

СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

© Прокопьева Н.Э., Новикова В.П.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме. Острое повреждение почек (ОПП) является более широким понятием, чем острая почечная недостаточность, поскольку даже незначительные изменения почечной функции оказывают существенное влияние на результаты лечения. Возникновение ОПП увеличивает риск летального исхода, сроки госпитализации и стоимость лечения. В последние несколько лет все большее внимание привлекает возможность использования биомаркеров в диагностике острого повреждения почек. Это обусловлено рядом недостатков таких традиционных параметров, как концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови, измерение темпа диуреза, которые, с одной стороны, зависят от ряда экстраренальных факторов, с другой — их изменение происходит на поздних, необратимых этапах повреждения почечной ткани. Развитие амилоидоза почек также на ранних стадиях не имеет отчетливого клинического эквивалента и может быть выявлено только с помощью специальных биомаркеров. *Цель данного обзора литературы* — проанализировать возможности использования ряда маркеров в ранней диагностике различных вариантов почечного повреждения.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, биомаркер, интерлейкин-18, молекула повреждения почек (kim-1), цистатин с, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (ngal), белок-предшественник амилоида SAA

RECENT BIOMARKERS OF RENAL INJURE

© N. Prokopeva, V. Novikova

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

Abstract. Acute kidney injury is a broader concept than acute renal failure, as even minor changes in renal function have a significant effect on the results of treatment. The emergence of AKI increases the risk of mortality, length of stay and cost of treatment. In the past few years increasing attention attended to the possibility of using biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury because of disadvantages of the traditional parameters such as serum creatinine and urea, diuresis measurement, which on the one hand depends on a number of extrarenal factors, on the other — they change occurs in the later, irreversible stages of renal tissue damage. The development of kidney amyloidosis also in the early stages does not have a clear clinical equivalent and can be detected only with the help of special biomarkers. The purpose of this literature review — analyze the possibility of using a number of markers in the early diagnosis of different types of acute kidney injury.

Key words: acute renal damage, biomarker, interleukin-18, kim-1, cystatin c, lipocalin, amyloid precursor protein SAA

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) — это комплексное расстройство с клинической манифестацией, варьирующейся от невыраженной дисфункции до полной анурической почечной недостаточности. ОПП является глобальной проблемой в педиатрической нефрологии. В настоящее время ОПП характеризуется как клинический синдром, к развитию которого приводит целый ряд причин, таких как специфические заболевания почек (острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые поражения почек), неспецифические состояния (ишемия, токсическое повреждение), а также экстраренальные нарушения (преренальная

азотемия и острая постренальная обструктивная нефропатия) [1, 2, 3]. У одного больного могут одновременно наблюдаться несколько подобных состояний, и, что ещё более важно, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что даже незначительное, обратимое ОПП приводит к серьезным клиническим последствиям, в том числе, к повышению риска смерти [2]. Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой развития ОПП у детей, многообразием причин и особенностями его течения с риском летальности и исхода в хроническую болезнь почек уже в детском возрасте [1]. При хроническом повреждении почек актуальна ранняя диагностика амилоидоза по-

чек, не имеющего на начальных стадиях развития клинического эквивалента [4].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Причины ОПП подразделяются на три основные группы, которые являются основой патогенетической классификации данного состояния:

- 1) **преренальные** (связанные с гипоперфузией почек);
- 2) **ренальные** (связанные с прямым повреждением основных компартментов органа — внутривисцеральных сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция);
- 3) **обструктивные** (связанные с постренальной обструкцией тока мочи).

