

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

(НОВЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ). ЧАСТЬ 2

Якубцевич Р. Э. (jackruslan@tut.by), Спас В. В. (vladimir.spas.@gmail.com),

Протасевич П. П. (dr.pratasevich.@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Цель проведенного обзора литературы – обобщить результаты современных исследований, посвященных вопросам диагностики, оценки тяжести и прогноза при остром почечном повреждении. Проанализированы 84 русскоязычных и англоязычных источника. Внимание уделено новой классификации и терминологии при остром почечном повреждении. Подробно рассмотрены все существующие маркеры. Указано на целесообразность клинического определения NGAL как наиболее «идеального» маркера оценки риска и прогноза острого почечного повреждения.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, острое почечное повреждение, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, гломерулярное поражение, интерлейкин-18, остеопонтин, молекула повреждения почек (KIM-1), цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)

Важность ранней диагностики острого почечного повреждения (ОПП) не вызывает никакого сомнения, поскольку открывает возможности для своевременного лечения [43]. В настоящее время одним из важнейших направлений в совершенствовании интенсивной терапии пациентов в критическом состоянии является поиск ранних маркеров, так как традиционные показатели недостаточно специфичны и чувствительны для выявления ОПП на самой начальной стадии, тогда как своевременно начатая терапия сказывается на прогнозе пациентов с острым поражением почек. По мнению многих авторов, 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 [4].

Интерлейкин-18 (Interleukin-18, IL-18) относится к провоспалительным цитокинам, повышается через 4-6 ч после события и достигает пика после 12 ч. Его концентрация в моче максимальна при остром повреждении почек и может являться предиктором летальности у пациентов в критическом состоянии [46, 48]. Однако в соответствии с имеющимися данными IL-18 может обладать низкой чувствительностью, но высокой специфичностью [9]. Повышение уровня IL-18 в моче также специфично для острой ишемии почечной ткани и не характерно для хронической болезни почек (ХБП) и инфекции мочевых путей [36].

L-FABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP, liver fatty acid binding protein), – это цитоплазматический белок, концентрирующийся в тканях с повышенным метаболизмом жирных кислот (почках и тонком кишечнике). В обычных условиях L-FABP отсутствует в моче, так как, фильтруясь в клубочках, затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Является предиктором ОПП у детей после кардиохирургических вмешательств с применением АИК [10].

Изоформа 3 белка Na/H-антипортера (Na/H-exchanger isoform 3, NHE3) опосредует изотоническую реабсорбцию профильтрованных в почечном клубочке натрия и воды, а также реабсорбцию бикарбоната и секрецию ионов аммония. Однако работ по изучению клинической значимости данного белка при ОПП очень немного [17].

Остеопонтин представляет собой секретлируемый фосфорилированный гликопротеин, который производится макрофагами, лимфоцитами и натуральными киллерами непосредственно после их активации. Он

действует как провоспалительный цитокин. Уровень остеопонтин при ОПП коррелирует со стадиями по шкале RIFLE: чем выше стадия, тем выше уровень [17].

KIM-1 (Kidney injury molecule-1) – поверхностный белок из суперсемейства иммуноглобулинов (полисахаридный комплекс с иммуноглобулином), который не содержится в почках здоровых людей и животных, но его очень много в моче после ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев. KIM-1 является высокоспецифичным маркером ишемического ОПП и его концентрация в моче является предиктором исхода лечения пациентов с острым повреждением почек [44, 47, 50].

Цистатин С относится к группе биомаркеров острого повреждения почек, отражает изменения скорости клубочковой фильтрации при ОПП [38, 45]. Этот тест более чувствителен и специфичен, чем мониторинг в моче интерлейкина-18 [20]. Однако повышение является более поздним маркером, чем NGAL [4, 42]. Возможно, наиболее перспективным представляется сочетанное использование NGAL, цистатина С и KIM-1 [14].

Гиперферментурия является универсальной ответной реакцией на повреждение почечной ткани, обладает низкой чувствительностью и специфичностью [3].

