

РОЛЬ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ В ВЫЯВЛЕНИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

В.Х. Шарипова, Н.Ф. Бердиев, О.К. Лутфуллаев, А.Н. Михлиев

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

Острое повреждение почек – полиэтиологичный синдром, который представляет собой внезапное снижение функции почек в течение нескольких дней или недель, вызывающий накопление азотистых соединений в крови, со снижением или без снижения диуреза. Острое повреждение почек часто встречается у госпитализированных пациентов и связано с повышенной заболеваемостью, смертностью и финансовыми расходами. В настоящее время острое повреждение почек диагностируется после проявления симптомов; доступные диагностические тесты (наличие креатинина в крови, микроскопия мочи, объем мочи) имеют недостатки в идентификации субклинического острого повреждения почек. Отсутствие лечебных тактик приводит к тому, что лечение острого повреждения почек проводится с помощью поддерживающих терапевтических методов. Раннее обнаружение острого повреждения почек крайне важно для минимизации повреждений. В результате экспериментальных и клинических исследований были выявлены новые биомаркеры, способствующие более раннему диагностированию острого повреждения почек. С их помощью можно установить, что пациенты относятся к группе риска острого повреждения почек. В данном обзоре авторы описывают некоторые из наиболее перспективных новых биомаркеров ОПП (липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почки (KIM-1), интерлейкин-18 (IL18), тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7)).

Ключевые слова: острое повреждение почек, заместительная почечная терапия, хроническое заболевание почек, липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, интерлейкин-18, тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста.

THE ROLE OF NEW BIOMARKERS IN ACUTE KIDNEY INJURY DETECTING IN CRITICAL CONDITION PATIENTS

V.Kh. Sharipova, N.F. Berdiev, O.K. Lutfullaev, A.N. Mikhliev

Republican Research Center of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

Acute kidney injury is a polyetiologic syndrome that is a sudden decrease in kidney function over several days or weeks, causing the accumulation of nitrogenous compounds in the blood, with or without a decrease in urine output. Acute kidney injury is common in hospitalized patients and is associated with increased morbidity, mortality, and financial costs. Currently, acute kidney injury is diagnosed after the onset of symptoms; Available diagnostic tests (presence of creatinine in the blood, microscopy of urine, urine volume) have shortcomings in identifying subclinical acute kidney injury. The lack of therapeutic strategies leads to the fact that the treatment of acute kidney injury is carried out with the help of supportive therapies. Early acute kidney injury detection is essential to minimize damage. Experimental and clinical studies have identified a new biomarker that contribute to the earlier diagnosis of acute kidney injury. With their help, it can be determined that patients are at risk of acute kidney damage. In this review, the authors describe some of the most promising new AKI biomarkers (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule (KIM-1), interleukin-18 (IL18), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), protein -7, which binds insulin-like growth factor (IGFBP7)).

Keywords: acute kidney injury, renal replacement therapy, chronic kidney disease, lipocalin associated with neutrophil gelatinase, interleukin-18, tissue inhibitor of metallo-proteinase-2, protein-7, which binds insulin-like growth factor.

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol14_iss3/a10

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) является одной из самых актуальных и больших проблем для современной медицины. ОПП – относительно новое понятие в медицинской терминологии, заменившее такой известный термин, как острая почечная недостаточность (ОПН). Замена старого термина была обусловлена несколькими факторами, в том числе необходимостью стандартизировать критерий диагностики, профилактики, лечения, стратификации тяжести острого поражения почек. За последние 15 лет было опубликовано несколько исследований, направленных на унификацию понятия «ОПП». Первоначально, в 2004 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) был продемонстрирован первый консенсусный Risk Injury Failure Loss End-stage kidney disease (RIFLE) критерий определения ОПП [2]. 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). Первые три критерия («риск», «повреждение», «недостаточность») отражают степень тяжести, тогда как 2 последних («утрата», «конечная стадия забо-

левания почек») являются исходами ОПП. В отсутствие консенсуса по данному вопросу через 3 года появилась классификация Acute Kidney Injury Network (AKIN) [26]. Классификация AKIN включает 3 степени тяжести, соответствующие первым трем критериям RIFLE, последние два исхода были из нее исключены. Дальнейшее развитие концепции ОПП было связано с деятельностью международной группы экспертов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), которая разработала классификацию с объединением критериев RIFLE и AKIN для обеспечения простых и интегрированных критериев, которые могут применяться в клинической практике и исследованиях [17].

