

Биомаркеры острого почечного повреждения: клинические аспекты (Обзор литературы)

С.В. Колесников, А.С. Борисов

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск

Biomarkers of acute kidney injury: clinical aspects

Review

S.V. Kolesnikov, A.S. Borisov

Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk

Ключевые слова: острое почечное повреждение, биомаркеры, исходы.

Острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным, тяжелым, дорогостоящим в лечении и опасным для жизни состоянием, поражающим критически больных пациентов. В последние десятилетия внимание исследователей приковано к поиску биомаркеров ОПП, способных к раннему и адекватному мониторингу нарушенной функции почек, что необходимо для своевременного начала заместительной почечной терапии и улучшения прогноза.

В литературном обзоре изложены результаты применения современных биомаркеров ОПП в клинической практике у различных категорий пациентов с ОПП.

Авторами обобщены результаты доказательного использования биомаркеров ОПП на основе современных статистических методов оценки их информативности, представлены данные метаанализа, проанализированы проблемы клинической пригодности маркеров ОПП и перспективы их дальнейшего применения.

Acute kidney injury (AKI) is a common, serious, costly and deadly disease involving critically ill patients. Over the last decade, the attention of researchers and clinicians was focused on the search for biomarkers AKI which are potent for early and adequate monitoring of impaired kidney function, necessary for the timely initiation of renal replacement therapy and improve prognosis.

In the review we present the results of the application of modern AKI biomarkers in clinical practice in various categories of patients with AKI. The authors summarized the results of the use of evidence-based studies employing applying modern statistical methods (AUC-ROC) to assess their information content, meta-analysis to evaluate the clinical utility of the AKI markers and prospects for their further use.

Key words: acute kidney injury, biomarkers, outcomes.

Введение

Острое почечное повреждение (acute kidney injury, AKI), известное ранее как острая почечная недостаточность (acute renal failure, ARF), поражает большое число госпитализированных больных, в том числе и тех, у кого ранее не выявлялись заболевания почек [27]. Независимо от причин развития острое почечное повреждение (ОПП) ассоциировано с высокой летальностью у критически больных пациентов [10]. В настоящее время, несмотря на значительные технические достижения заместительной почечной терапии, ОПП остается распространенным и тяжелым заболеванием с серьезным прогнозом [3, 10]. Среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОПП встречается примерно у 5% всех госпитализированных [18, 27]. Еще более высокая заболеваемость ОПП регистрируется в педиатрических отделениях интенсивной терапии. У 10% всех детей, госпитализированных в ОРИТ, и у 82%

детей в критическом состоянии отмечается ОПП [4, 64]. Острое почечное повреждение при госпитализации в ОРИТ связано с более чем 5-кратным увеличением риска смертности, а его развитие во время пребывания в ОРИТ ассоциировано с 9-кратным ростом смертности и 4-кратным увеличением продолжительности стационарного лечения [27]. За последние 10 лет показатели госпитальной и отдаленной летальности у пациентов с ОПП, несмотря на технический прогресс в его лечении, остаются до сих пор неприемлемо высокими, составляя около 50% [3, 68]. Таким образом, ОПП ассоциировано со значительным увеличением летальности, длительности пребывания в стационаре и стоимости лечения. Исходы ОПП напрямую зависят от его тяжести, независимо от номинального или относительного изменения наблюдаемого сывороточного креатинина [12]. Достижения современной биохимии и успешные экспериментальные работы на моделях животных позволили установить ряд механизмов развития ОПП

Адрес для переписки: 630055, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15 (корп. 1). Колесников Сергей Васильевич

E-mail: igdrasil03@mail.ru

и определить эффективные подходы к лечению, однако для их реализации в клинических условиях требуются дальнейшие исследования [50].

На протяжении нескольких десятилетий для оценки функции почек используют определение уровня креатинина и азота мочевины в сыворотке крови [47]. Однако было установлено, что эти показатели обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью для выявления рано развивающихся и быстро нарастающих изменений функции почек, не дифференцируя базальные функциональные нарушения у пациентов с исходной почечной дисфункцией и остро развившиеся в результате активного повреждения. Воздействие на почки повреждающих факторов индуцирует первоначально молекулярные изменения, которые трансформируются в повреждение клеток с продукцией ими определенных биомаркеров, и только в дальнейшем развиваются клинические симптомы поражения почек [46]. Увеличение креатинина сыворотки наблюдается с задержкой по времени на 48–72 часа и может зависеть от других, экстраренальных причин, что снижает надежность данного показателя в диагностике ОПП [51]. В этой связи требуются новые биомаркеры, которые нужны не только для ранней диагностики, но и для определения формы ОПП: преренальной, ренальной или постренальной. Немаловажным является идентификация этиологии ОПП, такой как ишемия, токсины, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, гломерулонефрит и интерстициальный нефрит [70].

Поиск новых биомаркеров, позволяющих оценивать тяжесть, продолжительность и исходы ОПП, приобретает в настоящее время особую актуальность, что связано с возможностью ранней диагностики ОПП и перспективной прогнозирования метода его лечения – консервативного или с помощью заместительной почечной терапии (ЗПТ) [70].