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) – это гликопротеин, принадлежащий суперсемейству липокалинов, состоящему из 20 небольших секреторных белков. NGAL впервые описан в 1993 г. [24]. Имеет много других названий: липокалин нейтрофилов (neutrophil lipocalin – NL), липокалин нейтрофилов человека (human neutrophil lipocalin – HNL), липокалин 2 (lipocalin 2, L2), сидерокалин, онкогенный белок 24p33 (oncogene protein 24p33), утерокалин (uterocalin) мыши, neu-related lipocalin крысы или 2-micro-globulin-related protein крысы [49].

Функции NGAL:

1. Восстановление поврежденной ткани за счет участия в процессе апоптоза, повышения выживаемости поврежденных клеточных структур, восстановления поврежденного эпителия, стимулирования дифференцировки и структурной реорганизации ренальных эпителиальных клеток [28]. При ОПП источниками высоких уровней s-NGAL (s – serum, сыворотка) являются печень, легкие, нейтрофилы, макрофаги и другие клетки иммунной системы, а также при стрессе NGAL активно синтезируется адипоцитами, клетками предстательной железы, почечных канальцев, эпителия респираторного и

пищеварительного трактов, при этом повышенный уровень s-NGAL с кровотоком поступает в почки и стимулирует дифференцировку и восстановление поврежденных ренальных эпителиальных клеток [15].

2. Противодействие бактериальным инфекциям [24]. При ОПП u-NGAL (в моче) начинает синтезироваться в нефроне и уже через 2 ч в больших количествах поступает в мочу, а за счет бактериостатического действия препятствует развитию инфекций мочеполового тракта [15, 27]. NGAL связывает энтеробактерии и другие сидерофоры (железопереносящие белки животных и бактерий), лишая микроорганизмы Fe[±], важного элемента для их питания, тем самым тормозит их рост и обеспечивает клеточный иммунный ответ через активацию Toll-подобных рецепторов [8, 29].

3. Участие в острофазовом ответе на воспаление и повреждение [15, 6].

4. Участие в регуляции внутрипочечного метаболизма железа [15, 24, 28].

5. Стимулирование злокачественного роста и метастазирования [15].

6. Ремоделирование атеросклеротических бляшек [15].

7. Ремоделирование миоцитов при ИБС [15].

Оказалось, что хотя s-NGAL свободно фильтруется клубочками, он в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза и в мочу не секретировается, а при ОПП происходит быстрое 1000-кратное увеличение синтеза мРНК, кодирующей u-NGAL, что и приводит к преобладанию в моче «почечного» пула NGAL [15, 29, 34]. Изучение причин и механизмов повышения уровней NGAL в сыворотке крови и моче послужило основой для разработки метода ранней диагностики ОПП.

У здорового человека NGAL в крови не определяется либо имеется в небольших концентрациях в разных тканях или органах с активированными эпителиальными клетками [26]. Увеличение NGAL происходит в 2-х случаях: 1) в ответ на воспаление в эпителиальных клетках, которые постоянно подвергаются воздействию микроорганизмов; 2) в ответ на клеточный оксидативный стресс [35].

Увеличение NGAL в плазме может свидетельствовать о широком спектре системных повреждений, таких как острые инфекции, сердечная недостаточность, панкреатит, рак [16, 30]. Но в последние годы была изучена потенциальная роль s-NGAL и u-NGAL как ранних маркеров ОПП. По данным зарубежных исследований, у детей, перенесших плановую операцию на сердце, измерение s-NGAL и u-NGAL через 2 ч после операции может с высокой вероятностью спрогнозировать развитие ОПП в течение 72 ч [33].

При ишемическом повреждении почек уже через 2-6 ч экспрессия NGAL в клетках канальцевого эпителия многократно увеличивается, возрастает его концентрация в крови и экскреция с мочой [23, 31], на 24-48 ч опережая повышение концентрации креатинина [19, 21, 23], при этом его концентрация увеличивается пропорционально тяжести и длительности почечного повреждения [21, 23].

Пороговая концентрация NGAL может существенно колебаться при развитии ОПП. По некоторым данным, при ОПП его уровень составляет >150 нг/мл в крови, тогда как содержание NGAL в крови у здорового человека не превышает 100 нг/мл [24].

