

БИОМАРКЕРЫ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

И. С. Греков^{1,2}

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической и прогностической значимости различных биомаркеров у пациентов с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств. **Материал и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: острое повреждение почки, биомаркеры, кардиохирургия. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Использование стандартных критериев диагностики почечного повреждения, основанных на определении величины диуреза и концентрации сывороточного креатинина, не удовлетворяет возможности верификации патологии на субклиническом этапе, так как повышение последнего может происходить лишь после значительного повреждения почечных структур. С учетом подобных аспектов были предприняты попытки поиска более чувствительных и специфических биомаркеров почечного повреждения. В статье обсуждается проблема использования определения «острое повреждение почки» в контексте диагностики, рассматриваются возможности применения биомаркеров в клинической практике и основные требования к ним, а также приводятся значения некоторых основных маркеров острого почечного повреждения (NGAL, FABP1, кальпротектина и KIM-1).

Ключевые слова: острое повреждение почки, CSA-AKI, креатинин, биомаркеры, кардиохирургия.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Греков Илья Сергеевич, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день острое повреждение почек после различных кардиохирургических вмешательств, которое в англоязычной медицинской литературе принято обозначать термином CSA-AKI (Cardiac

Surgery-Associated Acute Kidney Injury – острое повреждение почек, связанное с кардиохирургическим вмешательством), остается серьезной проблемой как сердечно-сосудистой хирургии, так и клинической нефрологии в целом. Распространенность подобного

BIOMARKERS OF CARDIAC SURGERY-ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY

I. S. Grekov^{1,2}

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

² Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

The study aims to review the scientific literature devoted to the diagnostic and prognostic significance of various biomarkers in patients with acute kidney injury after cardiac surgery. **Material and methods.** The scientific literature was searched in the following databases: Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed and RSCI. The keywords: acute kidney injury, biomarkers, cardiac surgery. The search depth is 10 years. **Results.** The possibility of using standard criteria for the diagnosis of renal damage, based on the measuring of the amount of urine output and the concentration of serum creatinine, does not satisfy the possibility to verify the pathology at the subclinical stage, since an increase in the latter can occur only after significant damage of the renal structures. Considering these aspects, attempts have been made to search for more sensitive and specific biomarkers of renal damage. The study discusses the problem of using the definition “acute kidney injury” in the context of diagnosis, considers the possibilities and basic requirements for the use of biomarkers in clinical practice, and also presents the values of some of the main markers of acute renal damage (NGAL, FABP1, calprotectin and KIM-1).

Keywords: acute kidney injury, CSA-AKI, creatinine, biomarkers, cardiac surgery.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Ilya S. Grekov, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com

осложнения варьируется в среднем от 5 до 40 %, при этом частота ранней госпитальной смертности в популяции таких больных значительно возрастает по сравнению с пациентами без кардиохирургически-ассоциированного почечного повреждения. Таким образом, перед клиницистами возникает актуальный вопрос выявления поражения почек еще на раннем субклиническом этапе. Современные критерии и методы диагностики острого повреждения почек (ОПП), принимающие во внимание уровень суточного диуреза и значение креатинина в сыворотке крови, не позволяют осуществить более раннюю диагностику ОПП (до возникновения значимых структурных повреждений). Не следует забывать и о том, что на показатели сывороточного креатинина влияет целый ряд факторов, таких как пол, раса, возраст пациента, физическая нагрузка, сопутствующие заболевания в анамнезе, прием некоторых лекарственных препаратов, что создает определенные трудности при диагностическом поиске. Поэтому перед клинической медициной стоит принципиальная задача исследования потенциально новых высокочувствительных и высокоспецифических биомаркеров, обладающих диагностической, прогностической, а также предиктивной ценностью при определении развития ОПП у больных после сердечно-сосудистых вмешательств.

Цель – провести обзор научной литературы, посвященной оценке диагностической и прогностической значимости различных биомаркеров у пациентов с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск научной литературы в базах данных Web of Science, Scopus, MEDLINE, PubMed и РИНЦ по следующим ключевым словам: острое повреждение почки, биомаркеры, кардиохирургия. Глубина поиска – 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение острого повреждения почек.

Согласно клиническим рекомендациям «под ОПП необходимо понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов. В практической деятельности ОПП следует определять в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) как наличие, как минимум, одного из следующих критериев:

- нарастание Scr (сывороточного креатинина) $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или
- нарастание Scr $\geq 1,5$ раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут или
- темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч.