Определение и диагноз

ОПП определяется как нарушение и продолжительное (в течение 48 часов) снижение функции почек, ведущее к ретенции азотистых шлаков (мочевины и креатинина) и неазотистых метаболитов, а также к дисрегуляции клеточного объема и электролитным нарушениям [69]. В клинической практике диагноз ОПП опирается на выявление сниженной скорости клубочковой фильтрации, увеличение креатинина сыворотки в сочетании с олигурией или без нее. В соответствии с критериями RIFLE выделяют 5 стадий ОПП: I – риск (risk), II – повреждение (injury), III – недостаточность (failure), IV – утрата функции почек (loss), V – конечная стадия заболевания почек (end-stage kidney disease) [6]. Первые три критерия («риск», «повреждение», «недостаточность») отражают степень тяжести, тогда как 2 последних («утрата», «конечная стадия заболевания почек») являются исходами ОПП. В отсутствие консенсуса по данному вопросу, через 3 года, появилась классификация Acute kidney injury network (AKIN) [44]. Классификация AKIN включает 3 степени тяжести, соответствующие первым трем критериям RIFLE, последние два исхода были из нее исключены. Классификация KDIGO (2012) выделяет структурные и функциональные критерии ОПП, острого заболевания почек и

ХБП исходя из динамики СКФ, нормализованной по поверхности тела, олигурии и приросту креатинина в течение 7 дней. Поэтому практическое применение KDIGO-критериев ОПП для раннего начала ЗПТ представляется затруднительным.

Существуют значительные ограничения в использовании креатинина для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при развивающемся ОПП [48]. Например, малые изменения уровня креатинина, типичные для раннего ОПП, могут отражать последующее снижение СКФ, но могут носить внепочечный характер [5]. Для преодоления этих противоречий в течение последних 10 лет проводился расширенный поиск наиболее подходящих лабораторных маркеров мониторинга нарушенной функции почек.

Требования к биомаркерам

К биомаркерам, предложенным к использованию в клинической практике для выявления ОПП, предъявляется ряд требований. Во-первых, они должны исследоваться в легкодоступных для получения образцах, таких как кровь или моча. Во-вторых, должны определяться с помощью отработанных, стандартизированных методов анализа. В-третьих, должны быть высокочувствительными для облегчения раннего выявления ОПП, с широким динамическим диапазоном и сокращением недействительных значений. В-четвертых, быть специфичными для дифференцирования собственно ОПП от преренальной азотемии и хронических заболеваний почек. В-пятых, способны прогнозировать клинические исходы: потребность в диализе, продолжительность пребывания в стационаре и летальность. В-шестых, быть способными к использованию в начале терапии. И наконец, облегчать контроль лечения [18]. Биомаркеры, отвечающие столь многочисленным требованиям, можно было бы принять за эталонные, однако не все предложенные сегодня потенциальные биомаркеры способны удовлетворить вышеперечисленные пункты.

Исследования последнего десятилетия позволили установить особенности патофизиологической реакции почек при ОПП, что выявило ряд субстанций, которые способны удовлетворить перечисленные выше требования к потенциальным биомаркерам. [16, 17]. В настоящее время продолжается интенсивный поиск молекул, наиболее пригодных для использования в качестве клинических биомаркеров ОПП.

По месту и характеру синтеза биомаркеры могут быть разделены на канальцевые и клубочковые; конституциональные (цистатин С, α - и π -глутатион S-трансфераза) и индуцибельные (молекула повреждения почек-1 – KIM-1 и липокалин-2 – NGAL).

Для ранней диагностики ОПП целесообразно определение цистатина С в сыворотке, IL-18, NGAL, π -глутатион S-трансферазы в моче. Дифференциальную диагностику типа ОПП позволяет проводить определение интерлейкина-18, KIM-1 в моче и цистатина С в плазме крови. Оценке прогноза ОПП может способствовать измерение интерлейкина-18, KIM-1 и N-ацетил- β -глюкозаминидазы (NAG) в моче [11]. Клиническое значение биомаркеров у различных популяций пациентов продолжает оцениваться, требует дополни-

тельных доказательств их прогностической значимости [19]. В настоящее время как наиболее перспективные из «новых» биомаркеров ОПП рассматриваются NGAL, KIM-1, L-FABP, Ил-18, π -глутатион S-трансфераза, нетрин-1. Последние теоретические и практические результаты их клинического применения рассматриваются в данном обзоре.

Нейтрофильный желатинозный липокалин (NGAL)

Одним из маркеров, определение которого находят все большее распространение, является ассоциированный с желатиной нейтрофилов липокалин. Наибольшее количество статей, значительно превышающее число публикаций по другим биомаркерам, посвящено желатинозному липокалину 2 (сидерокалину) [21, 22].

Интерес к исследованию NGAL при ОПП был неслучаен, однако по прошествии ряда лет установлена неоднозначность клинического применения данного биомаркера [62].