В целом у человека в ответ на повреждение ренальных канальцев уровень NGAL резко воз-

растает как в плазме крови (уровень s-NGAL повышается в 7-16 раз), так и в моче [23, 25].

Группой авторов была выявлена прямая зависимость между уровнями NGAL в моче и сыворотке крови и концентрацией циклоспорина в сыворотке крови пациентов [32].

Предполагается, что измерение уровня NGAL может быть полезным как для проверки эффективности новых препаратов, так и для выявления их возможной нефротоксичности [1, 2, 11]. Исследованиями доказано, что уменьшение почечного повреждения сопровождается ранним снижением концентрации NGAL в сыворотке крови [19]. Это предполагает возможность использования данного маркера для мониторинга ответа на терапию.

В ряде клинических работ в группе пациентов с ОПП была показана значимость NGAL как индикатора необходимости начала почечно-заместительной терапии или повышения риска летальности [12, 18]. В этой тяжелой группе пациентов с установленным ОПП и показаниями для почечно-заместительной терапии уровень NGAL в плазме выше 360 нг/мл являлся независимым предиктором 14-дневной летальности [41].

Пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) нуждаются в экстренном определении причины критического состояния. Однократное определение u-NGAL позволяет дифференцировать ОПП от преренальной азотемии, дегидратации или хронической почечной недостаточности, прогнозировать исход и выбрать эффективную тактику ведения пациентов, поступивших в отделение с повышенным уровнем сывороточного креатинина. Наиболее высокие уровни u-NGAL были зафиксированы в группе пациентов ОРИТ со 100-процентной летальностью [40].

Основной трудностью в данной группе является то, что пациенты, поступающие в ОРИТ, имеют большое количество сопутствующей патологии, которая может искажать значения NGAL в качестве маркера ОПП. Это доказывается исследованиями, показывающими более высокий уровень s-NGAL и u-NGAL при септической ОПН в сравнении с несептической [37]. Кроме того, точное наступление почечной ишемии в ОРИТ часто является труднодиагностируемым, и это более затрудняет расшифровку повышенных значений NGAL. Мета-анализ 11 исследований, охвативший 2875 участников, для оценки достоверности роли s-NGAL и u-NGAL в прогнозировании ОПП у пациентов ОРИТ показал, NGAL является хорошим показателем для принятия решения об использовании почечно-заместительной терапии, но при этом оказался слабым предиктором смертности [22].

Достоинством NGAL является и то, что его уровень можно быстро и просто измерить в совсем небольших количествах биологических жидкостей при помощи иммуноферментного анализа (ИФА).

Таким образом, NGAL может являться полезным прогностическим инструментом для определения риска ОПП, критерием инициации заместительной почечной терапии и прогноза внутрибольничной летальности [39]. Вместе с тем применение NGAL в широкой клинической практике, несмотря на доступность и простоту, может иметь определенные ограничения. Так, имеются данные о том, что пожилой возраст (по результатам мета-анализа установлено, что возраст является эффективным модифицирующим фактором уровня NGAL, со значительно лучшей корреляцией с ОПП у детей, чем у взрослых [20]), различия в методиках определения, наличие хронич-

ческой инфекции мочеполового тракта, ассоциирующиеся с непечечным генезом повышения уровня NGAL, затрудняют интерпретацию его модуляций и снижают прогностическую ценность данного теста. Следует иметь в виду, что на уровень s-NGAL могут оказывать влияние различные сопутствующие состояния, такие как хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, системные инфекции, воспалительные и онкологические заболевания, что в целом опять-таки снижает специфичность теста [5]. При этом скорое появление u-NGAL, опережающего на часы и дни другие показатели, утвердило его в качестве раннего биомаркера развивающегося ОПП и предиктора возможной трансформации его в ХБП.

Несмотря на данные ограничения, многофакторный анализ показал, что NGAL является самым сильным независимым биомаркером риска развития ОПП по сравнению с другими современными аналогами [13, 18], при этом главное преимущество NGAL заключается в том, что его уровень повышается в моче и крови уже через 2 ч после события, достигает пика через 4 ч и сохраняется на этом уровне в течение 48 ч [38].