ОПП определяется увеличением креатинина минимум на 0,3 мг/дл в течение 48 часов, либо увеличением креатинина более чем в 1,5 раза от исходного уровня или снижением объема мочи 0,5 мл/кг/час в течение 6 ч. по критериям KDIGO [16]. Вся классификация показана в таблице 1 [45].

У госпитализированных пациентов существует широкий спектр этиологии ОПП, в том числе сниженная почечная перфузия, сепсис, гломерулонефрит, нефротоксическое действие лекарственных препаратов, обструкция мочевого пузыря и другие.

Таблица 1. Классификация ОПП по классам RIFLE, AKIN, KDIGO

Стадия RIFLE	RIFLE	AKIN	KDIGO	ДИУРЕЗ
Risk (Риск)	Увеличение SCr в 1,5 раза или снижение СКФ более чем на 25%	1,5-2,0 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$<0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов
Injury (Повреждение)	Увеличение SCr в 2 раза или снижение СКФ более чем на 50%	в 2,0-3,0 раза выше исходного	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$<0,5$ мл/кг/час за ≥ 12 часов
Failure (Недостаточность)	Увеличение SCr в 3 раза или снижение СКФ более чем на 75%	в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 250,6$ мкмоль/л)	в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или снижение СКФ более чем на 35%.	$<0,3$ мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов
Loss (Потеря почечной функции)	Персистирующая ОПН** = полная потеря функции почек > 4 недель			
Endstage (Терминальная почечная недостаточность)	Терминальная стадия болезни почек (>3 мес)			

По данным зарубежных авторов, частота острых повреждений почек в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) встречается у 35-86% пациентов, особенно у больных с септическим и травматическим шоком [30]. Проблема ОПП особенно актуальна в связи с высокой летальностью, которая по данным некоторых авторов может достигать 40-50% [32]. Кроме того, заместительная почечная терапия (ЗПТ) требуется у 9-13% реанимационных пациентов с ОПП. Смертность среди пациентов, требующих ЗПТ, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, составляет примерно от 50% до 70% [37].

Раннее определение ОПП имеет решающее значение для своевременного принятия мер профилактики, которые могут потенциально влиять на прогноз заболевания. Выявление ОПП с помощью консенсусных критериев значительно улучшило своевременное диагностирование заболевания, уменьшило количество негативных краткосрочных и долгосрочных осложнений [18]. Обычные маркеры ОПП (мочевина, креатинин) являются низкочувствительными и неспецифичными для раннего и точного диагностирования ОПП [40]. Хотя в настоящее время диагноз ОПП основан на изменениях в сыворотке креатинина и объеме мочи, другие тесты, в том числе азот мочевины крови, фракционное выделение натрия и микроскопия мочи, могут быть использованы в качестве руководства для врачей в определении степени и глубинной причины ОПП. Использование креатинина в качестве маркера ОПП имеет многочисленные ограничения, в том числе низкую корреляцию со скоростью клубочковой фильтрации и его уровень может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих неренальных факторов (возраст, мышечная масса, пол, статус обезвоживания и др.) [38]. Доказано, что повышение концентрации креатинина происходит лишь через 24-48 ч после развития ОПП. Факт, что почки имеют значительный функциональный резерв, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не теряется 50% нефронов [19].