Механизмы развития ОПП и снижения КФ при повреждении разных компартментов почки — сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция могут в значительной степени пересекаться. Поэтому четкую границу между различными патогенетическими вариантами ОПП зачастую провести невозможно. Например, преренальное ОПП, приведшее к развитию ишемического тубулярного некроза (ИТН), переходит в ренальное ОПП [2].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Современная позиция такова, что независимо от этиологии и патогенеза ОПП, имеются общие ключевые звенья формирования повреждения почечной ткани. Ведущим в настоящее время считается развитие воспалительного процесса. Повреждающий фактор (ишемия, нефротоксичные агенты и т.д.) вызывает выработку медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов) эндотелиоцитами и клетками тубулярного эпителия. Лейкоциты, в том числе нейтрофилы, перемещаются в очаг поражения на ранних этапах процесса и, выделяя цитокины, усугубляют поражение почечной ткани. Нарушается структура цитоскелета клеток эпителия канальцев, которые подвергаются слиянию с последующим некрозом или апоптозом. Обструкция канальцев клетками, белковыми и клеточными цилиндрами, а также вазоконстрикция капилляров, как полагают, являются причиной снижения СКФ [5–8]. Биомаркер, по определению являющийся не обязательно участником, но обязательно свидетелем патологического процесса [9], должен отражать течение описанных патогенетических этапов развития ОПП [5, 10, 11].

В качестве традиционных клинических параметров в диагностике острого повреждения

почек на протяжении последних десятилетий используется определение уровней креатинина и мочевины сыворотки крови. Однако концентрация данных веществ зависит от ряда как почечных, так и внепочечных факторов. На значение креатинина влияют такие факторы, как возраст пациента, пол, раса, мышечная масса, физическая нагрузка, характер питания, инфекции, прием лекарственных препаратов [1, 2, 5]. Его концентрация может повышаться через длительное время, до 72 ч, после развития острого повреждения почек (ОПП, что объясняется тем, что повреждение на клеточном и молекулярном уровнях предшествует изменениям экскреторной функции почек [12–14]. При этом дисфункция менее 50% нефронов может вообще не отражаться на значениях креатининемии. Уровень мочевины сыворотки также подвержен влиянию многочисленных внепочечных причин [10]. Поэтому важность ранней диагностики острого почечного повреждения (ОПП) не вызывает никакого сомнения, поскольку открывает возможности для своевременного лечения [8, 15–17]. В настоящее время одним из важнейших направлений в совершенствовании интенсивной терапии пациентов в критическом состоянии является поиск ранних маркеров, тогда как своевременно начатая терапия сказывается на прогнозе пациентов с острым поражением почек. По современным данным, наиболее перспективны для ранней диагностики ОПП биомаркеры, связанные не с фильтрационной функцией, а с острым повреждением почечной паренхимы, клеточной пролиферацией, дифференцировкой, апоптозом, нарушениями иммунного ответа и продукции цитокинов и хемокинов [2, 10, 18–20].

Биомаркеры в идеале должны удовлетворять следующим требованиям [10, 19, 21]:

1. Обладать способностью к топической диагностике поврежденного компартмента нефрона (клубочек, проксимальный каналец, дистальный каналец, интерстиций, сосудистое поражение).
2. Нести информацию о характере (этиологии) и длительности повреждения почек (ОПП, ХБП, «ОПП на ХБП»).
3. Обладать высокой чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике патогенетических вариантов ОПП (преренальное, ренальное, постренальное).
4. Иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов ОПП: смертности, развития терминальной почечной недостаточности, потребности в заместительной почечной терапии и т.д.

5. Предоставлять возможность динамического контроля эффективности проводимой терапии.

К сожалению, «идеальный» для всех клинических ситуаций маркер ОПП подобрать невозможно, но аналитические свойства ряда веществ, уже использующихся в этом качестве или предварительно исследуемых, позволяют объективно судить о большинстве патофизиологических процессов в почках [11, 13, 17].