Сидерокалин – металлопротеин с небольшой молекулярной массой, ассоциированный с нейтрофильной желатиной в специфических гранулах лейкоцитов [9]. Помимо нейтрофилов в небольшом количестве NGAL обнаруживается в ткани здоровой почки, где он экспрессируется эпителием дистальных канальцев и собирательных трубочек. При ишемическом и токсическом повреждении почек экспрессия NGAL многократно увеличивается и возрастает его экскреция с мочой, опережая на 24–48 часов повышение концентрации сывороточного креатинина. Мочевой сидерокалин обладает антибактериальным действием, становясь одним из косвенных маркеров инфекции мочевыводящих путей [26].

Основные результаты мета-анализа по оценке ассоциации уровня NGAL и частоты развития ОПП, по данным 19 клинических исследований у 2538 пациентов, приведены нами ниже [29]. Дискриминационная (объясняющая) способность – *area under curve* (AUC-ROC) в верификации ОПП у NGAL была 0,815 (95% ДИ, 0,732–0,892), после нормализации креатинина составила 0,83 (95% ДИ, 0,74–0,92). Пограничным уровнем NGAL для диагностики ОПП были найдены значения в плазме и моче более 150 нг/мл. В кардиохирургии дискриминационная способность NGAL для пациентов с ОПП была ниже – AUC 0,77 (95% ДИ, 0,67–0,87); у критических пациентов: AUC 0,728 (95% ДИ, 0,62–0,83) и после контрастных исследований: AUC 0,89 (95% ДИ, 0,83–0,95). Возраст установлен как эффективный фактор, изменяющий уровень экспрессии липокалина-2, с прогностической способностью у детей гораздо большей, чем у взрослых [29]. Уровень NGAL являлся информативным биомаркером для прогнозирования ОПП и своевременного начала ЗПТ – AUC 0,78 (95% ДИ, 0,65–0,92), а также оценки внутрибольничной летальности – AUC 0,71 (95% ДИ, 0,53–0,75). Мочевой и сывороточный NGAL продемонстрировали «очень хорошую» (AUC 0,8–0,9) прогностическую способность для ОПП у пациентов детского возраста, в меньшей степени – у лиц пожилого возраста [18, 62]. В ранней диагностике контраст-индуцированного ОПП NGAL не превосходил сывороточный креатинин, но демонстри-

ровал «хорошую» дискриминационную способность в прогнозировании потребности в ЗПТ (AUC 0,80–0,86) [71]. Таким образом, значение данного биомаркера как «почечного тропонина» может быть преувеличено, поскольку чувствительность NGAL как маркера ОПП у отдельных категорий больных незначительно превосходит определение креатинина сыворотки.

Имеется ряд литературных данных о том, что уровень NGAL отражает тяжесть поражения не только почек. Так, рядом авторов установлены корреляции сывороточного NGAL не только с функцией почек, но и с тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет рассматривать сидерокалин как биомаркер повреждения миокарда [14, 15]. Возможно, NGAL может служить у взрослых «сердечным тропонином» в большей степени, чем почечным, незначительно уступаая малым концентрациям тропонина I [24]. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о том, что NGAL может являться ранним биомаркером сепсиса у детей [25].

Цистатин С

Цистатин С (Cystatin C) является ингибитором цистеиновых протеаз, синтезируется всеми ядродержащими клетками тела. Он свободно фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется и не секретируется в канальцах [20].

Мочевая экскреция низкомолекулярного протеина цистатина С, являющегося эндогенным маркером ренальной дисфункции, коррелирует с тяжестью острого тубулярного повреждения [30]. Поскольку уровень цистатина С крови существенно не зависит от возраста, пола, расы и общей мышечной массы, он может быть адекватным маркером гломерулярной функции у пациентов с кахексией или ранним ОПП, когда показатели креатинина сыворотки могут недооценивать истинную степень нарушения функции почек. Тем не менее цистатин С является скорее пригодным маркером СКФ, а не первичным биомаркером ОПП, но как таковой может быть использован для его обнаружения [30]. В проспективном исследовании было показано, что возрастание уровня цистатина С при ОПП значительно опережало увеличение креатинина в течение 1–2 дней. Другие исследования также показали превосходство цистатина С в сравнении с креатинином сыворотки крови для выявления незначительных изменений в снижении СКФ [21, 60]. Это было подтверждено и при проведении метаанализа, сравнивающего точность цистатина С и креатинина для определения эталонной СКФ [19]. В то же время ряд публикаций свидетельствует о недостаточной диагностической мощи как мочевого, так и сывороточного цистатина С в раннем выявлении ОПП (AUC 0,72 и <0,5 соответственно) и потребности в ЗПТ (AUC \leq 0,66) [37, 66]. Это подтверждают исследования, в которых уровень цистатина С значительно не различался в группах с ОПП и без ОПП после трансплантации сердца и сердечно-сосудистых вмешательств [36, 66]. Таким образом, цистатин С как биомаркер ОПП имеет ряд преимуществ по сравнению с креатинином сыворотки в различных условиях, однако стоимость клинического анализа остается высокой, а объясняющая способность, напротив, низкой.