Для обобщения результатов исследований по прогностической способности NGAL в развитии ОПП был проведен мета-анализ 19 независимых исследований (8 государств) и включавших 2538 пациентов [7, 20]. В итоге статистической обработки результатов всех 19 исследований сделаны следующие выводы:

Литература

1. Вариабельность маркера почечного повреждения NGAL на фоне воздействия нефротоксических агентов в интенсивной терапии / Р. Э. Якубцевич [и др.] // Тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» Часть 2. - Витебск, 2014. - С. 36-37.
2. Влияние нефротоксических агентов на изменение плазменного NGAL / Р. Э. Якубцевич [и др.] // Тезисы IX Международной конференции «Экстракорпоральные методы очищения крови в интенсивной терапии» / РНЦССХ им. Бакулева. - Москва, 2014. - С. 21.
3. Диагностическое значение определения ферментурии у новорожденных с ишемической нефропатией / Н. Ю. Куликова [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2010. - Том 2, № 4. - С. 25-29.
4. Ермоленко, В. М. Острая почечная недостаточность / В. М. Ермоленко, А. Ю. Николаев. - М. : ГОЭТАР-Медиа, 2010. - 240 с.
5. Тиктинский, О. А. Мочекаменная болезнь / О. А. Тиктинский, В. П. Александров. - СПб. : Питер, 2000. - 384 с.
6. Хирургический стресс и белки теплового шока HSP70 при операциях аортокоронарного шунтирования / Л. Г. Князькова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - №1. - С.41-43.
7. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Haase M. [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2009. - V. 54, N 6. - P. 1012-1024.
8. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production / L.R. Devireddy [et al.] // Cell. - 2010. - Vol. 141. - P. 1006-1017.
9. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S.G. Coca [et al.] //

1) уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими по отношению к ОПП;

2) уровни NGAL в плазме, в сыворотке и в моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение;

3) пограничные уровни NGAL, позволяющие с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП, установленные в разных исследованиях и у пациентов с ОПП разных этиологий, находятся в диапазоне 100–270 нг/мл;

4) наиболее высокий пограничный уровень NGAL для взрослых – 170 нг/мл;

5) наиболее высокий пограничный уровень NGAL для детей – 100-135 нг/мл;

6) для рутинного измерения NGAL с целью диагностики и прогнозирования ОПП рекомендуется пограничный уровень NGAL, составляющий 150 нг/мл [20].

Выводы

1. NGAL удовлетворяет многим характеристикам «идеального» биомаркера, при помощи которого можно не только выявлять ранние формы ОПП, но и оценивать риск развития развернутой почечной недостаточности, потребности в почечно-заместительной терапии и риск летальности у пациентов отделений интенсивной терапии.

2. Целесообразно более активное применение данного биомаркера в клинической практике.

Literatura

1. Variabel'nost' markera pochechnogo povrezhdeniya NGAL na fone vozdejstviya nefrotoksicheskix agentov v intensivnoj terapii / R. E'. Yakubcevic [i dr.] // Tezisy' dokladov Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferencii «Aktual'nye voprosy' anesteziologii, reanimatologii i intensivnoj terapii» Chast' 2. - Vitebsk, 2014. - S. 36-37.
2. Vliyanie nefrotoksicheskix agentov na izmenenie plazmennogo NGAL / R. E'. Yakubcevic [i dr.] // Tezisy' IX Mezhdunarodnoj konferencii «E'kstrakorporal'nye metody' ochishheniya krovi v intensivnoj terapii» / RNCSSX im. Bakuleva. - Moskva, 2014. - S. 21.
3. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya fermenturii u novorozhdenny'x s ishemicheskoi nefropatiej / N. Yu. Kulikova [i dr.] // Voprosy' diagnostiki v pediatrii. - 2010. - Tom 2, № 4. - S. 25-29.
4. Ermolenko, V. M. Ostraya pochechnaya nedostatochnost' / V. M. Ermolenko, A. Yu. Nikolaev. - M. : GOE'TAR-Media, 2010. - 240 s.
5. Tiktinskij, O. A. Mochekamennaya bolezni' / O. A. Tiktinskij, V. P. Aleksandrov. - SPb. : Piter, 2000. - 384 s.
6. Xirurgicheskij stress i belki teplovogo shoka HSP70 pri operacijax aortokoronarnogo shuntirovaniya / L. G. Knyaz'kova [i dr.] // Patologiya krovoobrashheniya i kardioxirurgiya. - 2010. - №1. - S.41-43.
7. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Haase M. [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2009. - V. 54, N 6. - P. 1012-1024.
8. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production / L.R. Devireddy [et al.] // Cell. - 2010. - Vol. 141. - P. 1006-1017.
9. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S.G. Coca [et al.] // Kidney Int. - 2008. - Vol. 73. - P. 1008-1016.