В табл. 1 представлены критерии тяжести острого повреждения почек в соответствии с классификациями разных лет. В клинической практике рекомендуется использовать только классификацию KDIGO (2012)» [1, с. 70].

Первая попытка дать унифицированное определение дисфункции почек была предпринята в 2004 г. после внедрения в клиническую практику критериев RIFLE: Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность), Loss (утрата функции) и End Stage Kidney

Disease (терминальная почечная недостаточность). Данные критерии позволили рассматривать повреждение почек как более сложный и динамичный патогенетический процесс с более точным прогностическим пониманием исхода у таких больных. Тем не менее существенным недостатком подобной классификации являлась недооценка даже незначительных колебаний уровня сывороточного креатинина в послеоперационном периоде, оказывающих существенное влияние на прогноз пациентов [2, 3].

В дальнейшем эксперты группы Acute Kidney Injury Network (AKIN) в 2005 г. утвердили новую концепцию ОПП. На основании принятого термина «острое повреждение почек» была подчеркнута потенциальная обратимость повреждения самого органа, внимание клиницистов также было акцентировано на значимости минимальных изменений уровня креатинина в крови. Кроме того, согласно представленным критериям AKIN предлагалась стратификация ОПП на 3 степени тяжести в зависимости от уровня креатинина и диуреза. Наряду с этим показатель скорости клубочковой фильтрации из критериев диагностики и стратификации тяжести ОПП был исключен, что являлось значимым недостатком подобной классификации [3].

Последующее развитие концепции термина с дальнейшей модификацией в 2012 г. связано с деятельностью международной группы экспертов KDIGO, которая предложила другое консенсусное определение критериев диагностики и иную стратификацию тяжести ОПП [2, 3–4]. Данная классификация является общепринятой. Следует также отметить, что именно классификация на основании критериев KDIGO обладает большей чувствительностью при выявлении ОПП в послеоперационном периоде, чем другие подобные классификации.

Рабочей группой KDIGO также отмечена важность восстановительного периода после эпизода ОПП для пациентов. Это позволило выделять больных высокого риска, в том числе с субклиническим течением, исключительно по лабораторным маркерам, без аббераций СКФ. Такое течение может приводить к рецидивам ОПП, вплоть до исхода в хроническую болезнь почек [3–5].

Для отражения единства процессов в почках после повреждения с целью максимального восстановления их функциональных возможностей был предложен термин «острая болезнь почек»: «острая болезнь почек – патологическое состояние, не разрешившееся в срок до 7 суток острого повреждения почек, продолжающееся от 7-х до 90-х суток и характеризующееся персистенцией признаков повреждения почек или их дисфункцией различной степени выраженности» [1, с. 69]. Выделение острой болезни почек позволило окончательно сформировать патологического концепцию континуума повреждения почек и определить ключевые направления в профилактике и ведении пациентов с целью улучшения прогноза [3–5].

Эпидемиологические аспекты острого повреждения почек, связанного с кардиохирургическим вмешательством (CSA-AKI). В зависимости от различных классификаций CSA-AKI колеблется от 5 до 40 %, причем от 1 до 7 % пациентов нуждаются в заместительной почечной терапии. Большой разброс в частоте заболеваемости зависит от типа выполняемого хирургического вмешательства и от системы оценки

**Критерии тяжести острого повреждения почек
в соответствии с классификациями разных лет [1]**

RIFLE (2002/2004)		AKIN (2007)		KDIGO (2012)		Объем мочи
Крите- рий	Определение	Стадия	Определение	Стадия	Определение	Единые дефиниции для 3 клас- сификаций
Risk	≥ 1,5 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или снижение СКФ ≥ 25 %	Ст. 1	Увеличение Scr ≥ 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л) или в 1,5 раза по сравнению с базальным уровнем в течение 48 ч	Ст. 1	Увеличение Scr ≥ 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л; 0,026 ммоль/л) в течение 48 ч или в 1,5–1,9 раза по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней	< 0,5 мл/кг/ч в течение > 6 ч
Injury	≥ 2 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или снижение СКФ ≥ 50 %	Ст. 2	≥ 2 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем	Ст. 2	2,0–2,9 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней	< 0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч
Failure	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем или уровень Scr ≥ 354 мкмоль/л или снижение СКФ ≥ 75%	Ст. 3	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем в течение 7 дней или Scr ≥ 354 мкмоль/л в случаях его быстро- го нарастания > 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или начало ЗПТ	Ст. 3	≥ 3 раза увеличение Scr по сравнению с базальным уровнем на протяжении 7 дней, или Scr ≥ 354 мкмоль/л в случаях его быстрого нарастания > 44 мкмоль/л, или ЗПТ у лиц < 18 лет, снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч
Loss	Полная потеря функции почек > 4 нед.	-	-	-	-	-
ESKD	ТПН > 3 мес.	-	-	-	-	-

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ТПН – терминальная почечная недостаточность.