Человеческий KIM-1

Молекула повреждения почек человека-1 (human kidney injury molecule-1, KIM-1) является подтипом трансмембранного гликопротеина с иммуноглобулиновым и муциновым доменами, не определяется в тканях почки и моче в норме, но экспрессируется в очень больших количествах в эпителиальных клетках проксимальных канальцев после ишемии или токсического повреждения [33]. Экспрессия KIM-1 в проксимальных канальцах значительно активируется после 24–48 часов ишемии почек. Растворимая форма KIM-1 может быть обнаружена в моче у пациентов с ОПП, в этой связи она может быть биомаркером повреждения проксимальных канальцев и использоваться в качестве диагностического теста ОПП, способствуя ранней диагностике заболеваний почек [28]. Примечательно, что при токсическом повреждении и ишемии KIM-1 обнаруживается во всех 3 сегментах проксимальных канальцев. Существует множество особенностей, привлекающих использование данного биомаркера для ранней диагностики ОПП: отсутствие экспрессии в почках в норме, значительная активация экспрессии в проксимальных канальцах и особенно апикальной мембране, присутствие в эпителиальных клетках до самого выздоровления, и стабильность *ex vivo* при комнатной температуре [8]. По данным метаанализа, дискриминационная способность KIM-1 к ОПП через 24 часа после воздействия повреждающего фактора была от «очень хорошей» до «отличной» (AUC 0,78–0,91), при чувствительности и специфичности от 92 до 100%, тем не менее его ассоциация с потребностью в ЗПТ и летальностью была слабой [32].

Таким образом, KIM-1 как биомаркер ОПП, демонстрируя ряд очевидных сравнительных преимуществ, остается клинически малодоступным, с одной стороны, из-за высокой стоимости анализа, а с другой – из-за слабой информативности в оценке прогноза ОПП и потребности в ЗПТ.

Интерлейкин 18

Интерлейкин-18 (IL-18) является конституциональным провоспалительным цитокином, секретлируемым в клетках дистальных извитых, соединительных и собирательных канальцах человеческих почек в норме [44]. Кроме того, данные клетки содержат 3 внутриклеточных компонента, ответственных за конвертацию проформы IL-18 в активную форму, затем поступающую в мочу при ОПП [23]. В перекрестном исследовании у людей с различными заболеваниями почек секреция мочевого IL-18 значительно возросла, демонстрируя достаточную чувствительность и специфичность в качестве маркера повреждения проксимальных канальцев и теста диагностики ОПП [55]. Объясняющая способность IL-18 у пациентов с ОПП была «очень хорошей» (AUC 0,82–0,85) [75, 76]. Пик секреции интерлейкина-18 наблюдался через 2 часа после воздействия повреждающего фактора, что демонстрировало его пригодность в качестве раннего биомаркера ОПП [41]. Более того, мочевой IL-18 секретировался раньше, чем регистрировалось увеличение уровня креатинина плазмы у пациентов с острым респираторным дист-

ресс-синдромом взрослых (ОРДСВ), предшествующим ОПП, что позволило рассматривать этот биомаркер как предиктор летальности при длительной механической вентиляции [53]. Обширных литературных данных, необходимых для метаанализа IL-18 в качестве биомаркера ОПП, не найдено. Учитывая, что IL-18 является провоспалительным цитокином, играющим важную роль при сепсисе, на результаты его измерения может влиять ряд сопутствующих факторов, таких как эндотоксемия, воспаление, наличие аутоиммунных заболеваний [39]. Вследствие этого применение IL-18 как биомаркера ОПП ограничено его невысокой чувствительностью и специфичностью.

N-ацетил-β-глюкозаминидаза

N-ацетил-β-глюкозаминидаза (N-acetyl-β-glucosaminidase, NAG) является лизосомальным ферментом, обнаруживаемым преимущественно в проксимальных канальцах, поэтому увеличение активности этого энзима в моче свидетельствует о повреждении клеток данных канальцев [7]. Благодаря относительно высокой молекулярной массе фильтрация NAG блокируется в клубочках. При заболевании почек активность мочевого N-ацетил-β-глюкозаминидазы становится повышенной, свидетельствуя как о повреждении клеток канальцев, так и об увеличении активности лизосом без повреждения клеток [40].

Увеличение экскреции мочевого NAG зафиксировано при ОПП, других острых заболеваниях почек различной этиологии, воздействии токсинов, после сердечно-сосудистых операций и трансплантации [7, 57, 76]. Повышенная экскреция NAG может отмечаться при заболеваниях клубочков, например диабетической нефропатии [43]. Объясняющая способность NAG для ОПП невысока (AUC 0,75–0,79), причем наилучшие результаты зарегистрированы у лиц со сниженной СКФ (у пожилых и при поликистозе почек) [56]. Метаанализ по пригодности NAG в диагностике ОПП до настоящего времени не проводился. Вследствие вышеперечисленного практическое использование N-ацетил-β-глюкозаминидазы при ОПП лимитировано невысокой специфичностью и чувствительностью.