Kidney Int. - 2008. - Vol. 73. - P. 1008–1016.

10. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury / K. Matsui [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. - 2011. - Vol. 15. - P. 220–225.

11. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients / J. Boldt [et al.] // Br. J. Anaesth. - 2008. - Vol. 100. - P. 457–464.

12. Cruz, D.N. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population / D.N. Cruz, M. de Cal, F. Garzotto // Intensive Care Med. - 2010. - Vol. 36. - P. 444–451.

13. Dent, C. L. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study / C. L. Dent, O. Ma, S. Dastrala // Crit. Care. - 2007. - Vol. 11. - P. 127.

14. Devarajan, P. Emerging biomarkers of acute kidney injury / P. Devarajan // Contrib Nephrol. - 2007. - Vol. 156. - P. 203–212.

15. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin / K. M. Schmidt-Ott [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2007. - Vol. 18. - P. 407–413.

16. Elevated Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is an Early Predictor of Severity and Outcome in Acute Pancreatitis / S. Chakraborty [et al.] // Am J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 105. - P. 2050–2059.

17. Geus, H. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges / H. Geus, M. Betjes, J. Bakker // Clin. Kidney J. - 2012. - Vol. 5, N 2. - P. 102–108.

18. Haase-Fielitz, A. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarajan // Crit. Care Med. - 2009. - Vol. 37. - P. 553–560.

19. Haase-Fielitz, A. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarjan // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. - Vol. 24. - P. 3349–3354.

20. Haase, M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarjan // Am. J. Kidney Dis. - 2009. - Vol. 54. - P. 1012–1024.

21. Haase, M. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarjan // Ann. Thorac. Surg. - 2009. - Vol. 88. - P. 124–130.

22. Hjortrup, P. B. Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients / P. B. Hjortrup [et al.] // Critical Care. - 2013. - Vol. 17. - P. 211.

23. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra [et al.] // J Am Soc Nephrol. - 2003. - Vol. 14. - P. 2534–2543.

24. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen [et al.] // J. Biol. Chem. - 1993. - Vol. 268. - P. 10425–10432.

25. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation / J. Mishra [et al.] // Pediatr. Nephrol. - 2006. - Vol. 21. - P. 856–863.

26. Kjeldsen, L. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse /

10. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury / K. Matsui [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. - 2011. - Vol. 15. - P. 220–225.

11. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients / J. Boldt [et al.] // Br. J. Anaesth. - 2008. - Vol. 100. - P. 457–464.

12. Cruz, D.N. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population / D.N. Cruz, M. de Cal, F. Garzotto // Intensive Care Med. - 2010. - Vol. 36. - P. 444–451.

13. Dent, C. L. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study / C. L. Dent, O. Ma, S. Dastrala // Crit. Care. - 2007. - Vol. 11. - P. 127.

14. Devarajan, P. Emerging biomarkers of acute kidney injury / P. Devarajan // Contrib Nephrol. - 2007. - Vol. 156. - P. 203–212.

15. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin / K. M. Schmidt-Ott [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2007. - Vol. 18. - P. 407–413.

16. Elevated Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is an Early Predictor of Severity and Outcome in Acute Pancreatitis / S. Chakraborty [et al.] // Am J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 105. - P. 2050–2059.