CSA-AKI. Как было сказано выше, оптимальным является применение именно критериев KDIGO. Применение классификации AKIN, в которой не учитывается показатель СКФ, может привести к гипердиагностике ОПП [3, 6].

Следует отметить, что ОПП является независимым предиктором смертности после кардиохирургических вмешательств. Согласно некоторым данным CSA-AKI при трансплантации сердца встречается в послеоперационном периоде примерно в 94 % случаев. Изолированное аортокоронарное шунтирование имеет самую низкую частоту развития ОПП. Далее следует клапанная хирургия и комбинированное аортокоронарное шунтирование с клапанной хирургией. Кроме того, около 52 % детей, перенесших любые оперативные вмешательства на сердце, имеют ассоциированное ОПП [6].

Особенности классификации и требований к биомаркерам. На сегодняшний день единой классификации биомаркеров ОПП по-прежнему не существует. Однако были предприняты попытки создать классификацию, основанную на патофизиологическом принципе, когда некоторые специфические маркеры соотносятся с характером патологического процесса. Другой, не менее актуальной и целесообразной классификацией следует считать топическое и специфическое распределение молекул-маркеров в зависимости от локализации повреждения соответствующего почечного локуса (клубочек, проксимальный каналец, дистальный каналец, интерстиций, сосудистое поражение). Также следует отметить, что подобное разделение биомаркеров более перспективно для применения в клинической практике, а способность маркеров отражать различное течение почечного по-

вреждения предопределило их дифференциацию по клинической значимости [7].

Теоретически любые молекулярные индикаторы почечного повреждения должны удовлетворять целому ряду основных требований [8]:

- указывать на длительность почечного повреждения;
- указывать на возможный этиологический характер;
- иметь высокую чувствительность и специфичность в дифференциации различных патогенетических вариантов острого повреждения почек;
- указывать на повреждение определенного участка нефрона (так называемая топическая диагностика);
- иметь прогностическое значение в отношении продолжительности и исходов патологии, а именно потребности в заместительной почечной терапии, развития терминальной стадии почечной недостаточности, ранней госпитальной и внегоспитальной летальности;
- предоставлять возможность наблюдения в динамике за эффективностью проводимого лечения.

Ниже приведены основные биомаркеры, имеющие клиническое и прогностическое значение в диагностике CSA-AKI.

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов – NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), известный также как сидерокалин, липокалин 2 или онкоген 24p, является наиболее изученным маркером острого повреждения почек [9–10]. Молекула NGAL представляет собой белок семейства липокалинов массой 25 кДа, включающий 178 последовательностей аминокислот. Человеческий NGAL представлен в трех различных формах: мономер (25 кДа), гомодимер массой 45 кДа, а также гетеродимер массой 135 кДа. Так, гетеродимерный NGAL конъюгирован с желатиназой и специфичен для всех нейтрофильных клеток. Кроме того, NGAL также способен экспрессироваться на стабильно низких уровнях в различных органах, таких как матка, простата, слюнные железы, легкие, трахея, желудок, толстая кишка и почки. При этом его продукция увеличивается с возрастом, а у женщин его уровень значительно выше, чем у мужчин [5–7, 9–10].