Нетрин-1

Нетрин-1 (netrin-1), относящаяся к семейству ламининов нейрон-ассоциированная молекула, экспрессируется в малых количествах в эпителиальных клетках почечных канальцев нормальных почек. На моделях животных было показано, что нетрин-1 экспрессируется в моче через 2 часа после искусственного кровообращения (ИК), оставаясь повышенным от 48 до 72 часов, свидетельствуя об ОПП [58]. Кроме того, уровни данного биомаркера коррелировали как с длительностью и тяжестью ОПП, так и с длительностью госпитализации. Поэтому ряд исследователей рассматривают нетрин-1 как новый, действительно ранний биомаркер ОПП после операций в условиях ИК. В модели ОПП у животных, в отличие от NGAL, секреция нетрина-1 возросла существенно быстрее и более длительно сохранялась повышенной [58, 59]. Принципиально важным является факт, что нетрин-1 может служить универсальным био-

маркером ОПП, демонстрируя увеличение секреции у пациентов с различными формами данной патологии. В действительности значительно повышенные уровни описываемого биомаркера обнаруживались у пациентов с ишемической, рентген-контрастной, сепсис-индуцированной и лекарственной ОПП в сравнении со здоровыми [59]. Объясняющая способность мочевого нетрина-1, как было показано, прямо зависела от времени после повреждающего фактора (AUC 0,74; 0,86 и 0,89, после 2, 6 и 12 часов после ИК соответственно) [58]. Тем не менее обширных литературных данных, необходимых для метаанализа экспрессии нетрина-1 в качестве биомаркера ОПП, не найдено. При всех достоинствах у нетрина-1 имеется и существенный недостаток – относительно высокая стоимость исследования.

α, π-глутатион S-трансфераза

Мочевые α-глутатион S-трансфераза (α-ГСТ) и π-глутатион S-трансфераза (π-ГСТ) рассматриваются как перспективные маркеры повреждения проксимальных и дистальных канальцев при ОПП [65]. Установлено, что π-ГСТ превосходит α-ГСТ в пригодности прогнозирования диализ-зависимой ОПП, а также комбинированных исходов у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (AUC 0,61) и олигурией – степенью «failure» (AUC 0,86). Подобным образом α-ГСТ демонстрировала лучшую объясняющую способность у пациентов с начальными («risk», «injury») степенями ОПП (AUC 0,66 и AUC 0,80 соответственно). У пациентов с установленным диагнозом ОПП однократное определение π-ГСТ регистрировало большую, чем α-ГСТ, ценность для прогнозирования потребности в гемодиализе и оценки летального исхода, но ни один из данных маркеров не обладал высокой дискриминационной способностью [36]. В ранее проведенных работах объясняющая способность π-GST и α-GST для ОПП была на более высоком уровне (AUC 0,93 и 0,89 соответственно) при чувствительности/специфичности 67/100% и 60/95% [73]. Мочевая π-ГСТ регистрировалась повышенной у всех пациентов с сепсисом, но не была прогностической для ОПП по критериям AKIN. Это свидетельствует о преимущественном повреждении дистальных канальцев при септической ОПП [72]. Обширных литературных данных, необходимых для метаанализа биомаркеров α, π-ГСТ в прогнозировании ОПП, в настоящее время не найдено. Необходимы дальнейшие исследования для определения места двух изоформ ГСТ в ранней диагностике различных типов ОПП.

Моноцитарный хемотаксический пептид 1

Моноцитарный хемотаксический пептид 1 (monocyte chemotactic peptide 1, MCP-1), открытый несколько лет назад, продемонстрировал способность к экспрессии после ишемически-реперфузионного повреждения [31]. Впоследствии MCP-1 исследовался как потенциальный биомаркер монокулярного воспаления и преренальной ОПП [61]. На модели ОПП у животных экспрессия мРНК MCP-1 возросла при ренальной ОПП в гораздо большей степени, чем NGAL. При преренальной и постренальной ОПП экспрессия генов NGAL и MCP-1 была сопоставима [47]. Показано, что уремия

per se способна индуцировать NGAL в отсутствие ОПП, в отличие от MCP-1, что свидетельствует о более высокой специфичности последнего в прогнозировании острого повреждения почек [74]. Также MCP-1 показал себя как валидный предиктор трехмесячной летальности при ОПП [38]. В настоящее время литературных данных, необходимых для метаанализа моноцитарного хемотаксического пептида 1 как потенциального биомаркера ОПП, не найдено.