БЕЛКИ, ЭКСПРЕССИЯ КОТОРЫХ ПОВЫШАЕТСЯ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК

NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин/липокалин-2) — наиболее изученный биомаркер ОПП. Была доказана роль данного маркера как чувствительного предиктора развития ОПП после оперативного вмешательства с применением ИК. Использование NGAL в качестве маркера почечного повреждения впервые было предложено в 2003 году. При изучении профиля транскриптомики в экспериментальной модели ишемического ОПП у мышей было показано, что экспрессия мРНК гена липокалина-2 была наиболее ранней и высокой [4, 21]. Дальнейшие исследования в области протеомики выявили высокое содержание NGAL в почечной ткани, сыворотке крови и моче при ишемическом повреждении [22]. Первоначально предполагалось, что почка является единственным источником повышения концентрации молекулы в биологических жидкостях. Однако впоследствии экспериментальные и клинические исследования кинетики NGAL показали наличие двух пулов. Первый называется системным и определяет концентрацию NGAL в сыворотке крови. При повреждении почек повышается синтез этого вещества в тканях организма, что запускает природный механизм защиты почечной ткани, обусловленный цитопротективными свойствами NGAL. Повышение концентрации NGAL в сыворотке крови обусловлено как накоплением вследствие снижения фильтрационной функции почек, так и возросшей реабсорбцией данного белка в проксимальных канальцах, которая осуществляется по механизму мегалин-опосредованного эндоцитоза, обеспечивая рециркуляцию NGAL. Второй пул называется мочевым и обусловлен увеличением синтеза NGAL непосредственно в клетках тубулярного эпителия дистальных канальцев под действием повреждающего фактора [23–25]. Впоследствии была доказана способность NGAL экспрессироваться и в других клетках человека, в частности в ади-

поцитах, респираторном и клеточном эпителии, гепатоцитах, почечных канальцах, иммунных клетках [26, 27]. NGAL, как и другие вещества группы липокалинов, служит переносчиком различных лигандов, в том числе сидерофоров, которые продуцируются бактериями с целью транспортировки слаборастворимых гидроксильных комплексов, содержащих необходимые для нормального функционирования бактериальной клетки ионы железа. Данное свойство определяет бактериостатический эффект данной молекулы, поскольку, связывая сидерофоры микроорганизмов, NGAL ограничивает поступление в них железа, что ведет к уменьшению бактериального роста [28, 29]. Имеются данные о способности NGAL подавлять процессы апоптоза, стимулировать процессы пролиферации и эпителизации, что можно отнести к его цитопротективным свойствам [22, 30]. С другой стороны — экспрессия NGAL значительно повышается при некоторых вариантах онкологических заболеваний и является предиктором плохого прогноза [31, 32]. Данный эффект обусловлен его связыванием с матриксной металлопротеиназой MMP-9, что усиливает ферментную активность последней в отношении базальных мембран, экстрацеллюлярного матрикса и приводит к повышению ангиогенеза, инвазии опухоли и ее метастазированию. Таким образом, роль NGAL в биологии человека представляется достаточно противоречивой — наряду с благоприятным для организма протективным действием, данная молекула обладает и явно отрицательными свойствами. Значительное число исследований подтверждают оправданность определения уровня NGAL в сыворотке крови и моче при диагностике ОПП в гетерогенных группах пациентов, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии [33, 34]. По результатам метаанализа, проведенного в 2009 году, куда было включено 2538 пациентов из 19 исследований, выполненных в 8 странах, были сделаны выводы о возможности использования уровня NGAL в крови и моче в качестве ранней диагностики ОПП, были доказаны высокая чувствительность (95%) и специфичность (95%), а также возможность с его помощью предсказывать необходимость проведения заместительной почечной терапии и оценивать относительный риск смертности. Значения концентрации NGAL в крови, позволяющие предсказывать ОПП с достаточно высокой вероятностью, находятся в пределах 100–270 нг/мл, при этом пограничный уровень для взрослых составляет 170 нг/мл, а для детей — 100–135 нг/мл

[32]. Помимо перечисленных преимуществ применения NGAL в ранней диагностике ОПП, следует иметь в виду ряд ограничений по его использованию в практической работе, поскольку некоторые сопутствующие заболевания могут оказывать влияние на его концентрацию в крови. Доказано, что уровень сывроточного NGAL может повышаться при артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях [35]. Так же накоплено достаточное количество данных, позволяющих говорить о том, что экспрессия NGAL как в сыворотке крови, так и в моче может отражать не только острое, но и хроническое повреждение почечной ткани, что затрудняет диагностику «ОПП на ХБП» у таких пациентов. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции NGAL с мочой от уровня протеинурии [20, 25]. Данный факт может быть объяснен с нескольких позиций. Одним из объяснений является наличие общих молекулярных механизмов реабсорбции в проксимальных канальцах NGAL и альбумина, который обладает большим сродством к мегалин-кубулиновому рецептору эндцитоза.

KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1, молекула повреждения почек) — трансмембранный гликопротеин, молекулы которого не обнаруживаются в нормальных тканях почки, но экспрессируются на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения; при этом увеличение сывроточной концентрации KIM-1 опережает рост уровня мочевины и креатинина. Концентрация KIM-1 в моче увеличивается даже при небольшом повреждении почек (включая действие нефротоксичных веществ), что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. KIM-1 считается перспективным для ранней диагностики острой почечной недостаточности (ОПН). У пациентов с установленным ОПП рост уровня KIM-1 в моче позволяет предсказать развитие неблагоприятных клинических исходов, включая потребность в диализе и смертность. Кроме того, мочевиная концентрация KIM-1 увеличивается при ряде хронических заболеваний почек [17]. Определение мочевиной экскреции KIM-1 в качестве биомаркера ОПП было впервые предложено в 2002 году, когда в нефробиоптатах при остром тубулярном некрозе была обнаружена его повышенная экспрессия [9]. В ряде экспериментальных работ была продемонстрирована роль KIM-1 в качестве чувствительного и специфического маркера ОПП, индуцированного введением нефротоксичных агентов [10, 14]. В

клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП, выступая в роли чувствительного предиктора относительного риска летальности, необходимости проведения диализной терапии, в том числе у больных после кардиохирургических вмешательств [34, 35, 38]. Однако в настоящее время не удается установить пороговые значения мочевиной экскреции KIM-1, необходимые для ранней диагностики ОПП, так как большинство клинических исследований являются одноцентровыми и не столь многочисленными.

Интерлейкин-18 (IL-18). Интерлейкин-18 является провоспалительным цитокином и принимает участие в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Он продуцируется большим количеством клеток, в том числе макрофагами, остеобластами, клетками почечного и кишечного эпителия [26]. В экспериментальных исследованиях с использованием специфического ингибитора (антитела) данного цитокина была доказана его роль в патогенезе ишемического острого канальцевого некроза, ишемии кишечника, миокарда, головного мозга, артритов [39, 40]. Впоследствии была выявлена повышенная экскреция ИЛ-18 с мочой у мышей с ишемическим острым канальцевым некрозом, сочетающаяся с увеличением экспрессии цитокина в почечной ткани, что предопределило появление клинических исследований, направленных на выяснение возможной роли ИЛ-18 в ранней диагностике ОПП у человека. Было установлено, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств увеличение концентрации ИЛ-18 в крови может служить надежным признаком раннего развития ОПП [7, 20]. В ряде исследований, выполненных у пациентов в блоке интенсивной терапии, также было доказано значение ИЛ-18 в ранней диагностике ОПП [36, 37]. В литературе имеются данные о повышении мочевиной экскреции ИЛ-18 у пациентов с сепсисом [26].

Печеночный белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein) L-FABP является цитоплазматическим белком, который экспрессируется в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот. Он относится к семейству белков-переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте длинноцепочечных жирных кислот между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая

липофильные продукты, ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны [38]. В организме человека данная молекула синтезируется в основном в печени, но в небольших количествах обнаруживается в почках и тонкой кишке. В нормальных условиях L-FABP отсутствует в моче, так как фильтруясь в клубочках, затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [33], что позволяет диагностировать ОПП при их повреждении и было впервые продемонстрировано на модели ишемического канальцевого некроза у животных [39]. Данный маркер проявил себя в качестве чувствительного предиктора ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением АИК [37]. У пациентов с ОПП на фоне септического шока уровень L-FABP повышен и определяет относительный риск смертности [17, 30]. Исследование концентрации данного маркера в моче позволило говорить о нем как о приемлемом биомаркере ОПП у пациентов, поступающих в отделения реанимации [23].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ

Цистатин С — белок, входящий в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он синтезируется многими клетками организма, постоянно поступает в кровоток, свободно фильтруется в клубочках почек, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретируется в них [2]. Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность использования цистатина С в качестве маркера почечной экскреторной функции у пациентов. При обследовании 85 пациентов с высоким риском развития ОПП в соответствии с критериями RIFLE увеличение сывороточной концентрации цистатина С предшествовало повышению уровня креатинина на 1–2 дня [40]. Аналогичные данные были получены при обследовании 318 пациентов, проходящих лечение в отделениях интенсивной терапии с различными диагнозами [16]. При обследовании пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, цистатин С в сыворотке был чувствительным маркером ОПП и позволял оценивать относительный риск смертности и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии [41]. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении повреждения почек составляет 86%, специфичность — 82%. Определение плазменной/сывороточной концентрации цистатина С при остром некрозе канальцев позволяет лучше прогнозировать потребность в почеч-

ной заместительной терапии, чем сывороточная концентрация креатинина [42]. Концентрация цистатина С в плазме крови наряду с креатинином служит основой для расчетного определения СКФ, в частности по считающейся наиболее точной и современной формуле CKD-EPI 2009 [43]. Цистатин С в моче является предиктором потребности в диализе у пациентов, находящихся в отделениях реанимации с установленным диагнозом ОПП [41]. Однако доказано, что на его сывороточную концентрацию могут влиять курение, дисфункция щитовидной железы, высокий уровень С-реактивного белка, терапия глюкокортикоидами [23–25, 38]. При диагностике ОПП у пациентов с сепсисом предпочтительно определение цистатина С в моче, в том числе с целью прогнозирования смертности, поскольку сывороточная концентрация молекулы повышается вследствие системного воспаления, что может привести к ложноположительным результатам [20, 43]. В то же время, экскреция цистатина С с мочой, как и NGAL, зависит от выраженности протеинурии в связи с конкуренцией с альбумином за мегалин-кубулин-опосредованный эндоцитоз в проксимальных канальцах.

В настоящее время в педиатрической практике стоит вопрос не только ранней диагностики острого повреждения почек, а также своевременной диагностики хронической болезни почек. Одной из наиболее распространенных и актуальных тем в педиатрии остаются аутоиммунные заболевания, в том числе ювенильный ревматоидный артрит. Актуальность проблемы ювенильного ревматоидного артрита у детей обусловлена высокой частотой сочетания суставного и экстраартикулярного синдромов с прогрессирующим течением, резистентности к терапии [4, 45]. Характер поражения почек при ювенильном ревматоидном артрите у пациентов, как правило, укладывается в картину иммунокомплексного гломерулонефрита, а также при ревматоидном артрите описано развитие вторичного реактивного АА-амилоидоза с исходом в хроническую болезнь почек, обладающим крайне неблагоприятным прогнозом. Ранним маркером вторичного АА-амилоидоза считается белок предшественник амилоида SAA, концентрация которого в крови повышается задолго до обнаружения амилоида в биоптатах почек и кишечника у пациентов [4].

Белок-предшественник амилоида SAA — белок острой фазы, относящийся к α -глобулинам. Этот предшественник относится к белкам острой фазы, т.е. его концентрация в сыворотке резко увеличивается в ответ на повреждение ткани или воспаление. В норме белок SAA