В физиологических условиях ассоциированный с желатиназой липокалин обладает способностью связываться с комплексом железо-сидерофор, контролируя регуляцию обмена железа, и опосредовать бактериостатическую функцию [5, 10, 11]. В почках NGAL также оказывает антиапоптотическое действие и усиливает пролиферацию эпителиальных клеток почечных канальцев, что и определяет потенциальные пути защиты почек при повреждении. Данный белок является одним из наиболее активно регулируемых транскриптов в почках на ранних этапах ишемического, септического или токсического повреждения почек как на экспериментальных животных моделях *in vitro*, так и *in vivo* [11]. Первичными сайтами продукции NGAL в почках являются восходящая часть петли Генле и тубулярные интеркалированные клетки. Так, острое тубулярное повреждение вызывает значительной прирост экспрессии NGAL в эпителии канальцев. В сыворотке крови взрослого человека его концентрация возрастает в 16 раз,

в моче – в 100 раз. Увеличение концентрации NGAL в крови при ОПП связывают с резким возрастанием его экспрессии преимущественно в печени и легких. Параллельно может происходить высвобождение NGAL из гранул нейтрофилов и других иммунных клеток, активированных воспалением почечных канальцев. Предполагается, что NGAL, синтезируемый поврежденными клетками дистальных канальцев при остром почечном повреждении, экскретируется с мочой, а NGAL крови фильтруется в клубочках и реабсорбируется эпителием проксимальных канальцев через мегалин-опосредованный путь. Так, повышение уровня NGAL выявляется уже через 3 часа после повреждения канальцев и достигает пика примерно через 6–12 часов, в зависимости от степени выраженности самого повреждения, и может сохраняться до 5 дней [8, 10–12].

Некоторыми авторами продемонстрировано, что NGAL производит выраженный эффект preconditionирования [11, 12]. В эксперименте увеличение уровня желатиназо-ассоциированного липокалина после ишемического повреждения почечных канальцев сопровождалось снижением степени повреждения при повторной ишемической атаке. Так, K. Morii и соавт. [10–11] обнаружили, что однократная доза NGAL, введенная во время начальной стадии повреждения, защищает почки и уменьшает азотемию в экспериментальной модели тяжелого ишемически-реперфузионного острого повреждения почек у мышей. Таким образом, защитная функция этого протеина реализуется уже на самых ранних этапах патологического процесса, что и определяет обоснованность использования именно этого биомаркера в качестве раннего предиктора ОПП [14]. Также определение уровня NGAL у пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина позволяет дифференцировать острое повреждение почек от дегидратации или хронического заболевания почек [5, 8, 10–11].

Наряду с ишемией индуцировать выделение NGAL может системное воспаление, которое играет основную роль в инициации и прогрессировании ОПП. В одном из исследований было высказано предположение, что NGAL «отвечает» на стресс и повреждение эпителия канальцев при септическом поражении через Toll-подобный рецептор 4 и ядерный фактор, усиливая активацию В-клеток. Возможно, поэтому местное воспаление почечной ткани является причиной развития повреждения во внепочечных органах [8, 13, 14].

Следует отметить, что желатиназо-ассоциированный липокалин намного более чувствителен, чем креатинин сыворотки крови, что позволяет использовать его уже на стадии раннего, субклинического повреждения почек. Поэтому диагноз «острое повреждение почек», основанный на интерпретациях изменений уровня сывороточного креатинина, не является достоверным и может быть дифференцирован с помощью NGAL (табл. 2).

Представленные табличные данные, однако, не являются общепринятыми и служат лишь наглядным примером дифференциальной диагностики состояния почек на раннем этапе патологического процесса.

Также следует отметить, что инфекция мочевыводящих путей может в некоторых случаях повышать уровень NGAL в моче, и в этом случае рекомендуется измерять NGAL в плазме крови.

**Сопоставление значений уровня NGAL и креатинина
для дифференциальной диагностики острого повреждения почек**

Уровень NGAL	Уровень креатинина	Интерпретация результатов
В пределах референсных значений	В пределах референсных значений	Состояние почек в норме
Выше референсных значений	В пределах референсных значений	Повреждение функционирующего аппарата почки < 50 %
Выше референсных значений	Выше референсных значений	Повреждение функционирующего аппарата почки > 50 %
В пределах референсных значений	Выше референсных значений	Отсутствуют почечные повреждения, но имеется функциональное нарушение, соответствующее преренальной азотемии

Среди основных клинических биомаркеров острого повреждения почек NGAL мочи обладает наиболее достоверной прогностической способностью [13, 15].

Ряд клинических отчетов демонстрирует полезность NGAL в непосредственной идентификации и стратификации пациентов с острым структурным повреждением почек вне зависимости от дооперационного риска, вида и объема проведенного вмешательства. Кроме того, отмечена высокая прогностическая ценность этого маркера. Так, первое исследование, показавшее клиническую ценность липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов, было проведено в группе, включавшей 71 ребенка, перенесшего кардиохирургическое вмешательство с использованием аппарата искусственного кровообращения. Острое повреждение было выявлено уже через 2 часа после окончания операции и прекращения действия аппарата искусственного кровообращения [16].