Протеин, связывающий жирные кислоты печеночного типа

Протеин, связывающий жирные кислоты печеночного типа (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP), экспрессируется в проксимальных канальцах почек и может обнаруживаться в моче здоровых в незначительных количествах [35]. В ряде исследований экскреция L-FABP в моче продемонстрировала себя как информативный маркер ОПП, с помощью которого можно мониторировать течение и оценивать прогноз заболеваний почек [34]. Кроме того, уровень мочевого L-FABP может служить клиническим подспорьем в ранней диагностике контраст-индуцированной нефропатии [49]. В недавнем исследовании был проведен метаанализ прогностической ценности данного маркера повреждения проксимальных канальцев в отношении развития ОПП [69]. Установлены высокие чувствительность и специфичность мочевого L-FABP в диагностике ОПП: AUC 0,75 (95% CI, 0,60–0,85) и 0,78 (95% CI, 0,61–0,88) соответственно. В отношении диализ-зависимой ОПП чувствительность мочевого L-FABP составила 0,69 (95% CI, 0,35–0,91). В раннем прогнозировании летальных исходов объясняющая способность L-FABP составила 0,93 (95% CI, 0,66–0,99), специфичность 0,79 (95% CI, 0,27–0,97). Таким образом, уровень мочевого L-FABP может являться валидным биомаркером ОПП с «хорошей» объясняющей способностью, как и NGAL. Любопытно, что L-FABP продемонстрировал лучшую прогностическую способность для летальных исходов, чем NGAL [13]. Другой тип FABP (кардиальный), как и NGAL, может являться ранним предиктором инфаркта миокарда, сопоставимым с тропонином I [1]. Пороговыми значениями L-FABP для диагностики ОПП были 24,5 мг/г креатинина, с 82% чувствительностью и 69% специфичностью [42]. Несмотря на высокий прогностический потенциал L-FABP, необходимы дальнейшие исследования для определения места данного биомаркера в ранней диагностике различных типов ОПП.

Заключение

ОПП представляет собой нередкое осложнение у госпитализированных больных, в последние годы значительно возросла частота его развития. Несмотря на значительное улучшение интенсивной медицины и развитие ЗПТ, исходы у критических больных с диализ-зависимым ОПП остаются крайне неудовлетворительными. В современной клинической практике в основе диагностики и классификации тяжести ОПП лежит отсроченное на 2–3 дня после начала почечного повреждения возрастание уровня креатинина сыворотки. Это объясняет позднее использование потенциально

эффективных методов лечения ОПП. Появление многочисленных специфических биомаркеров повреждения почечных канальцев дает возможность диагностировать ОПП на раннем этапе и облегчить дифференциальную диагностику различных форм ОПП и предсказать исход уже установленного ОПП.

Тем не менее энтузиазм по поводу пользы биомаркеров в настоящее время представляется недостаточно обоснованным [63]. Несомненно, мочевые биомаркеры повреждения нефрона могут использоваться для диагностической и прогностической стратификации ОПП в ОРИТ. Тем не менее сравнение характеристических кривых этих биомаркеров с результатами обычных клинических и/или биохимических показателей показывает, что ни один из этих биомаркеров не имеет явного преимущества за рамками традиционного подхода в принятии клинических решений у пациентов с ОПП. Исследование различных биомаркеров для прогнозирования ОПП у пациентов с сепсисом или с «ОПН на ХПН» является малоинформативным. Еще одну проблему демонстрирует неспособность биомаркеров улучшить стратификацию «неклассифицируемого» (структурного или функционального) ОПП, в которой дифференциальная диагностика прerenального и собственно почечного ОПП имеет наибольшую ценность. Требуются дальнейшие исследования, проясняющие пользу последовательных измерений конкретных биомаркеров или определение панели биомаркеров у пациентов в критическом состоянии с риском развития ОПП. Доказанная возможность использования биомаркеров ОПП может улучшить раннюю диагностику ее тяжелых форм и индивидуализировать лечение. В настоящее время место биомаркеров в процессе принятия решений остается неопределенным. Неселективное использование различных биомаркеров ОПП может отвлекать врача от адекватной клинической оценки, что, в свою очередь, может привести к ухудшению результатов лечения пациента и увеличению финансовых расходов. Для проверки связи между уровнями биомаркеров и клиническими исходами (потребность в диализе или летальный исход) необходимы обширные рандомизированные исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Зырянова А, Ярошно Н, Николаев К. Эффективность иммунохроматографического метода определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты при ранней дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010. № 4. С. 46–50.
2. Копылова Ю, Поз Я, Ухренков С. и др. Острое повреждение почек при трансплантации сердца: факторы риска и показания к заместительной почечной терапии // Нефрология и диализ. 2011. Т. 13. № 4. С. 419–425.
3. Томилина Н, Подкорытова О. Острая почечная недостаточность // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 1. С. 4–20.
4. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury // Kidney Int. 2007. Vol. 71. № 10. P. 1028–1035.
5. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles // Intensive Care Med. 2004. Vol. 30. P. 33–37.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum J. et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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. Vol. 8. P. 204–212.

7. Bernard A, Vyskocil A, Mahieu P. et al. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury // Clin. Chem. 1987. Vol. 33. P. 775–779.