Вторым важнейшим критерием диагностики и стратификации тяжести ОПП является диурез. Контроль объема мочи является наиболее легким способом для диагностики ОПП. Величина объема мочи является интегральной, но мало-специфичной характеристикой функционального состояния почек, поскольку зависит от цело-

го ряда экстраренальных и ренальных факторов [1]. Если у взрослых диурез снижается ниже необходимого минимума, у пациента развивается олигурия (за сутки менее 5 мл/кг). Олигурия является несомненным признаком тяжелого повреждения почек. С другой стороны, олигурия может быть связана с некоторыми клиническими состояниями (длительное голодание, гиповолемия, хирургическое вмешательство и тяжелая травма) [10].

Показатели сывороточного креатинина и объема мочи могут указывать на функциональные нарушения почек, но в то же время данные критерии не могут идентифицировать своевременные и точные выявления раннего повреждения почек. Такие критерии в настоящее время являются недостаточными для определения широкого спектра механизмов ОПП и состояния пациентов.

Поздняя диагностика ОПП у критических больных связана с повышением заболеваемости и смертности, длительным нахождением в стационаре и повышением стоимости лечения. Для улучшения результатов лечения пациентов с ОПП необходимо определить биомаркеры в реальном времени, способствующие ранней диагностике и ускорению принятия эффективных профилактических и терапевтических мер. В настоящее время существуют перспективные биомаркеры, которые отражают функции почек и позволили бы в самые ранние сроки диагностировать патологию, уровень повреждения, и своевременно применить лечебные и реабилитационные мероприятия по предупреждению развития хронической болезни почек.

Требования к биомаркерам

К биомаркерам, предложенным к использованию в клинической практике для выявления ОПП, предъявляется ряд требований:

(а) определяемые в легко доступных образцах биоматериала (кровь, моча), получаемых с помощью неинвазивных или малоинвазивных процедур;

(б) быстро анализируемые с использованием стандартизованных аналитических платформ;

(в) чувствительные и специфичные — для раннего выявления ОПП;

(г) значимые для прогнозирования клинических исходов — длительность и тяжесть ОПП, потребность в диализе, продолжительность пребывания в стационаре [5].

Биомаркеры ОПП можно разделить на 5 категорий (табл. 2) [23].

Таблица 2. Классификация биомаркеров острого повреждения почек

Категория биомаркеров	
Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки,
Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, альфа1-микроглобулин, бета2-микроглобулин
Биомаркеры структурного и клеточного повреждения: - Подоцитов - Тубулоинтерстиция	подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФ3
Внутриклеточные энзимы	NAG, α-GST, p-GST, ГГТП, ЩФ
Воспалительные медиаторы	IL-18

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов) или липокалин-2 — белок с молекулярной массой 25 кДа, образующийся во всех клетках организма; его синтез возрастает при попадании клеток в «стрессовые» условия [9]. Плазменный NGAL (pNGAL) свободно фильтруется гломерулами, большая его часть эффективно реабсорбируется в проксимальных канальцах. В моче NGAL (uNGAL) появляется только при повреждении проксимальных канальцев за счет роста синтеза NGAL в дистальных отделах нефрона [34]. Липокалин-2 является маркером острого повреждения почек. Если синтез NGAL повышен в организме, соответственно его уровни в моче и плазме увеличиваются. У пациентов с ОПП при исследовании биоптатов NGAL аккумулируется в 50% случаев в кортикальной части петли Генле [11]. Снижение гломерулярной фильтрации в результате ОПП приводит к аккумуляции NGAL в системной циркуляции. uNGAL экспрессируется пропорционально степени ОПП [7].

При нормальном уровне креатинина роста концентрации NGAL способен указывать на субклиническое ОПП и быть индикатором повышенного риска неблагоприятного исхода [31]. У около 20% больных с ранним повышением концентрации NGAL вообще не отмечается роста уровня креатинина. Важно отметить, что в этой подгруппе «NGAL-позитивных креатинин-негативных» пациентов существенно увеличен риск неблагоприятных клинических исходов, включая смертность от всех причин, потребность в диализе, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и длительность госпитализации в целом [21].