17. Geus, H. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges / H. Geus, M. Betjes, J. Bakker // Clin. Kidney J. - 2012. - Vol. 5, N 2. - P. 102–108.

18. Haase-Fielitz, A. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery: a prospective cohort study / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarajan // Crit. Care Med. - 2009. - Vol. 37. - P. 553–560.

19. Haase-Fielitz, A. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury / A. Haase-Fielitz, R. Bellomo, P. Devarjan // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. - Vol. 24. - P. 3349–3354.

20. Haase, M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarjan // Am. J. Kidney Dis. - 2009. - Vol. 54. - P. 1012–1024.

21. Haase, M. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarjan // Ann. Thorac. Surg. - 2009. - Vol. 88. - P. 124–130.

22. Hjortrup, P. B. Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients / P. B. Hjortrup [et al.] // Critical Care. - 2013. - Vol. 17. - P. 211.

23. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra [et al.] // J Am Soc Nephrol. - 2003. - Vol. 14. - P. 2534–2543.

24. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen [et al.] // J. Biol. Chem. - 1993. - Vol. 268. - P. 10425–10432.

25. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation / J. Mishra [et al.] // Pediatr. Nephrol. - 2006. - Vol. 21. - P. 856–863.

26. Kjeldsen, L. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse / L. Kjeldsen, J. B. Cowland, N. Borregard // Biochim. Biophys.

- L. Kjeldsen, J. B. Cowland, N. Borregard // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2000. - Vol. 1482. - P. 272-283.
27. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury / T. Berger [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2006. - Vol. 103, N 6. - P. 1834-1839.
28. Mishra, J. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin / J. Mishra, K. Mori, O. Ma // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 3073-3082.
29. Mori, K. Endocytic delivery of lipocalin-siderophoreiron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori, H. T. Lee, D. J. Rapoport // *Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115. - P. 610-621.
30. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its receptor: independent prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma / Z. P. Du [et al.] // *J Clin Pathol.* - 2011. - Vol. 64. - P. 69-74.
31. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 24. - P. 307-315.
32. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity / A. Wasilewska [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* - 2010. - Jan 14.
33. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra [et al.] // *Lancet.* - 2005. Vol. 365. - P. 1231-1238.
34. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K. M. Schmidt-Ott [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2006. - Vol. 15. - P. 442-449.
35. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions / M. H. Roudkenar [et al.] // *J Radiat Res (Tokyo).* - 2007. - Vol. 48. - P. 39-44.
36. Parikh, C. R. New biomarkers of acute kidney injury / C. R. Parikh, P. Devarajan // *Crit Care Med.* - 2008. - Vol. 36, N 4. - P. 159-165.
37. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness / S. M. Bagshaw [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2010. - Vol. 36. - P. 452-461.
38. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention / X.L. Liu [et al.] // *Chin Med J (Engl).* - 2012. - Vol. 125, N 6. - P. 1051-1056.
39. Ricci, Z. Year in review: Critical Care 2004 - nephrology / Z. Ricci, C. Ronco // *Crit. Care.* - 2005. - Vol. 9, N 5. - P. 523-527.
40. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury / T. L. Nickolas [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 148 (11). - P. 810-819.
41. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury / P. Kumpers [et al.] // *Crit. Care.* - 2010. - Vol. 14. - P. 9.
42. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury / R.G. VandeVoorde [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 404.
43. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to Y. Abosaif [et al.] // *Am J Kidney Dis.* - 2005. - Vol. 46. - P. 1038-1048.
44. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute Acta. - 2000. - Vol. 1482. - R. 272-283.
27. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury / T. Berger [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2006. - Vol. 103, N 6. - P. 1834-1839.
28. Mishra, J. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin / J. Mishra, K. Mori, O. Ma // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 15. - P. 3073-3082.
29. Mori, K. Endocytic delivery of lipocalin-siderophoreiron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury / K. Mori, H. T. Lee, D. J. Rapoport // *Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115. - P. 610-621.
30. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and its receptor: independent prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma / Z. P. Du [et al.] // *J Clin Pathol.* - 2011. - Vol. 64. - P. 69-74.
31. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity / J. Mishra [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2004. - Vol. 24. - P. 307-315.
32. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity / A. Wasilewska [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* - 2010. - Jan 14.
33. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra [et al.] // *Lancet.* - 2005. Vol. 365. - P. 1231-1238.
34. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K. M. Schmidt-Ott [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2006. - Vol. 15. - P. 442-449.
35. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions / M. H. Roudkenar [et al.] // *J Radiat Res (Tokyo).* - 2007. - Vol. 48. - R. 39-44.
36. Parikh, C. R. New biomarkers of acute kidney injury / C. R. Parikh, P. Devarajan // *Crit Care Med.* - 2008. - Vol. 36, N 4. - P. 159-165.
37. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness / S. M. Bagshaw [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2010. - Vol. 36. - P. 452-461.
38. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention / X.L. Liu [et al.] // *Chin Med J (Engl).* - 2012. - Vol. 125, N 6. - P. 1051-1056.
39. Ricci, Z. Year in review: Critical Care 2004 - nephrology / Z. Ricci, C. Ronco // *Crit. Care.* - 2005. - Vol. 9, N 5. - P. 523-527.
40. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury / T. L. Nickolas [et al.] // *Ann. Intern. Med.* - 2008. - Vol. 148 (11). - P. 810-819.
41. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury / P. Kumpers [et al.] // *Crit. Care.* - 2010. - Vol. 14. - P. 9.
42. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury / R.G. VandeVoorde [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 404.
43. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to Y. Abosaif [et al.] // *Am J Kidney Dis.* - 2005. - Vol. 46. - P. 1038-1048.
44. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W.K. Han [et al.] // *Kidney Int.* - 2008. -