В своей публикации Но и соавт. [17] привели данные 16 исследований с 2 906 пациентами, в которых NGAL в моче изучали в качестве биомаркера для прогнозирования ОПП после кардиохирургических операций у взрослых пациентов. Однако его прогностические возможности оказались более низкими, чем у пациентов педиатрического профиля. Возможно, это обусловлено наличием ряда сопутствующих заболеваний, ошибками на преаналитическом этапе и другими факторами [5, 8, 9].

В ряде клинических работ в группе пациентов с ОПП, помимо прочего, была показана значимость NGAL как индикатора необходимости начала заместительной почечной терапии или повышенного риска смертности в группе таких больных. Так, в 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. Пороговая концентрация NGAL может существенно колебаться при развитии почечного повреждения. По некоторым данным, 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 [8, 12, 14, 16].

Вместе с тем применение NGAL в широкой клинической практике может быть ограничено. Имеются данные о том, что пожилой возраст, различия в методиках определения, наличие хронической инфекции мочеполового тракта, ассоциирующиеся с непочечным генезом повышения уровня NGAL, затрудняют интерпретацию его модуляций и снижают прогностическую ценность этого теста. Недавнее исследование пациентов с преэклампсией показало, что измерение NGAL не является подходящим диагностическим тестом для ОПП у таких пациентов. В этом случае альтернативой определению NGAL для оценки почечной функции может быть скintiграфия почек, однако эта методика более сложная, затратная и связана с большим риском осложнений [3, 5, 10, 12].

Белок 1, связывающий жирные кислоты (FABP1). Печеночный белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP – Liver Fatty Acid Binding Protein), представляет собой протеин массой около 14 кДа из суперсемейства липид-связывающих белков. Согласно классификации, предложенной R. L. Smathers в 2011 г. [18], все представители семейства FABP носят название ткани, в которой они впервые были обнаружены: печень (L) – L-FABP или FABP1; кишечник (I) – I-FABP или FABP2; мышцы и сердце (H) – H-FABP или FABP3; адипоциты (A) – A-FABP или FABP4; эпидермис (E) – E-FABP или FABP5; подвздошная кишка (IL) – IL-FABP или FABP6; мозг (B) – B-FABP или FABP7; миелин (M) – M-FABP или FABP-8; яичко (T) – T-FABP или FABP9 [7, 19].

Подобное разделение является условным и не отражает в полной мере свойства белков. В различных тканях и органах может образовываться несколько форм FABP. Так, белок L-FABP экспрессируется в толстом кишечнике, поджелудочной железе и легочной ткани, но наибольшая концентрация биомаркера обнаруживается именно в печени. В почечной ткани также индуцируются белки FABP: в эпителии проксимальных канальцев почек синтезируется L-FABP, в дистальных канальцах почек – H-FABP [5, 20].

Молекулы FABP связываются с длинноцепочечными жирными кислотами, но имеют разную лиганд-селективность, способность к сродству и механизм связи, что объясняется отличиями в структуре каждой отдельной изоформы этих белков. FABP относятся

к группе белков – переносчиков жирных кислот, которые участвуют в транспорте последних между интра- и экстрацеллюлярным пространством, а также регулируют оксидативный стресс, связывая липофильные продукты и ограничивая их повреждающее действие на клеточные мембраны [20].

L-FABP практически не выявляется в моче у здоровых людей, так как, фильтруясь в клубочках, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, но его экскреция может значительно увеличиваться при повреждении интерстициальной ткани. Повышенная экспрессия L-FABP в клетках канальцев и его выделение с мочой были описаны в эксперименте у животных с ОПП. В почках L-FABP располагается в проксимальных канальцах и выводится в просвет канальцев вместе со связанными токсичными пероксисомальными продуктами. Именно повышенная экспрессия L-FABP и экскреция с мочой до увеличения значений уровня креатинина были описаны на нескольких животных моделях, включая модели ишемии-реперфузии и цисплатиновые модели ОПП. Известно, что экспрессия L-FABP индуцируется гипоксией и его уровень напрямую коррелирует со временем ишемии. Так, при ишемическом повреждении почек уровень L-FABP повышался более чем в 100 раз от начального уровня даже в условиях незначительной ишемии с последующей реперфузией [21–22]. На основе полученных результатов Negishi и соавт. [23] продемонстрировали, что мочевого L-FABP является перспективным маркером раннего выявления гистологических и функциональных нарушений при ишемических и нефротоксин-индуцированных ОПП. Также был продемонстрирован протективный эффект L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почек при односторонней обструкции мочеточника, а также при перегрузке проксимальных канальцев белком [21].