8. Bonventre J. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. P. 3265–3268.

9. Borregaard N, Sebested M, Nielsen B. et al. Biosynthesis of granule proteins in normal human bone marrow cells. Gelatinase is a marker of terminal neutrophil differentiation // Blood. 1995. Vol. 85. P. 812–817.

10. Brar H, Olivier J, Lebrun C. et al. Predictors of mortality in a cohort of intensive care unit patients with acute renal failure receiving continuous renal replacement therapy // Am. J. Med. Sci. 2008. Vol. 335. P. 342–347.

11. Coca S, Yalavarth R, Concato J. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review // Kidney Int. 2008. Vol. 73. № 9. P. 1008–1016.

12. Chertow G, Goldstein-Fuchs D, Lazarus J. et al. Prealbumin, mortality, and cause-specific hospitalization in hemodialysis patients // Kidney Int. 2005. Vol. 68. № 6. P. 2794–2800.

13. Cho E, Yang H, Jo S. et al. The role of urinary liver-type Fatty Acid-binding protein in critically ill patients // J. Korean Med. Sci. 2013. Vol. 28. № 1. P. 100–105.

14. Chowdhury P, Choudhury R, Maisel A. The appropriate use of biomarkers in heart failure // Med. Clin. North. Am. 2012. Vol. 96. № 5. P. 901–913.

15. Cruz D, Gaiao S, Maisel A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review // Clin. Chem. Lab. Med. 2012. Vol. 50. № 9. P. 1533–1545.

16. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility // Am. J. Kidney. Dis. 2008. Vol. 52. P. 395–399.

17. Devarajan P. The future of pediatric acute kidney injury management-biomarkers // Semin. Nephrol. 2008. Vol. 28. № 5. P. 493–498.

18. Devarajan P, Parikh C, Barasch J. Case 31-2007: a man with abdominal pain and elevated creatinine // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 3. P. 312.

19. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F. et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium // Nat. Biotechnol. 2010. Vol. 28. P. 455–462.

20. Dharnidharka V, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 40. P. 221–226.

21. Endre Z, Pickering J, Walker R. et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function // Kidney Int. 2011. Vol. 79. № 10. P. 1119–1130.

22. Flower D, North A, Sansom C. The lipocalin protein family: structural and sequence overview // Biochim. Biophys. Acta. 2000. Vol. 1482. P. 9–24.

23. Gauer S, Sichter O, Obermuller N. et al. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 1081–1087.

24. Gassenmaier T, Buchner S, Birner C. et al. High-sensitive Troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction // Atherosclerosis. 2012. Vol. 222. № 1. P. 116–122.

25. Genc G, Avci B, Aygun C. et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Septic Preterm Babies: A Preliminary Study // Am. J. Perinatol. 2012. PMID: 23277385.

26. Goetz D, Holmes M, Borregaard N. et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition // Mol. Cell. 2002. Vol. 10. P. 1033–1043.

27. Goldstein S, Devarajan P. Pediatrics: Acute kidney injury leads to pediatric patient mortality // Nat. Rev. Nephrol. 2010. Vol. 6. № 7. P. 393–394.

28. Han W, Bailly V, Abichandani R. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury // Kidney Int. 2002. Vol. 62. P. 237–244.

29. 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. Vol. 54. P. 1012–1024.

30. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // Kidney Int. 2004. Vol. 66. P. 1115–1122.