- kidney injury / W.K. Han [et al.] // *Kidney Int.* - 2008. - Vol. 73. - P. 863–869.
45. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery / J.L. Koyner [et al.] // *Kidney Int.* - 2008. - Vol. 74. - P. 1059–1069.
46. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis / C.R. Parikh [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - Vol. 43. - P. 405–414.
47. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure / O. Liangos [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 904–912.
48. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit / C.R. Parikh [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 3046–3052.
49. Uterocalin: a mouse acute phase protein expressed in the uterus around birth / Q. Liu [et al.] // *Mol. Reprod. Dev.* - 1997. - Vol. 46. - P. 507–514.
50. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2010. - Vol. 5. - P. 2154–2165.
- Vol. 73. - P. 863–869.
45. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery / J.L. Koyner [et al.] // *Kidney Int.* - 2008. - Vol. 74. - P. 1059–1069.
46. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis / C.R. Parikh [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - Vol. 43. - P. 405–414.
47. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure / O. Liangos [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 904–912.
48. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit / C.R. Parikh [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - Vol. 16. - P. 3046–3052.
49. Uterocalin: a mouse acute phase protein expressed in the uterus around birth / Q. Liu [et al.] // *Mol. Reprod. Dev.* - 1997. - Vol. 46. - P. 507–514.
50. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J.L. Koyner [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2010. - Vol. 5. - P. 2154–2165.

CURRENT APPROACHES TO ACUTE RENAL FAILURE ASSESSMENT (NEW CRITERIA OF ACUTE RENAL FAILURE ASSESSMENT). PART 2

Yakubtsevich R. E., Spas V. V., Protasevich P. P.

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The objective of the present literature review is to summarize current information on the issues of diagnostics, severity assessment and prognosis of acute renal failure. Eighty-four original English and Russian literature sources have been reviewed. The article focuses on the new classification and terminology peculiarities of acute renal failure. All the existing markers have been carefully considered. NGAL determination is regarded as the most relevant marker for the risk assessment and prognosis of acute renal failure.

Keywords: *Acute renal failure, acute kidney damage, glomerular filtration rate, creatinine, glomerular damage, interleukin-18, osteopontin, kidney injury molecule (KIM-1), cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*

Поступила: 08.04.2016

Отрецензирована: 26.04.2016