В ходе исследований было выявлено, что липокалин-2 может использоваться в качестве раннего биомаркера ОПП в отделении интенсивной терапии. По результатам Receiving Operating Characteristic (ROC) — анализа липокалин-2, дан-

ные параметры обладали хорошей диагностической ценностью Area Under the Receiving (AUC) в пределах (0,76-0,74) при определении ОПП [6]. Чувствительность и специфичность NGAL составила 85% и 97% для прогнозирования развития ОПП соответственно.

Способность pNGAL к прогнозированию ОПП у взрослых пациентов в отделении интенсивной терапии была подтверждена в ходе различных исследований. Чувствительность и специфичность pNGAL для прогнозирования ОПП составила 82% и 97% соответственно, (ROC-0.92) [35]. Все пациенты, которым требовалась ЗПТ, имели показатель pNGAL более 303 нмоль/л.

uNGAL является хорошим предиктором в отделении хирургической реанимации с (ROC-0.86) и uNGAL экспрессируется пропорционально степени тяжести ОПП [36]. Уменьшение циркулирующего объема крови или диуретики не влияют на уровень uNGAL, отражая специфичность данного маркера для тубулярной недостаточности. В связи с этим предполагают, что по уровню uNGAL можно различать ОПП, преренальную азотемию и ХПН [33].

Таким образом, за последние 10 лет многочисленные клинические исследования показывают, что уровень NGAL в моче или крови может быть более чувствительным, специфическим и полезным биомаркером для предотвращения или уменьшения тяжести почечной функции.

Интерлейкин (IL-18) провоспалительный цитокин, который играет роль как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа [28]. Он вырабатывается в моче эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов. Уровень ИЛ-18 в моче значительно повышается у пациентов с установленным ОПП, в отличие от инфекции мочевыводящих путей, хронических заболеваний почек, нефротического синдрома или преренальной азотемии [25].

Bellomo R. с соавт. показали, что при возникновении ОПП, концентрация IL-18 повышается на 1-2 суток раньше, чем изменяются другие параметры [2]. Кроме диагностической функции, IL-18 может иметь прогностическое значение в отношении продолжительности ОПП и сроков восстановления почечной функции [27].

IL-18 в моче (uIL-18) имеет чувствительность и специфичность >90% для диагностики ОПП [42]. Повышение концентрации IL-18 в моче не только является маркером острого повреждения почек, но и предиктором летальности у больных в критическом состоянии. В проспективном исследовании, которое проводилось у 451 больного в отделении интенсивной терапии, оценивали способность uIL-18 для прогнозирования ОПП, смертности и необходимости проведения ЗПТ [3]. Авторы исследования пришли к выводу, что IL-18 не дает надежного прогноза развития ОПП, но предсказывает неблагоприятные клинические результаты у критических взрослых больных.

КИМ-1 (молекула повреждения почек) – трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек [8]. Белок КИМ-1 не обнаруживается в нормальной ткани почек или в моче, но экспрессируется в проксимальных канальцах после ишемического повреждения или токсического действия внешних агентов. Установлено, что КИМ-1, образующийся при повреждении почек, способствует резкой активизации фагоцитоза омертвевших клеток и значительно ускоряет процесс восстановления почечной ткани [39]. А высокие концентрации КИМ-1 в моче предполагают неблагоприятный исход при ОПП. Увеличение выделения КИМ-1 с мочой наиболее специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов [44], хотя КИМ-1, по данным некоторых исследований, обладает высокой специфичностью и чувствительностью в выявлении нефротоксического действия внешних агентов на проксимальные канальцы почек [4]. В исследовании под руководством W.K.Nap (2002) при обследовании биоптатов почек 66 пациентов с подтвержденным ОПП было выявлено, что уровень КИМ-1 был значительно выше у больных с ишемическим ОПП по сравнению с уровнем данного биомаркера в биоптатах пациентов с другими формами ОПП или при хронической болезни почек ($p < 0.01$) [12].

КИМ-1 обнаружил 1 стадию или 2 стадию ОПП в течение 12 часов в группе пациентов, по-

ступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с нормальной функцией почек [14]. Проведенный мета-анализ оценил эффективность мочевого КИМ-1 для диагностики ОПП. Чувствительность анализа составила 74% (95% доверительный интервал (ДИ), 61%–84%), а специфичность – 86% (95% ДИ, 74%–93%), при этом AUC-ROC составлял 0,86 (95% ДИ, 0,83–0,89) [43].