присутствует в крови в концентрации, не превышающей 10–15 нг/мл [44]. В условиях хронического воспалительного процесса (ревматоидный артрит и другие системные воспалительные заболевания) происходит усиленный синтез SAA и его концентрация в крови может увеличиться в 100–1000 раз и длительное время поддерживаться на высоком уровне. При этом повышается интенсивность образования фибрилл АА-амилоида в тканях, что способствует развитию и прогрессированию амилоидоза [4]. В клинической картине ревматоидного амилоидоза почек прослежены несколько стадий: латентная стадия, проявляющаяся транзиторной протеинурией, протеинурическая стадия и стойкий нефротический синдром с прогрессированием в хроническую почечную недостаточность. Диагноз амилоидоза почек, предполагаемый по клиническим признакам, подтверждается морфологически при изучении материала, полученного при биопсии тканей. Наиболее достоверным методом является исследование биоптатов почки [4, 45]. По данным исследования, проведенного в 2016 году, в котором было обследовано 60 пациентов с ЮРА возрастом от 1 года 6 мес до 17 лет. На момент обследования у 23 детей констатирован неактивный ЮРА (активность 0 степени), у 37 больных — активный ЮРА (I–III степень активности). У 20 из 44 пациентов (45,5%) диагностирована системная форма ЮРА, у 24 больных (54,5 %) — суставная форма ЮРА. Из 44 больных с ЮРА у 26 (59,1 %) изменения в анализах мочи не выявлены, у 18 (40,9 %) диагностирована протеинурия. У пациентов с ЮРА в 93,3% установлено повышение концентрации SAA в сыворотке крови. Также была выявлена статистически достоверная связь уровня SAA в сыворотке крови и протеинурии у пациентов с ЮРА: концентрация SAA в крови больных с ЮРА, имеющих протеинурию, достоверно выше, чем у пациентов с ЮРА, не имеющих протеинурии [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль биомаркеров в принятии клинических решений является достаточно неопределенной, так как необходимо уточнение методологии исследований, более глубокое понимание физиологической и патофизиологической роли биомаркеров, определение их клинической чувствительности и специфичности при поражении различных частей нефрона при ОПП и в период восстановления, и, самое главное, целесообразность их использования при различных видах патологии почек [22]. Однако новые биомаркеры реально способны стать более

чувствительными средствами для обнаружения ОПП. Клиническое обследование больного может включать использование различных панелей биомаркеров, каждая из которых информирует о клубочковой и/или канальцевой дисфункции, либо интерстициальном повреждении почек. В некоторых случаях биомаркеры помогают обнаружить умеренную почечную дисфункцию, которая часто остается незамеченной [2, 3]. Но в настоящее время требуются доказательства, что изменение тактики лечения пациентов с ОПП, основанное на определении уровня биомаркеров, приводит к снижению смертности и быстрейшему восстановлению функций почек [30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера почечного повреждения у пациентов с хроническими гломерулопатиями. *Нефрология* 2013; 17 (1): 60–69.
2. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2016; 17 (6): 1503–1520.
3. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Степанова А.А., Блинов Г.А. Иммунофенотип лимфоцитов при вирус-ассоциированном гломерулонефрите у детей. В сборнике: Современная педиатрия. Санкт-Петербург — белые ночи — 2018. Материалы форума. 2018. С. 38–39.
4. Степанова А.А., Савенкова Н.Д., Новик Г.А., Дементьева Е.А., Гурина О.П. Концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. *Нефрология*. 2012. Т. 16. № 3. С. 48–53.
5. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrol Dialysis Transplant* 2009; 24 (11): 3349–3354.
6. Herget Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2014; 66 (3): 1115–1122.
7. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Степанова А.А., Блинов Г.А. Иммунофенотип лимфоцитов при вирус-ассоциированном гломерулонефрите у детей. В сборнике: Современная педиатрия. Санкт-Петербург — белые ночи — 2018. Материалы форума. 2018. С. 38–39.
8. Hilde R.H. de Geus, Michiel G. Betjes, and Jan Bakker. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* 2012 April. Vol. 5 (2). P. 102–108.
9. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT et al. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (3): 547–558.
10. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2008. Vol. 68. P. 89–94.