Некоторые авторы в своих систематических обзорах сообщают, что чувствительность мочевого L-FABP в ранней диагностике почечного повреждения составляет около 75 %, а специфичность – около 78 %, для прогностической оценки потребности в последующей заместительной почечной терапии – 69 % и 43 %, а для прогноза внутригоспитальной летальности – 93 % и 79 % соответственно. В другом метаанализе, включавшем 1 750 пациентов, прогностическая чувствительность L-FABP в моче составила в среднем около 72 % [19–22].

Следует также отметить, что пациенты с повышенными уровнями L-FABP, измеренными во время поступления в отделение интенсивной терапии, имели более высокий риск развития ОПП в течение первой недели после поступления. В недавнем исследовании тяжелобольных пациентов L-FABP в моче улучшил способность модели клинического прогнозирования прогрессирования почечного повреждения, диализа или смерти в течение последующих 7 дней среди пациентов с ранним проявлением CSA-AKI [14, 15, 20].

У педиатрических пациентов было обнаружено, что L-FABP в моче является чувствительным ранним биомаркером ОПП после операции с использованием аппарата искусственного кровообращения. Более высокие уровни мочевого L-FABP были связаны с худшими исходами или необходимостью проведения заместительной почечной терапии у таких детей [16, 22].

В 2017 г. группой исследователей проанализирована взаимосвязь пептида с хорошо установленными

маркерами риска: артериальным давлением, экскрецией альбумина и исходным уровнем скорости фильтрации в клубочках относительно прогрессирования хронического заболевания почек [24]. Также в настоящее время выявлено, что у пациентов с хроническим заболеванием почек мочевого белок отражает степень фиброза почечной паренхимы. Высокие уровни соотношения L-FABP/СКФ являлись предикторами развития терминальной почечной недостаточности. Возможно, это позволяет рассматривать экскрецию L-FABP в качестве маркера прогнозирования и мониторинга прогрессии почечной недостаточности уже на ранней стадии [22].

Кроме того, среди пациентов, перенесших крупное сердечно-сосудистое вмешательство, было описано использование NGAL и L-FABP как многообещающей комбинации, которая может улучшить диагностические характеристики выявления ОПП. Таким образом, L-FABP в моче является многообещающим маркером как для диагностики, так и для прогнозирования ОПП и его исходов среди пациентов в критическом состоянии [16, 19, 21].

Кальпротектин. Кальпротектин представляет собой гетеродимер массой около 24 кДа, в состав которого входят два кальций-связывающих мономера – S100A8 и S100A9. Изначально молекула кальпротектина была идентифицирована как специфический антимикробный белок в цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов, который высвобождается в кровотоке при активации последних. Мономеры кальпротектина являются эндогенными активаторами Toll-подобных рецепторов-4 (TLR-4), опосредуя хемотаксические реакции иммунных клеток в локусе воспалительной реакции и выступая в качестве компонента, ассоциированного с повреждением [3, 5, 19].

Роль кальпротектина в патофизиологии ОПП была продемонстрирована на примере экспериментального повреждения почек, когда в ответ на одностороннюю обструкцию мочеточника обнаружилась способность эпителиальных клеток собирательных канальцев продуцировать молекулы S100A8 и S100A9. Мономеры S100A8 и S100A9 привлекают клетки воспаления CD11b + Ly-6C + в почки, способствуя дифференцировке последних в клеточную линию CD11b + F4/80 (I α) M1-типа, что приводит к повреждению и усилению воспаления самого почечного эпителия [4, 16, 20, 21]. В дальнейшем было доказано, что вещества S100A8 и S100A9 также способны индуцироваться в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение почек у экспериментальных мышей. В данном случае именно нейтрофилы являются основным источником S100A8/9 в ишемизированной почке. Мыши с нокаутным геном S100A9, у которых отсутствует активный кальпротектин, демонстрируют большую способность к фибротическим изменениям в почках в ответ на реперфузию. Авторы предполагают, что это, вероятно, связано с повышенной дифференцировкой альтернативно активированных макрофагов M2-типа в поврежденной почке [21, 25].