TIMP-2 – (тканевый ингибитор металлопротеиназы-2) и IGFBP-7 – (белок – 7, связывающий инсулиновый фактор роста). TIMP-2 имеет молекулярную массу около 24 кДа, а IGFBP7 – 29 кДа. Оба этих вещества экспрессируются и секретируются почечными канальцами и участвуют в аресте клеточного цикла G1 на ранних стадиях клеточного повреждения или стресса, связанного с различными воздействиями (сепсис, ишемия, окислительный стресс и токсины) [41]. В дополнение к состоянию покоя (G0) цикл ячейки включает в себя четыре жестко контролируемых фазы: G1, S (синтез ДНК), G2 и M (митоз). Каждая фаза клеточного цикла имеет свою функцию для соответствующей клеточной пролиферации. До клинического применения TIMP-2 и IGFBP7 было проведено несколько клинических исследований по изучению и подтверждению способности TIMP-2 и IGFBP7 к предиагностической ОПП.

Сапфировое исследование проводилось с участием многоцентровой, интернациональной, гетерогенной выборки критических больных при поступлении без доказательств ОПП, которая состояла из двух фаз: фазы открытия и фазы валидации [15]. Основной целью было изучение определения средней тяжести ОПП (KDIGO стадия 2-3) в течение 12 часов после взятия анализов. В рамках изучения фазы открытия была проведена идентификация новых потенциальных биомаркеров для ОПП. На этой фазе было зарегистрировано 522 взрослых пациента отделения интенсивной терапии и проведено тестирование 340 биомаркеров в моче и крови (включая NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP). TIMP-2 и IGFBP7 показали наилучшие результаты, с AUC 0.80. В дальнейшем результат был подтвержден в исследовании фазы валидации, в которую включили гетерогенную выборку из 728 критических больных. Полученные результаты доказали, что комбинированные биомаркеры мочи TIMP-2, IGFBP7 являются универсальными биомаркерами и значительно улучшают раннюю диагностику ОПП.

Исследование “Opal” было проведено у 154 взрослых пациентов с критическим состоянием. Целью исследования явилось подтверждение точности и клинической полезности двух различных значений биомаркеров TIMP-2 и IGFBP7 [13].

В данном исследовании авторы определили эффективность TIMP-2, IGFBP7 для диагностики ОПП – чувствительность анализа составила 89% (95% доверительный интервал (ДИ), 49%–82%), а специфичность – 97% (94% ДИ, 71%–90%).

Комбинирование биомаркеров для прогнозирования

Более популярным подходом является использование сочетания различных биомаркеров для наиболее точного прогнозирования ОПП. Панели биомаркеров были разработаны для дифференциации, диагностики, и прогнозирования прогрессирования ОПП, а также оценки его тяжести и прогнозирования смертности [22]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании среди 1219 взрослых и 311 детей, перенёсших кардиохирургические операции, панель биомаркеров (KIM-1, IL18 и NGAL, полученных в определенные моменты времени после операции) значительно улучшила дифференцировку ОПП по сравнению с индивидуальными биомаркерами [29]. Аналогичным образом комбинация TIMP2 и IGFBP7 показала лучшие результаты, чем любая другая комбинация при прогнозировании ОПП у критических больных [20].

Клиническое применение биомаркеров ОПП

Несмотря на прогресс в определении биомаркеров ОПП, их использование не получает широкого применения в клинической практике. Исследователи ADQI предложили включить новые биомаркеры для выявления ОПП [24]. Они утверждали, что использование биомаркеров для определения степени и места повреждения может привести к более целенаправленному и индивидуализированному подходу в лечении каждого пациента с ОПП по сравнению с существующими определениями ОПП [26].