11. Hollmen M.E., Kyllonen L.E., Inkinen K.A., Lalla M.L., Salmela K.T. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79. P. 89–98.
12. Ernie Harpur, Daniela Ennulat, David Hoffman, et al. Biological Qualification of Biomarkers of Chemical-Induced Renal Toxicity in Two Strains of Male Rat // *Toxicol. Sci.* 2011. Vol. 122 (2). P. 235–252.
13. Weber J.A., van Zanten A.P. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991; 37 (5): 695–700.
14. Bolignano D, Coppolino G, Campo S et. al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2008; 23 (1): 414–416.
15. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther* 2007; 5 (B): 463–470.
16. Waikar SS, Bonventre JV. Can we rely on blood urea nitrogen as a biomarker to determine when to initiate dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (5): 903–904.
17. Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney Int* 2010; 7(9): 755–757.
18. Doi K., Noiri E., Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16 (6): 545–549.
19. Ek-Von Menter B.A., Zhang F., Hamilton J.A. Binding of 13-HODE and 15-HETE to phospholipid bilayers, albumin, and intracellular fatty acid binding proteins. implications for transmembrane and intracellular transport and for protection from lipid peroxidation. *J Biol Chem* 2014; 276(19): 15575–15580.
20. Ferguson M.A., Vaidya V.S., Waikar S.S. et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010; 77 (8): 708–714.
21. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid CH. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* 2009. — Vol. 150 (9). P. 604–12.
22. Nakamura T., Sugaya T., Koide H. Urinary liver type fatty acid binding protein in septic shock: effect of polymyxin B immobilized fiber hemoperfusion. *Shock*. 2009; 31 (5): 454–459.
23. 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): 610–621.
24. Nejat M., Hill J.V., Pickering J. et al. Albuminuria increases cystatin C excretion: implications for urinary biomarkers. *Nephrol. Dial. Transplant* 2011; 26 (5): 1553–1558.
25. Koyner J.L., Vaidya V.S., Bennett M.R. et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (12): 2154–2165.
26. 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): 465–472.
27. 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): 407–413.
28. Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H. et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective study. *Biomarkers.* 2010; 15 (4): 332–339.
29. Matsui K., Kamijo-Ikemori A., Hara M. et al. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15 (2): 220–225.
30. Mishra J., Ma Q., Prada A., et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (10): 2534–2543.
31. 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.* 2012; 10 (5): 1033–1043.
32. Nakamura T., Sugaya T., Koide H. Urinary liver type fatty acid binding protein in septic shock: effect of polymyxin B immobilized fiber hemoperfusion. *Shock*. 2009; 31 (5): 454–459.
33. Negishi K., Noiri E., Doi K. et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009; 174 (4): 1154–1159.
34. Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J., et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008; 148 (11): 810–819.
35. Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A. et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant induced renal injury. *Am J Physiol* 2004; 286 (3): 552–563.
36. Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J. et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011; 79 (10): 1119–1130.
37. Schmidt-Ott K.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury—where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (3): 762–764.
38. Uchino S., Doig G.S., Bellomo R. et al. Diuretics and mortality in acute renal failure // *Crit Care Med.* 2004. Vol. 32. P. 1669–1677.
39. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am* 2015; 89 (3): 457–473.
40. Supavekin S., Zhang W., Kucherlapati R. et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1714–1724.
41. Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T. et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 (8): 1497–150.
42. Zhang Z., Lu B., Sheng X. et. al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(4): 590–592.
43. Liangos O., Tighiouart H., Perianayagam M.C. et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14 (6): 423–431.
44. Kokkoris S., Pipili C., Grapsa E. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review. *Renal Failure* 2013; 35(4): 579–591.
45. Blank N., Lorenz H.M. Diagnostics and therapy of AA amyloidosis. *Pathologie* 2009; 30(3): 219–225.
46. Степанова А.А., Савенкова Н.Д., Новик Г.А., Гурина О.П., Деметьева Е.А. Результаты оценки взаимосвязей концентрации белка-предшественника амилоида SAA и цитокинов IL-1 β , IL-6 в крови у детей с ювенильным ревматоидным артритом, имеющих и не имеющих протеинурию. *Педиатр.* 2016. Т. 7. № 2. С. 223–224.