31. *Homs E, Janino P, Biswas S et al.* Attenuation of glycerol-induced acute kidney injury by previous partial hepatectomy: role of hepatocyte growth factor/c-met axis in tubular protection // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2007. Vol. 107. № 3. P. 95–106.
32. *Huang Y, Don-Waucoboe A.* The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review // *Inflamm. Allergy. Drug Targets.* 2011. Vol. 10. № 4. P. 260–271.
33. *Ichimura T, Bonventre J, 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. Vol. 273. P. 4135–4142.
34. *Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A et al.* Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. № 4. P. 1243–1255.
35. *Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K et al.* Urinary fatty acid binding protein in renal disease // *Clin. Chim. Acta.* 2006. Vol. 374. № 1–2. P. 1–7.
36. *Koynert J, Vaidya V, Bennett M et al.* Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 12. P. 2154–2165.
37. *Koynert J, Garg A, Shlipak M et al.* Urinary Cystatin C and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery // *Am. J. Kidney Dis.* 2013. Vol. 61. № 5. P. 730–738.
38. *Kwon O, Ahn K, Zhang B et al.* Simultaneous monitoring of multiple urinary cytokines may predict renal and patient outcome in ischemic AKI // *Ren. Fail.* 2010. Vol. 32. № 6. P. 699–708.
39. *Lalor S, Dungan L, Sutton C et al.* Caspase-1-processed cytokines IL-1beta and IL-18 promote IL-17 production by gamma, delta and CD4 T cells that mediate autoimmunity // *J. Immunol.* 2011. Vol. 186. № 10. P. 5738–5748.
40. *Liangos O, Perianayagam M, Vaidya V et al.* Urinary N-acetyl-beta-(d)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 904–912.
41. *Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam M et al.* Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass // *Biomarkers.* 2009. Vol. 14. № 6. P. 423–431.
42. *Manabe K, Kamibata H, Motohiro M et al.* Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury // *Eur. J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 42. № 5. P. 557–563.
43. *Marchewka Z, Kuzniar J, Dlugosz A.* Enzymuria and beta2-microglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies // *Int. Urol. Nephrol.* 2001. Vol. 33. P. 673–676.
44. *Mebta R, Kellum J, Shab S et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* 2007. Vol. 11. P. 31.
45. *Mehnikov V, Ecdet T, Fantuzzi G et al.* Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. P. 1145–1152.
46. *Mori K, Nakao K.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. P. 967–970.
47. *Munshi R, Johnson A, Siew E et al.* MCP-1 gene activation marks acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. № 1. P. 165–175.
48. *Murray P, Devarajan P, Levey A et al.* A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 864–868.
49. *Nakamura T, Sugaya T, Node K et al.* Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. № 3. P. 439–444.
50. *Nguyen M, Devarajan P.* Biomarkers for the early detection of acute kidney injury // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol. 23 (12). P. 2151–2157.
51. *Nickolas T, Barasch J, Devarajan P.* Biomarkers in acute and chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. Vol. 17. № 2. P. 127–132.
52. *Palevsky P, Liu K, Brophy P et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Am. J. Kidney Dis.* 2013. Vol. 61. № 5. P. 649–672.
53. *Parikh C, Abraham E, Ancukiewicz M et al.* 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. Vol. 16. P. 3046–3052.
54. *Parikh C, Devarajan P.* New biomarkers of acute kidney injury // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36. P. 159–165.
55. *Parikh C, Jani A, Mehnikov V et al.* Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 43. P. 405–414.
56. *Park H, Hwang J, Kang A.* Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a surrogate marker for renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: 1 year prospective cohort study // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 93.
57. *Price R.* The role of NAG (N-acetyl-beta-d-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity // *Clin. Nephrol.* 1992. Vol. 38. P. 14–19.
58. *Ramesh G, Krauczeski C, Woo J et al.* Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 3. P. 395–401.
59. *Rajasundari A, Pays L, Meblen P et al.* Netrin-1 overexpression in kidney proximal tubular epithelium ameliorates cisplatin nephrotoxicity // *Lab. Invest.* 2011. Vol. 91. № 12. P. 1717–1726.
60. *Royakkers A, Korevaar J, van Suijlen J et al.* Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy // *Intensive Care Med.* 2011. Vol. 37. № 3. P. 493–501.
61. *Rice J, Spence J, Yetman D et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with monocyte infiltration in the post-ischemic kidney // *Ren. Fail.* 2002. Vol. 24. P. 703–723.
62. *Sargentini V, Mariani P, D' Alessandro M et al.* Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2012. Vol. 26. № 3. P. 485–493.
63. *Schiff H, Lang S.* Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? // *Mol. Diagn. Ther.* 2012. Vol. 16. № 4. P. 199–207.
64. *Schneider J, Kbemani R, Grushkin C et al.* Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38. № 3. P. 933–939.
65. *Seabra V, Perianayagam M, Tighiouart H et al.* Urinary alpha-GST and pi-GST for prediction of dialysis requirement or in-hospital death in established acute kidney injury // *Biomarkers.* 2011. Vol. 16. № 8. P. 709–717.
66. *Srota J, Walcher A, Faubel S et al.* Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation // *BMC Nephrol.* 2013. PMID:23327592.
67. *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. Vol. 61. № 3. P. 430–439.
68. *Ympa Y, Sakr Y, Reimhart K et al.* Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. № 8. P. 827–832.
69. *Uchino S, Kellum J, Bellomo R et al.* Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 813–818.
70. *Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A.* Biomarkers of kidney injury // *Biomarkers.* 2011. Vol. 16. P. 22–30.
71. *Valette X, Savary B, Nowoczyn M et al.* Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in critical illness // *Intensive Care Med.* 2013. Vol. 39. № 5. P. 857–865.
72. *Walsbe C, Odejayi F, Ng S et al.* Urinary glutathione S-transferase as an early marker for renal dysfunction in patients admitted to intensive care with sepsis // *Crit. Care. Resusc.* 2009. Vol. 11. № 3. P. 204–209.
73. *Westhuyzen J, Endre Z, Reece G et al.* Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 3. P. 543–551.
74. *Zager R, Johnson A, Lund S et al.* Uremia impacts renal inflammatory cytokine gene expression in the setting of experimental acute kidney injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009. Vol. 297. № 4. P. 961–970.
75. *Zang Z, Huang Y, Yang Y et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary interleukin-18 in early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients // *Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.* 2010. Vol. 49. № 5. P. 396–399.
76. *Zheng J, Xiao Y, Yao Y et al.* Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children // *Pediatr. Cardiol.* 2013. Vol. 34. № 4. P. 880–886.

Дата получения статьи: 26.02.13

Дата принятия к печати: 3.07.13