Если после диагностики у пациентов имеются высокие риски развития ОПП, биомаркеры могут быть использованы для эффективного назначения средств на профилактику развития или прогрессирования ОПП (рис. 1) [2].

Заключение

Новые подходы к стратификации ОПП позволяют не только констатировать факт его развития, но и вырабатывать стратегию ведения таких пациентов в реанимационном периоде. В течение последнего десятилетия различные биомаркеры ОПП изучались и оценивались как перспективные для раннего диагностирования ОПП, в том числе NGAL мочи, KIM-1, IL-18, а также комбинация TIMP-2 и IGFBP7. Тем не менее, у каждого из этих биомаркеров есть свои преимущества и недостатки. Хотя ни один новый биомаркер не получил универсального утверждения для рутинного использования в клинической практике, некоторые из биомаркеров доступны для клинического использования на местном уровне (например, NGAL в Европе, TIMP-2 и IGFBP7 в США). При проводимых клинических испытаниях было подтверждено, что сочетание биомаркеров ОПП имеет хорошую прогностическую и дифференциальную диагностическую способность, особенно в комбинации TIMP2 и IGFBP7. Соответственно, использование различных панелей биомаркеров информирует о клубочковой или канальцевой дисфункции, либо об интерстициальном повреждении почек. В некоторых случаях биомаркеры помогают обнаружить легкую почечную дисфункцию, которая в настоящее время часто остается незамеченной. В нашей клинике проводятся исследования в



Рис. 2. Включение биомаркеров ОПП в клиническую практику

направлении выявления раннего почечного повреждения у пациентов с септическим и травматическим шоком с применением биомаркеров повреждения почек. Исследования находятся в стадии анализа и будут представлены в последующих наших публикациях.

Литература

1. Allen J.C., Gardner D.S., Skinner H. Definition of hourly urine output influences reported incidence and staging of acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2020;21:19.
2. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. 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;8:204–212.
3. Chirag R.P., Edward A., Marek A., Charles L.E. 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):3046–3052.
4. Daniela M.T., Evelina M., Smaranda R., Claudia F.C. The Predictive Role of the Biomarker Kidney Molecule-1 (KIM-1) in Acute Kidney Injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5238.
5. Edelstein C. Biomarkers of kidney disease. Boston (MA): Elsevier. 2016.
6. Eugenia S., Eva V., Schrezenmeier A.E., Evelyn R.S. Urinary NGAL-Positive Acute Kidney Injury and Poor Long-term Outcomes in Hospitalized Patients. *Kidney Int Rep.* 2016;09:1(3):114–124.
7. Eugenia S., Lajos M., Neal P., Jonathan B., Duska D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol.* 2013;04;207(4):663–672.
8. Farahnak A., Fatemeh G.S. Urine KIM-1 as a Potential Biomarker of Acute Renal Injury After Circulatory Collapse in Children. *Pediatr Emerg Care.* 2019;35(2):104–107.
9. Flower D.R., North A.C., Sansom C.E. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482:9–24.
10. Georg F., Lehner L.G., Forni M.J. Oliguria and Biomarkers of Acute Kidney Injury: *Nephron.* 2016;134:183–190.
11. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A., Bellomo R., Cruz D.N., Wagener G. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1752–1761.
12. Han W.K., Waikar S.S., Johnson A., Betensky R.A., Dent C.L., Devarajan P., Bonventre J.V. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73(7):863–869.
13. Hoste E.A., McCullough P.A., Kashani K., Chawla L.S., Joannidis M., Shaw A.D. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplantation.* 2014;29:2054–2061.
14. Jiayu S., Jing Yu., Gabriella W.P., Weidong C., Yimei W. Understanding kidney injury molecule 1: a novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res.* 2019;11(3):1219–1229.
15. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T., Artigas A., Bagshaw S.M., Bell M. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:R25.
16. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:179–184.
17. Khwaja A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:179–184.
18. Konstantinos M., Loukia S. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):85–98.
19. Levey A.S., Greene T., Kusek J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155.
20. Liu S., Che M., Xue S., Xie B., Zhu M., Lu R. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients. *Biomarkers.* 2013;18:95–101.
21. Lumlertgul N., Amprai M., Tachaboon S. Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin for Prediction of Persistent AKI and Major Adverse Kidney Events. *Sci Rep.* 2020;10,8718(2020).
22. Mahrukh S., Rizvi B., Kianoush B., Kashani F. Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury. *jalm.* 2017;023325.
23. Makris K., Spanou L. Acute kidney injury: diagnostic approaches and controversies. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:153–175.
24. Mc Cullough P.A., Bouchard J., Waikar S.S., Siew E.D., Endre Z.H., Goldstein S.L. Implementation of novel biomarkers in the diag-

- nosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:5–12.
25. Mc Cullough P.A., Mullaney S., Ostermann M. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17:25.
 26. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:31.
 27. Nisula S., Yang R., M.Poukkanen M., Vaara S.T., Kaukonen K.M. Predictive value of urine interleukin-18 in the evolution and outcome of acute kidney injury in critically ill adult patients. *BJA.* Volume 114, Issue 3, 2015;460–468.
 28. 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 ICU. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3046–3052.
 29. Parikh C.R., Thiessen-Philbrook H., Garg A.X., Kadiyala D., Shlipak M.G., Koyner J.L. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1079–1088.
 30. Sadudee P., Carlos L., Manrique C., Hernando G., John A.K. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083–1099.
 31. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K.M. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *ActaPhysiol (Oxf).* 2017;03; 219(3): 554–572.
 32. Seyed M.H., Hamidreza J., Behrooz F.B., Farin R.F. Outcome of Acute Kidney Injury in Critical Care Unit, Based on AKI Network. *Tanafos.* 2016;15(2):89–95.
 33. Shabnum K., Lena J., Imran S., Madiha H., Farooq G. The utility of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. *Biomark Res.* 2019;7:4.
 34. Takashige K., Kiyoshi M., Masashi M., Masato K., Hideki Y. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009;02;75(3):285–294.
 35. Thomas L.N., Mr Matthew M.S., O'Rourke J., Jun Ya., Meghan E.M. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Ann Int Med.* 2008;3:148(11):810–819.
 36. Törnblom S., Nisula S., Petäjä L. Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility-data from the observational FINNAKI study. *Ann Int Care.* 2020;10:51.
 37. Truche A.S., Ragey S.P., Souweine B. ICU survival and need of renal replacement therapy with respect to AKI duration in critically ill patients. *Ann Int Care.* 2018;8:127.
 38. Uchino S., Serum creatinine *Curr. Opin. Crit. Care.* 2010;16:562–567.
 39. Venkata S.S., Sushrut S.W., Daniel J.A., Adam S. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2177–2186.
 40. Vishal S.V., Michael A.F., Joseph V.B. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463–493.
 41. Won Yo.Ch., Sung Y.L., Ji H.Y., Se W.O., Myung G.K., Sang-Kyung J. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 as biomarkers of patients with established acute kidney injury. *Korean J Intern Med.* 2020;35(3):662–671.
 42. Xin L., Jing Y., Yingting Z., Yan Z. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015;28:7–16.
 43. Yingli J., Xiaona Sh., Bo S., Chunsheng M., Zhengqiang Li. Urinary kidney injury molecule-1 as an early diagnostic biomarker of obstructive acute kidney injury and development of a rapid detection method. *Molecular Medicine Reports.* 2017;5;1229–1235.
 44. Yun H., YuanT., Sergei Edward R. Baseline urinary KIM-1 concentration in detecting acute kidney injury should be interpreted with patient pre-existing nephropathy. *Practical Laboratory Medicine.* 2019;15:00118.
 45. Zhou J., Liu Y., Tang Y., Liu F., Zhang L., Zeng X., Feng Y., Tao Y., Yang L., Fu P. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:125–132.

