половины нефронов, а современные биомаркеры позволяют верифицировать почечную дисфункцию на субклиническом уровне. Благодаря этому можно заблаговременно инициировать коррекцию терапии основного заболевания и нефропротекцию для предупреждения развития ОПП и дальнейшего развития полиорганной недостаточности, что может быть более эффективным, чем лечение уже развившегося ОПП.

Результаты исследований диагностических возможностей биомаркеров ОПП различаются в работах разных авторов – в частности, возможно, из-за патофизиологического полиморфизма. Но при этом очевидно, что современные биомаркеры лучше и раньше диагностируют и прогнозируют развитие ОПП. Необходимость более ранней диагностики ОПП также подтверждается тем, что почечная дисфункция часто является первым признаком развивающейся полиорганной недостаточности.

Отсутствие в рекомендациях биомаркеров ОПП нового поколения, позволяющих верифицировать ОПП еще на субклиническом уровне развития, объясняется их ограниченной распространенностью в практической медицине по разным причинам, в т.ч. из-за стоимости.

Изучая литературные источники, посвященные лабораторным маркерам ОПП, мы не ставили задачу определить лучший из них. Точнее, мы понимали, что идеального маркера нет и, наверное, не будет. Также не можем с уверенностью утверждать, что приведенный в статье список маркеров является исчерпывающим, – рассмотрены лишь маркеры, известные нам по данным доступной литературы.

БЛАГОДАРНОСТЬ / ACKNOWLEDGEMENT

Авторы выражают благодарность заслуженному врачу Российской Федерации, заведующему отделением гемодиализа ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, д.м.н. Сергею Евгеньевичу Хорошилову (г. Москва) за идею проведения настоящего обзора.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Костюченко А.Л. Экстракорпоральные методы в лечении острой почечной недостаточности. *Эффективная терапия*. 1995; 1 (1): 24–30.
2. Hoste E.A.J., Kellum J.A., Selby N.M., et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018; 14 (10): 607–25. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>.
3. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019; 394 (10212): 1949–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2).
4. Корабельников Д.И., Коновалов П.П., Магомедалиев М.О., Хорошилов С.Е. Клинико-эпидемиологическая характеристика острого повреждения почек при тяжелой внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста. *Военно-медицинский журнал*. 2022; 343 (12): 38–45. https://doi.org/10.52424/00269050_2022_343_12_38.
5. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при тяжелом течении пневмоний, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2022; 24 (3) 511–20. <https://doi.org/10.17816/brmma109938>.
6. Samimaghani H.R., Kheirkhah S., Haghghi A., Najmi Z. Acute kidney injury in intensive care unit: incidence, risk factors and mortality rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22 (3): 464–70.
7. Jiang L., Zhu Y., Luo X., et al. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 468. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1660-z>.
8. Malhotra R., Siew E.D. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (1): 149–73. <https://doi.org/10.2215/CJN.01300216>.
9. Pike F., Murugan R., Keener C., et al. Biomarker enhanced risk prediction for adverse outcomes in critically ill patients receiving RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10 (8): 1332–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.09911014>.
10. Murray P.T., Mehta R.L., Shaw A., et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014; 85 (3): 513–21. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>.
11. Wysocki J., Batlle D. Urinary angiotensinogen: a promising biomarker of AKI progression in acute decompensated heart failure: what does it mean? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11 (9): 1515–7. <https://doi.org/10.2215/CJN.07780716>.
12. Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C.L. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (10): 3046–52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005030236>.
13. Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J., et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 14 (3): R85. <https://doi.org/10.1186/cc9014>.
14. Kashani K., Cheungpasitporn W., Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55 (8): 1074–89. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0973>.
15. Tesch G.H. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective. *Nephrology*. 2010; 15 (6): 609–16. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01361.x>.
16. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*. 2014; 1 (4): 125–30.
17. Waring W.S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol*. 2011; 49 (8): 720–8. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.615319>.
18. Oh D. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail*. 2020; 42 (1): 154–65. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1721300>.
19. Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmodder R., et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol*. 2010; 28 (5): 436–40. <https://doi.org/10.1038/nbt0510-436>.
20. Peake M., Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. *Clin Biochem Rev*. 2006; 27 (4): 173–84.
21. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Национальные рекомендации. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/nonr_19/ (дата обращения 10.02.2023).
22. Stevens L.A., Levey A.S. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am*. 2005; 89 (3): 457–73. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.11.009>.
23. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология*. 2014; 18 (2): 8–24.
24. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8 (4): R204–12. <https://doi.org/10.1186/cc2872>.
25. Parikh C.R., Coca S.G., Thiessen-Philbrook H., et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (9): 1748–57. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121302>.
26. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Острое повреждение почек при пневмонии. *Российский медико-социальный журнал*. 2019; 1 (1): 59–73. <https://doi.org/10.35571/RMSJ.2019.1.006>.
27. Chertow G.M., Burdick E., Honour M., et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (11): 3365–70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>.
28. Silver S.A., Long J., Zheng Y., Chertow G.M. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2017; 12 (2): 70–6. <https://doi.org/10.12788/jhm.2683>.
29. Collister D., Pannu N., Ye F., et al. Health care costs associated with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (11): 1733–43. <https://doi.org/10.2215/CJN.00950117>.
30. Aubry P., Brillet G., Catella L., et al. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol*. 2016; 17 (1): 167. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0385-5>.
31. Suh K., Kellum J.A., Kane-Gill S.L. A systematic review of cost-effectiveness analyses across the acute kidney injury landscape. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021; 21 (4): 571–8. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1882307>.
32. Petrovic S., Bogavac-Stanojevic N., Lacic D., et al. Cost-effectiveness analysis of acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Biochem Medica*. 2015; 25 (2): 262–71. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.027>.
33. Jacobsen E., Sawhney S., Brazzelli M., et al. Cost-effectiveness and value of information analysis of NephroCheck and NGAL tests compared to standard care for the diagnosis of acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2021; 22 (1): 399. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02610-9>.
34. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*. 1992; 38 (Suppl. 1): S20–7.
35. Langlois V. Laboratory evaluation at different ages. В кн.: Geary D.F., Schaefer F. (ред.) *Comprehensive pediatric nephrology*. Elsevier; 2008: 39–54. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04883-5.50008-8>.
36. Tonnelle C., Colle A., Fougereau M., Manuel Y. Partial amino acid sequence of two forms of human Post- γ -globulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1979; 86 (3): 613–9. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(79\)91757-1](https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)91757-1).
37. Abrahamson M., Alvarez-Fernandez M., Nathanson C.M. Cystatins. *Biochem Soc Symp*. 2003; 70: 179–99. <https://doi.org/10.1042/bss0700179>.

38. Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004; 41 (5–6): 467–550. <https://doi.org/10.1080/10408360490504934>.
39. Hall A., Håkansson K., Mason R.W., et al. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. *J Biol Chem.* 1995; 270 (10): 5115–21. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.10.5115>.
40. Rawlings N.D., Barrett A.J. Evolution of proteins of the cystatin superfamily. *J Mol Evol.* 1990; 30 (1): 60–71. <https://doi.org/10.1007/BF02102453>.
41. Brown W.M., Dziegielewska K.M. Friends and relations of the cystatin superfamily-new members and their evolution. *Protein Sci.* 2008; 6 (1): 5–12. <https://doi.org/10.1002/pro.5560060102>.
42. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006; 354 (23): 2473–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMr054415>.
43. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48 (5): 699–707.
44. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология.* 2012; 16 (1): 22–39.
45. Rodrigo E., De Francisco A.L.M., Escallada R., et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int.* 2002; 61: S11–7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.61.s80.4.x>.
46. Löfberg H., Grubb A.O. Quantitation of γ -trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest.* 1979; 39 (7): 619–26. <https://doi.org/10.3109/00365517909108866>.
47. Randers E., Kristensen H., Erlandsen E., Danielsen S. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998; 58 (7): 585–92. <https://doi.org/10.1080/00365519850186210>.
48. Yang M., Zou Y., Lu T., et al. Revised equations to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in China. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 44 (4): 553–64. <https://doi.org/10.1159/000500460>.
49. Division R., Hospital M.G. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65 (4): 1416–21. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x>.
50. Köttgen A., Selvin E., Stevens L.A., et al. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (3): 385–94. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.019>.
51. He M., Ke P., Chen W., et al. Clinical correlates and reference intervals for cystatin C in a Han population from Southeast China. *Clin Lab.* 2017; 63 (3): 607–15. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160807>.
52. Ichihara K., Saito K., Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45 (9): 1232–6. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.504>.
53. Dharnidharka V.R., 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): 221–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34487>.
54. Bagshaw S.M., Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16 (6): 533–9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e8412>.
55. Roos J.F., Doust J., Tett S.E., Kirkpatrick C.M.J. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem.* 2007; 40 (5–6): 383–91. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026>.
56. Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci.* 2008; 13: 5406–20. <https://doi.org/10.2741/3089>.
57. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J., et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004; 66 (3): 1115–22. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x>.
58. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M., et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008; 74 (8): 1059–69. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.341>.
59. Doi K., Nishida O., Shigematsu T., et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22 (5): 985–1045. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1600-4>.
60. Ronco C., Haapio M., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (19): 1527–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>.
61. Levey A.S., De Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80 (1): 17–28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>.
62. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20 (6): 1048–56. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh813>.
63. Yang S., Song L., Zhao L., et al. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017; 263: 60–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025>.
64. Tuominen T., Jämsä T., Oksanen J., et al. Composite implant composed of hydroxyapatite and bone morphogenetic protein in the healing of a canine ulnar defect. *Ann Chir Gynaecol.* 2001; 90 (1): 32–6.
65. Taleb S., Lacasa D., Bastard J.P., et al. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *FASEB J.* 2005; 19 (11): 1540–2. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3673fje>.
66. Correa S., Morrow D.A., Braunwald E., et al. Cystatin C for risk stratification in patients after an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (20): e009077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009077>.
67. Hoke M., Amighi J., Mlekusch W., et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2010; 41 (4): 674–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.573162>.
68. Mao Q., Zhao N., Wang Y., et al. Association of cystatin C with metabolic syndrome and its prognostic performance in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome with preserved renal function. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/854140269>.
69. Patschan D., Müller G.A. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol.* 2016; 2016: 6232909. <https://doi.org/10.1155/2016/6232909>.
70. Deng Y., Wang L., Hou Y., et al. The influence of glycemic status on the performance of cystatin C for acute kidney injury detection in the critically ill. *Ren Fail.* 2019; 41 (1): 139–49. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1586722>.
71. Naour N., Fellahi S., Renucci J.F., et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity.* 2009; 17 (12): 2121–6. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.96>.
72. Garcia-Carretero R., Vigil-Medina L., Barquero-Perez O., et al. Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. *J Hum Hypertens.* 2017; 31 (12): 801–7. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.68>.
73. Benoit S.W., Ciccio E.A., Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020; 20 (10): 1019–26. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1768849>.
74. Zhang W., Zhang T., Ding D., et al. Use of both serum cystatin C and creatinine as diagnostic criteria for contrast-induced acute kidney injury and its clinical implications. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (1): e004747. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004747>.
75. Zinellu A., Mangoni A.A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2022; 35 (1): 59–68. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01139-2>.
76. Cowland J.B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated

- lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45 (1): 17–23. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4896>.
77. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengeløv H., Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993; 268 (14): 10425–32.
78. Xu S.Y., Pauksen K., Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995; 55 (2): 125–31. <https://doi.org/10.3109/00365519509089604>.
79. Nasioudis D., Witkin S.S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections. *Med Microbiol Immunol*. 2015; 204 (4): 471–9. <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0394-1>.
80. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y., et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (2): 407–13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080882>.
81. Mishra J. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (12): 3073–82. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000145013.44578.45>.
82. Goetz D.H., Holmes M.A., Borregaard N., et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002; 10 (5): 1033–43. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00708-6](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00708-6).
83. Roudkenar M.H., Halabian R., Bahmani P., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on Heme Oxygenase-1. *Free Radic Res*. 2011; 45 (7): 810–9. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.581279>.
84. Haase-Fielitz A., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem*. 2014; 51 (Pt. 3): 335–51. <https://doi.org/10.1177/0004563214521795>.
85. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol*. 2017; 219 (3): 556–74. <https://doi.org/10.1111/apha.12764>.
86. Mori K., Lee H.T., Rapoport D., et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005; 115 (3): 610–21. <https://doi.org/10.1172/JCI23056>.
87. Andreucci M., Faga T., Riccio E., et al. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016; 9: 205–21. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S105124>.
88. Kokkoris S., Pipili C., Grapsa E., et al. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU: a review. *Ren Fail*. 2013; 35 (4): 579–91. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.773835>.
89. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15 (4): 442–9. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>.
90. Singer E., Markó L., Paragas N., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol*. 2013; 207 (4): 663–72. <https://doi.org/10.1111/apha.12054>.
91. Mishra J. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (10): 2534–43. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6>.
92. de Geus H.R.H., Bakker J., Lesaffre E.M., le Noble J.L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (7): 907–14. <https://doi.org/10.1164/rccm.200908-12140C>.
93. Siew E.D., Ware L.B., Gebretsadik T., et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (8): 1823–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008070673>.
94. Hang C.C., Yang J., Wang S., et al. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting acute kidney injury in critically ill patients. *J Int Med Res*. 2017; 45 (3): 1231–44. <https://doi.org/10.1177/0300060517709199>.
95. Poston J.T., Koynier J.L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019; 364: k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>.
96. Bagshaw S.M., Bennett M., Haase M., et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (3): 452–61. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1724-9>.
97. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31 (4): 1250–6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
98. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P., et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 (1): 1–126.
99. Dai X., Zeng Z., Fu C., et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19 (1): 223. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0941-6>.
100. Zhang A., Cai Y., Wang P.F., et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 41. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1212-x>.
101. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005; 365 (9466): 1231–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X).
102. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007; 11 (6): R127. <https://doi.org/10.1186/cc6192>.
103. Wu B., Chen J., Yang Y. Biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery: a narrative review. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 7298635. <https://doi.org/10.1155/2019/7298635>.
104. Bennett M., Dent C.L., Ma Q., et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (3): 665–73. <https://doi.org/10.2215/CJN.04010907>.
105. Aghel A., Shrestha K., Mullens W., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010; 16 (1): 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.07.003>.
106. Cruz D.N., de Cal M., Garzotto F., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (3): 444–51. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1711-1>.
107. Hjortrup P.B., Haase N., Wetterslev M., Perner A. Clinical review: predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care*. 2013; 17 (2): 211. <https://doi.org/10.1186/cc11855>.
108. Legrand M., Darmon M., Joannidis M. NGAL and AKI: the end of a myth? *Intensive Care Med*. 2013; 39 (10): 1861–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3061-2>.
109. Mårtensson J., Bell M., Oldner A., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (8): 1333–40. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1887-4>.
110. Eagan T.M., Damás J.K., Ueland T., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Chest*. 2010; 138 (4): 888–95. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2718>.
111. Chakraborty S., Kaur S., Muddana V., et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105 (9): 2050–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.23>.

112. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1012–4. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>.
113. McLroy D.R., Wagener G., Lee H.T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (2): 211–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.04240609>.
114. Glassford N.J., Schneider A.G., Xu S., et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (10): 1714–24. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3040-7>.
115. Darmon M., Gonzalez F., Vincent F. Limits of neutrophil gelatinase-associated lipocalin at intensive care unit admission for prediction of acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184 (1): 142–3. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.184.1.142a>.
116. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V., et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998; 273 (7): 4135–42. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>.
117. Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D., et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.* 2008; 118 (5): 1657–68. <https://doi.org/10.1172/JCI34487>.
118. Bonventre J.V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (Suppl. 1): S55–61. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000067652.51441.21>.
119. Shao X., Tian L., Xu W., et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084131>.
120. Xie Y., Wang Q., Wang C., et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 predicts adverse outcomes in acute kidney injury: a case control study. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 286. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1455-6>.
121. Tian L., Shao X., Xie Y., et al. Kidney injury molecule-1 is elevated in nephropathy and mediates macrophage activation via the Mapk signalling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 41 (2): 769–83. <https://doi.org/10.1159/000458737>.
122. Yin C., Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail.* 2016; 38 (10): 1567–73. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>.
123. Dieterle F., Sistare F., Goodsaid F., et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol.* 2010; 28 (5): 455–62. <https://doi.org/10.1038/nbt.1625>.
124. van Timmeren M.M., van den Heuvel M.C., Bailly V., et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol.* 2007; 212 (2): 209–17. <https://doi.org/10.1002/path.2175>.
125. Tu Y., Wang H., Sun R., et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail.* 2014; 36 (10): 1559–63. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.949764>.
126. de Geus H.R., Fortrie G., Betjes M.G., et al. Time of injury affects urinary biomarker predictive values for acute kidney injury in critically ill, non-septic patients. *BMC Nephrol.* 2013; 14 (1): 273. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-273>.
127. Barton K.T., Kakajiwala A., Dietzen D.J., et al. Using the newer Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria, beta-2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2018; 11 (6): 797–802. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy056>.
128. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В., Зверьков Р.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II. *Нефрология.* 2014; 18 (6): 51–8.
129. Fernandez F., Barrio V., Guzman J., et al. Beta-2-microglobulin in the assessment of renal function in full term newborns following perinatal asphyxia. *J Perinat Med.* 1989; 17 (6): 453–9. <https://doi.org/10.1515/jpme.1989.17.6.453>.
130. Cabrera J., Arroyo V., Ballesta A.M., et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology.* 1982; 82 (1): 97–105.
131. Zaleska-Kociecka M., Skrobisz A., Wojtkowska I., et al. Serum beta-2 microglobulin levels for predicting acute kidney injury complicating aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017; 25 (4): 533–40. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx198>.
132. Herget-Rosenthal S., Poppen D., Husing J., et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem.* 2004; 50 (3): 552–8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.027763>.
133. Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics.* 2011; 5 (3): 170. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-170>.
134. Furuhashi M., Hotamisligil G.S. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7 (6): 489–503. <https://doi.org/10.1038/nrd2589>.
135. McArthur M.J., Atshaves B.P., Frolov A., et al. Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids. *J Lipid Res.* 1999; 40 (8): 1371–83.
136. Tanaka T., Doi K., Maeda-Mamiya R., et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol.* 2009; 174 (4): 1203–11. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080511>.
137. Portilla D., Dent C., Sugaya T., et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73 (4): 465–72. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002721>.
138. Yang J., Choi H.M., Seo M.Y., et al. Urine liver-type fatty acid-binding protein predicts graft outcome up to 2 years after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (2): 376–80. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.130>.
139. Susantitaphong P., Siribamrungwong M., Doi K., et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61 (3): 430–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.016>.
140. Parikh C.R., Moledina D.G., Coca S.G., et al. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int.* 2016; 89 (6): 1372–9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.027>.
141. Siew E.D., Ware L.B., Bian A., et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function. *Kidney Int.* 2013; 84 (4): 786–94. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.174>.