КРИТИК ҲОЛАТДАГИ БЕМОРЛАР БУЙРАКЛАРИНИНГ ЎТКИР ШИКАСТЛАНИШИНИ АНИҚЛАШДА ЯНГИ БИОМАРКЕРЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

В.Х. Шарипова, Н.Ф. Бердиев, О.К. Лутфуллаев, А.Н. Михлиев

Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази

Буйракларнинг ўткир шикастланиши полиэтиологик синдром бўлиб, бир неча кун ёки ҳафталаар ичида буйраклар функциясининг кескин сусайиб кетиши ва бунинг оқибатида қондаги азотли бирикмаларнинг тўпланиши, сийдик миқдорининг камайиши ёки камаймаслиги билан намоён бўлади. Буйракларнинг ўткир шикастланиши шифохонага ётқизилган критик ҳолатдаги беморларда тез-тез учраб туради ва асоратлар, ўлим ва сарф-харажатлар кўрсаткичларининг баландлиги билан ажралиб туради. Ҳозирги даврда буйракларнинг ўткир шикастланиши унинг симптомлари намоён бўлгандан сўнггина аниқланади; амалда қўлланиладиган диагностик тестлар (қондаги креатинин миқдори ошиши, сийдикнинг микроскопияси, сийдик миқдори) эса касалликнинг субклиник турларини эрта аниқлашда бир қатор камчиликларга эга. Ушбу ҳолатда аниқ бир даволаш ёндашувларининг мавжуд эмаслиги буйракларнинг ўткир шикастланишлари бўлган беморларга ёрдам беришда шифокорлар симптоматик даво билан чегараланмоқдалар. Буйракларнинг ўткир шикастланишини иложи борица эрта аниқлаш аъзонинг зарарланишини минималлаштиришда жуда катта аҳамиятга эга. Тажрибавий ва клиник тадқиқотлар асосида буйракларнинг ўткир шикастланишини эртароқ аниқлашга ёрдам берадиган бир қатор янги биомаркерлар ажратилди. Уларнинг қўмағида у ёки бу бемор буйраклари ўткир шикастланиши хавфи бўлган гуруҳга киришини аниқлаш мумкин. Ушбу шарҳда муаллифлар буйракларнинг ўткир шикастланишига тааллуқли бўлган энг истиқболли янги биомаркерларнинг айримлари (нейтрофиллар желатиназаси билан ассоциацияланган липокалин (NGAL), буйрак шикастланиши молекуласи (KIM-1), интерлейкин-18 (IL18), металлопротеиназа-2нинг тўқима ингибитори (TIMP-2), инсулинсифат ўсиш омилини боғловчи 7-оқсил (IGFBP7))ни баён қилганлар.

Калит сўзлар: буйракларнинг ўткир шикастланиши, ўрнини босувчи буйрак терапияси, буйракнинг сурункали касаллиги, нейтрофиллар желатиназаси билан ассоциацияланган липокалин (NGAL), буйрак шикастланиши молекуласи (KIM-1), интерлейкин-18 (IL18), металлопротеиназа-2нинг тўқима ингибитори (TIMP-2), инсулинсифат ўсиш омилини боғловчи 7-оқсил (IGFBP7).

Информация об авторах:

Шарипова Висолатхон Хамзаевна – доктор медицинских наук, руководитель отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Бердиев Нодирбек Файзиевич – базовый докторант (PhD) отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. E-mail: nodiranesth@gmail.com.

Лутфуллаев Одилхон Камолхонович – базовый докторант (PhD) отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Михлиев Акбар Нуриддинович – врач-ординатор отдела анестезиологии и реаниматологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Поступила в редакцию: 19.01.2021

Information about the authors:

Sharipova Visolat Hamzaevna – Doctor of Science (DSc), Head of Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit. Republican Research Center of Emergency Medicine.

Berdiev Nodirbek Fayziyevich – Student of PhD. Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit. Republican Research Center of Emergency Medicine. E-mail: nodiranesth@gmail.com.

Lutfillaev Odilxon – Student of PhD. Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit. Republican Research Center of Emergency Medicine.

Mihliev Akbar Nuriddinovich – Medical resident. Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit. Republican Research Center of Emergency Medicine.

Received: 19.01.2021