REFERENCES:

1. Kostyuchenko A.L. Extracorporeal methods in the treatment of acute renal failure. *Efferentnaya terapiya / Efferent Therapy.* 1995; 1 (1): 24–30 (in Russ.).
2. Hoste E.A.J., Kellum J.A., Selby N.M., et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14 (10): 607–25. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>.
3. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019; 394 (10212): 1949–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2).
4. Korabelnikov D.I., Konovalov P.P., Magomedaliev M.O., Khoroshilov S.E. Clinical and epidemiological characteristics of acute renal irritation in case of severe community-acquired pneumonia in young people. *Military Medical Journal.* 2022; 343 (12): 38–45 (in Russ.). https://doi.org/10.52424/00269050_2022_343_12_38.
5. Magomedaliev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. Acute kidney

- injury in severe pneumonia associated with COVID-19. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022; 24 (3) 511–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/brmma109938>.
6. Samimaghani H.R., Kheirkhah S., Haghghi A., Najmi Z. Acute kidney injury in intensive care unit: incidence, risk factors and mortality rate. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22 (3): 464–70.
7. Jiang L., Zhu Y., Luo X., et al. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care units in Beijing: the multi-center BAKIT study. *BMC Nephrol*. 2019; 20 (1): 468. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1660-z>.
8. Malhotra R., Siew E.D. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (1): 149–73. <https://doi.org/10.2215/CJN.01300216>.
9. Pike F., Murugan R., Keener C., et al. Biomarker enhanced risk prediction for adverse outcomes in critically ill patients receiving RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10 (8): 1332–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.09911014>.
10. Murray P.T., Mehta R.L., Shaw A., et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int*. 2014; 85 (3): 513–21. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.374>.
11. Wysocki J., Battle D. Urinary angiotensinogen: a promising biomarker of AKI progression in acute decompensated heart failure: what does it mean? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11 (9): 1515–7. <https://doi.org/10.2215/CJN.07780716>.
12. Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C.L. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (10): 3046–52. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005030236>.
13. Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J., et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010; 14 (3): R85. <https://doi.org/10.1186/cc9014>.
14. Kashani K., Cheungpasitporn W., Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55 (8): 1074–89. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0973>.
15. Tesch G.H. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective. *Nephrology*. 2010; 15 (6): 609–16. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01361.x>.
16. Urazayeva L.I., Maksudova A.N. Biomarkers of early renal injury: review of literature. *Practical Medicine*. 2014; 1 (4): 125–30 (in Russ.).
17. Waring W.S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol*. 2011; 49 (8): 720–8. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.615319>.
18. Oh D. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren Fail*. 2020; 42 (1): 154–65. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1721300>.
19. Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schouder R., et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol*. 2010; 28 (5): 436–40. <https://doi.org/10.1038/nbt0510-436>.
20. Peake M., Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. *Clin Biochem Rev*. 2006; 27 (4): 173–84.
21. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. National guidelines. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/nonr_19/ (in Russ.) (accessed 10.02.2023).
22. Stevens L.A., Levey A.S. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am*. 2005; 89 (3): 457–73. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.11.009>.
23. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Romyantsev A.Sh. Acute kidney injury: conceptual problems. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014; 18 (2): 8–24 (in Russ.).
24. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8 (4): R204–12. <https://doi.org/10.1186/cc2872>.
25. Parikh C.R., Coca S.G., Thiessen-Philbrook H., et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22 (9): 1748–57. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121302>.
26. Magomedaliyev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. Acute kidney injury in patients with pneumonia. *Russian Medical and Social Journal*. 2019; 1 (1): 59–73 (in Russ.). <https://doi.org/10.35571/RMSJ.2019.1.006>.
27. Chertow G.M., Burdick E., Honour M., et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (11): 3365–70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>.
28. Silver S.A., Long J., Zheng Y., Chertow G.M. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Hosp Med*. 2017; 12 (2): 70–6. <https://doi.org/10.12788/jhm.2683>.
29. Collister D., Pannu N., Ye F., et al. Health care costs associated with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12 (11): 1733–43. <https://doi.org/10.2215/CJN.00950117>.
30. Aubry P., Brillet G., Catella L., et al. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol*. 2016; 17 (1): 167. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0385-5>.
31. Suh K., Kellum J.A., Kane-Gill S.L. A systematic review of cost-effectiveness analyses across the acute kidney injury landscape. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021; 21 (4): 571–8. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1882307>.
32. Petrovic S., Bogavac-Stanojevic N., Lakic D., et al. Cost-effectiveness analysis of acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Biochem Medica*. 2015; 25 (2): 262–71. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.027>.
33. Jacobsen E., Sawhney S., Brazzelli M., et al. Cost-effectiveness and value of information analysis of NephroCheck and NGAL tests compared to standard care for the diagnosis of acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2021; 22 (1): 399. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02610-9>.
34. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*. 1992; 38 (Suppl. 1): S20–7.
35. Langlois V. Laboratory evaluation at different ages. In: Geary D.F., Schaefer F. (Eds.) *Comprehensive pediatric nephrology*. Elsevier; 2008: 39–54. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04883-5.50008-8>.
36. Tonnelle C., Colle A., Fougereau M., Manuel Y. Partial amino acid sequence of two forms of human Post- γ -globulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1979; 86 (3): 613–9. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(79\)91757-1](https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)91757-1).
37. Abrahamson M., Alvarez-Fernandez M., Nathanson C.M. Cystatins. *Biochem Soc Symp*. 2003; 70: 179–99. <https://doi.org/10.1042/bss0700179>.
38. Mussap M., Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2004; 41 (5–6): 467–550. <https://doi.org/10.1080/10408360490504934>.
39. Hall A., Håkansson K., Mason R.W., et al. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. *J Biol Chem*. 1995; 270 (10): 5115–21. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.10.5115>.
40. Rawlings N.D., Barrett A.J. Evolution of proteins of the cystatin superfamily. *J Mol Evol*. 1990; 30 (1): 60–71. <https://doi.org/10.1007/BF02102453>.
41. Brown W.M., Dziegielewska K.M. Friends and relations of the cystatin superfamily – new members and their evolution. *Protein Sci*. 2008; 6 (1): 5–12. <https://doi.org/10.1002/pro.5560060102>.
42. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354 (23): 2473–83. <https://doi.org/10.1056/NEJM-ra054415>.
43. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002; 48 (5): 699–707.

44. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in current medicine. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012; 16 (1): 22–39 (in Russ.).
45. Rodrigo E., De Francisco A.L.M., Escallada R., et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int*. 2002; 61: S11–7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.61.s80.4.x>.
46. Löfberg H., Grubb A.O. Quantitation of γ -trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest*. 1979; 39 (7): 619–26. <https://doi.org/10.3109/00365517909108866>.
47. Randers E., Kristensen H., Erlandsen E., Danielsen S. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998; 58 (7): 585–92. <https://doi.org/10.1080/00365519850186210>.
48. Yang M., Zou Y., Lu T., et al. Revised equations to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in China. *Kidney Blood Press Res*. 2019; 44 (4): 553–64. <https://doi.org/10.1159/000500460>.
49. Division R., Hospital M.G. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004; 65 (4): 1416–21. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x>.
50. Köttgen A., Selvin E., Stevens L.A., et al. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (3): 385–94. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.019>.
51. He M., Ke P., Chen W., et al. Clinical correlates and reference intervals for cystatin C in a Han population from Southeast China. *Clin Lab*. 2017; 63 (3): 607–15. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2016.160807>.
52. Ichihara K., Saito K., Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clin Chem Lab Med*. 2007; 45 (9): 1232–6. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.504>.
53. Dharnidharka V.R., 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): 221–6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34487>.
54. Bagshaw S.M., Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16 (6): 533–9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e8412>.
55. Roos J.F., Doust J., Tett S.E., Kirkpatrick C.M.J. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007; 40 (5–6): 383–91. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026>.
56. Turk V., Stoka V., Turk D. Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance. *Front Biosci*. 2008; 13: 5406–20. <https://doi.org/10.2741/3089>.
57. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J., et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004; 66 (3): 1115–22. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x>.
58. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M., et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008; 74 (8): 1059–69. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.341>.
59. Doi K., Nishida O., Shigematsu T., et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin Exp Nephrol*. 2018; 22 (5): 985–1045. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1600-4>.
60. Ronco C., Haapio M., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (19): 1527–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>.
61. Levey A.S., De Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011; 80 (1): 17–28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>.
62. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20 (6): 1048–56. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh813>.
63. Yang S., Song L., Zhao L., et al. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 60–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025>.
64. Tuominen T., Jämsä T., Oksanen J., et al. Composite implant composed of hydroxyapatite and bone morphogenetic protein in the healing of a canine ulnar defect. *Ann Chir Gynaecol*. 2001; 90 (1): 32–6.
65. Taleb S., Lacasa D., Bastard J.P., et al. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *FASEB J*. 2005; 19 (11): 1540–2. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3673fje>.
66. Correa S., Morrow D.A., Braunwald E., et al. Cystatin C for risk stratification in patients after an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (20): e009077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009077>.
67. Hoke M., Amighi J., Mlekusch W., et al. Cystatin C and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2010; 41 (4): 674–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEHA.109.573162>.
68. Mao Q., Zhao N., Wang Y., et al. Association of cystatin C with metabolic syndrome and its prognostic performance in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome with preserved renal function. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/854140269>.
69. Patschan D., Müller G.A. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol*. 2016; 2016: 6232909. <https://doi.org/10.1155/2016/6232909>.
70. Deng Y., Wang L., Hou Y., et al. The influence of glycemic status on the performance of cystatin C for acute kidney injury detection in the critically ill. *Ren Fail*. 2019; 41 (1): 139–49. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1586722>.
71. Naour N., Fellahi S., Renucci J.F., et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity*. 2009; 17 (12): 2121–6. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.96>.
72. Garcia-Carretero R., Vigil-Medina L., Barquero-Perez O., et al. Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. *J Hum Hypertens*. 2017; 31 (12): 801–7. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.68>.
73. Benoit S.W., Ciccio E.A., Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020; 20 (10): 1019–26. <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1768849>.
74. Zhang W., Zhang T., Ding D., et al. Use of both serum cystatin C and creatinine as diagnostic criteria for contrast-induced acute kidney injury and its clinical implications. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (1): e004747. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004747>.
75. Zinellu A., Mangoni A.A. Cystatin C, COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2022; 35 (1): 59–68. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01139-2>.
76. Cowland J.B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45 (1): 17–23. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4896>.
77. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengeløv H., Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993; 268 (14): 10425–32.
78. Xu S.Y., Pauksen K., Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995; 55 (2): 125–31. <https://doi.org/10.3109/00365519509089604>.
79. Nasioudis D., Witkin S.S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections. *Med Microbiol Immunol*. 2015; 204 (4): 471–9. <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0394-1>.
80. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y., et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (2): 407–13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080882>.
81. Mishra J. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil

- gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (12): 3073–82. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000145013.44578.45>.
82. Goetz D.H., Holmes M.A., Borregaard N., et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell.* 2002; 10 (5): 1033–43. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00708-6](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00708-6).
83. Roudkenar M.H., Halabian R., Bahmani P., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on Heme Oxygenase-1. *Free Radic Res.* 2011; 45 (7): 810–9. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.581279>.
84. Haase-Fielitz A., Haase M., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 2014; 51 (Pt. 3): 335–51. <https://doi.org/10.1177/0004563214521795>.
85. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* 2017; 219 (3): 556–74. <https://doi.org/10.1111/apha.12764>.
86. Mori K., Lee H.T., Rapoport D., et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005; 115 (3): 610–21. <https://doi.org/10.1172/JCI23056>.
87. Andreucci M., Faga T., Riccio E., et al. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9: 205–21. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S105124>.
88. Kokkoris S., Pipili C., Grapsa E., et al. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU: a review. *Ren Fail.* 2013; 35 (4): 579–91. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.773835>.
89. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; 15 (4): 442–9. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>.
90. Singer E., Markó L., Paragas N., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol.* 2013; 207 (4): 663–72. <https://doi.org/10.1111/apha.12054>.
91. Mishra J. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (10): 2534–43. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6>.
92. de Geus H.R.H., Bakker J., Lesaffre E.M., le Noble J.L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (7): 907–14. <https://doi.org/10.1164/rccm.200908-12140C>.
93. Siew E.D., Ware L.B., Gebretsadik T., et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 (8): 1823–32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008070673>.
94. Hang C.C., Yang J., Wang S., et al. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting acute kidney injury in critically ill patients. *J Int Med Res.* 2017; 45 (3): 1231–44. <https://doi.org/10.1177/0300060517709199>.
95. Poston J.T., Koynier J.L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019; 364: k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>.
96. Bagshaw S.M., Bennett M., Haase M., et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (3): 452–61. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1724-9>.
97. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–6. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
98. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P., et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012 (1): 1–126.
99. Dai X., Zeng Z., Fu C., et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care.* 2015; 19 (1): 223. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0941-6>.
100. Zhang A., Cai Y., Wang P.F., et al. Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 41. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1212-x>.
101. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365 (9466): 1231–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X).
102. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 2007; 11 (6): R127. <https://doi.org/10.1186/cc6192>.
103. Wu B., Chen J., Yang Y. Biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery: a narrative review. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 7298635. <https://doi.org/10.1155/2019/7298635>.
104. Bennett M., Dent C.L., Ma Q., et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (3): 665–73. <https://doi.org/10.2215/CJN.04010907>.
105. Aghel A., Shrestha K., Mullens W., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010; 16 (1): 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.07.003>.
106. Cruz D.N., de Cal M., Garzotto F., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (3): 444–51. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1711-1>.
107. Hjortrup P.B., Haase N., Wetterslev M., Perner A. Clinical review: predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care.* 2013; 17 (2): 211. <https://doi.org/10.1186/cc11855>.
108. Legrand M., Darmon M., Joannidis M. NGAL and AKI: the end of a myth? *Intensive Care Med.* 2013; 39 (10): 1861–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3061-2>.
109. Mårtensson J., Bell M., Oldner A., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (8): 1333–40. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1887-4>.
110. Eagan T.M., Damás J.K., Ueland T., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Chest.* 2010; 138 (4): 888–95. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2718>.
111. Chakraborty S., Kaur S., Muddana V., et al. Elevated serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early predictor of severity and outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (9): 2050–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.23>.
112. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54 (6): 1012–4. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>.
113. McIlroy D.R., Wagener G., Lee H.T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (2): 211–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.04240609>.
114. Glassford N.J., Schneider A.G., Xu S., et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (10): 1714–24. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3040-7>.
115. Darmon M., Gonzalez F., Vincent F. Limits of neutrophil gelatinase-associated lipocalin at intensive care unit admission for prediction of acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184 (1): 142–3. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.184.1.142a>.

116. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V., et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998; 273 (7): 4135–42. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.4135>.
117. Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D., et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.* 2008; 118 (5): 1657–68. <https://doi.org/10.1172/JCI34487>.
118. Bonventre J.V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14 (Suppl. 1): S55–61. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000067652.51441.21>.
119. Shao X., Tian L., Xu W., et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084131>.
120. Xie Y., Wang Q., Wang C., et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 predicts adverse outcomes in acute kidney injury: a case control study. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 286. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1455-6>.
121. Tian L., Shao X., Xie Y., et al. Kidney injury molecule-1 is elevated in nephropathy and mediates macrophage activation via the Mapk signalling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 41 (2): 769–83. <https://doi.org/10.1159/000458737>.
122. Yin C., Wang N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease. *Ren Fail.* 2016; 38 (10): 1567–73. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1193816>.
123. Dieterle F., Sistare F., Goodsaid F., et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMA and Predictive Safety Testing Consortium. *Nat Biotechnol.* 2010; 28 (5): 455–62. <https://doi.org/10.1038/nbt.1625>.
124. van Timmeren M.M., van den Heuvel M.C., Bailly V., et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol.* 2007; 212 (2): 209–17. <https://doi.org/10.1002/path.2175>.
125. Tu Y., Wang H., Sun R., et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. *Ren Fail.* 2014; 36 (10): 1559–63. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.949764>.
126. de Geus H.R., Fortrie G., Betjes M.G., et al. Time of injury affects urinary biomarker predictive values for acute kidney injury in critically ill, non-septic patients. *BMC Nephrol.* 2013; 14 (1): 273. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-273>.
127. Barton K.T., Kakajiwala A., Dietzen D.J., et al. Using the newer Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria, beta-2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2018; 11 (6): 797–802. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy056>.
128. Proletov I.I., Saganova E.S., Smirnov A.V., Zver'kov R.V. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. communication II. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014; 18 (6): 51–8 (in Russ.).
129. Fernandez F., Barrio V., Guzman J., et al. Beta-2-microglobulin in the assessment of renal function in full term newborns following perinatal asphyxia. *J Perinat Med.* 1989; 17 (6): 453–9. <https://doi.org/10.1515/jpme.1989.17.6.453>.
130. Cabrera J., Arroyo V., Ballesta A.M., et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology.* 1982; 82 (1): 97–105.
131. Zaleska-Kociecka M., Skrobisz A., Wojtkowska I., et al. Serum beta-2 microglobulin levels for predicting acute kidney injury complicating aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017; 25 (4): 533–40. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx198>.
132. Herget-Rosenthal S., Poppen D., Husing J., et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem.* 2004; 50 (3): 552–8. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.027763>.
133. Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum Genomics.* 2011; 5 (3): 170. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-170>.
134. Furuhashi M., Hotamisligil G.S. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7 (6): 489–503. <https://doi.org/10.1038/nrd2589>.
135. McArthur M.J., Atshaves B.P., Frolov A., et al. Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids. *J Lipid Res.* 1999; 40 (8): 1371–83.
136. Tanaka T., Doi K., Maeda-Mamiya R., et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol.* 2009; 174 (4): 1203–11. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080511>.
137. Portilla D., Dent C., Sugaya T., et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2008; 73 (4): 465–72. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002721>.
138. Yang J., Choi H.M., Seo M.Y., et al. Urine liver-type fatty acid-binding protein predicts graft outcome up to 2 years after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46 (2): 376–80. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.130>.
139. Susantitaphong P., Siribamrungwong M., Doi K., et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61 (3): 430–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.10.016>.
140. Parikh C.R., Moledina D.G., Coca S.G., et al. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney Int.* 2016; 89 (6): 1372–9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.027>.
141. Siew E.D., Ware L.B., Bian A., et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function. *Kidney Int.* 2013; 84 (4): 786–94. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.174>.

Сведения об авторах

Корабельников Даниил Иванович – к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, заведующий кафедрой профилактической медицины, ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>; Scopus Author ID: 7801382184; РИНЦ SPIN-код: 7380-7790.

Магомедалиев Магомедали Омарасхабович – ассистент кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии, анестезиологии и реаниматологии, акушерства и гинекологии АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза» (Москва, Россия), начальник отделения реанимации и интенсивной терапии центра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России (Подольск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0483-1050>; РИНЦ SPIN-код: 1474-8905. E-mail: magomedalim@mail.ru.

About the authors

Daniil I. Korabelnikov – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases, Chief of Chair of Preventive Medicine, Rector, Moscow Haass Medical Social Institute (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>; Scopus Author ID: 7801382184; RSCI SPIN-code: 7380-7790.

Magomedali O. Magomedaliev – MD, Assistant Professor, Chair of Surgical Diseases with Courses of Endoscopy, Anesthesiology and Resuscitation, Obstetrics and Gynecology, Moscow Haass Medical Social Institute (Moscow, Russia); Head of Intensive Care Unit, Center of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, 1586 Military Clinical Hospital (Podolsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0483-1050>; RSCI SPIN-code: 1474-8905. E-mail: magomedalim@mail.ru.