Следует отметить, что во многих клинических исследованиях кальпротектин показал очень высокую точность в прогнозировании и дифференциальной диагностике ренального ОПП, однако данные критерии оценивались только у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Так, концентрации кальпротектина в моче у субъектов с врожденным ОПП были

в 36 раз выше, чем при преренальном повреждении трансплантата [5, 25]. Также исследовали зависящие от времени изменения кальпротектина у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на почках, которые сопровождались реперфузионным повреждением почек из-за временного пережатия почечной артерии. В данном исследовании концентрация кальпротектина значительно увеличивалась в конце операции (примерно через 2 часа после развития ишемии) и достигала максимальных уровней через 48 часов после вмешательства (почти с 70-кратным увеличением уровней кальпротектина по сравнению с базовым уровнем). Через 5 дней после операции уровень кальпротектина все еще был значительно повышен в группе таких больных. Однако данные критерии требуют соответствующей валидации для кардиохирургических пациентов, поэтому оценка кальпротектина как основного биомаркера CSA-AKI остается спорной [22, 26].

Кроме того, повышение уровня кальпротектина было описано при нескольких других заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и инфаркт миокарда [5, 9, 10]. При клинической интерпретации результатов определения кальпротектина в моче следует учитывать, что существуют две клинические ситуации, помимо ОПП, которые приводят к повышению уровня кальпротектина. Так как кальпротектин преимущественно синтезируется нейтрофильными и моноцитарными клетками, наличие пиурии существенно увеличивает содержание этого протеина в моче. Более того, новообразования почки также связаны с повышенным содержанием последнего в моче [9, 10, 25].

Молекула повреждения почек-1. Молекула повреждения почек-1 (Kidney Injury Molecule – KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин первого типа, имеющий три составляющие: внешний надмембранный иммуноглобулинподобный домен, трансмембранный комплекс, а также небольшую цитоплазматическую часть. У человека идентифицировано только 2 сплайсинговых варианта этого белка – KIM-1a и KIM-1b, – которые отличаются лишь одним С-терминальным участком цитоплазматического домена. KIM-1b, состоящий из 359 аминокислот, содержит в составе своей цитоплазматической части сигнальную последовательность для фосфорилирования тирозина и в основном экспрессируется в почках. В то же время KIM-1a, состоящий из 334 аминокислотных остатков, не имеет подобного сайта фосфорилирования и представлен главным образом в гепатоцитах печени [17, 26, 27].

В эксперименте было показано, что экспрессия KIM-1 в основном повышается в клетках проксимальных канальцев, после ишемически-реперфузионного повреждения. При этом активируется отщепление внеклеточного участка KIM-1 с поверхности эпителия канальцев под действием металлопротеиназ, вследствие чего уровни этого белка в моче значительно возрастают. Данный процесс опосредован активацией специфического сигнального пути ERK, а также находится под контролем фактора некроза опухоли альфа и стимулируется альбумином. Молекула KIM-1 известна также под названием «Т-клеточный иммуноглобулиновый муциновый домен 1» (TIM-1), поскольку ее низкоуровневая экспрессия была обнаружена в субпопуляции активированных Т-лимфоцитах.

Показано, что в них TIM-1 выступает в качестве молекулы-стимулятора пролиферации и продукции цитокинов. Не исключается и возможность альтернативного механизма запуска данных реакций активными формами кислорода [16, 21, 26, 27].

Однако считается, что KIM-1 участвует не только в процессах повреждения почек. Гибридизация *in situ* показала, что белок KIM-1 является маркером пролиферации и регенерации в проксимальных канальцах. В целом уровни KIM-1 в моче линейно увеличиваются с возрастом у здоровых людей, при этом более высокие значения KIM-1 отмечаются у мужчин по сравнению с женщинами [2, 6, 10, 16].

Функции растворимого KIM-1, слущенного в просвет канальцев с клеточной мембраны, до конца не изучены. Предполагается, что отщепленная часть молекулы может формировать защитный слой на поверхности эпителия проксимальных канальцев, препятствуя адгезии белковых конгломератов, формирующихся в просвете канальца при воспалении [28]. Вместе с тем некоторые авторы полагают, что по-прежнему неясно, играет ли ингибирование отщепления KIM-1 или его нейтрализация в моче положительную роль при патологии канальцев либо, напротив, способствует усилению их повреждения [10, 19–21].

Кроме того, известно, что при хронической болезни почек экспрессия KIM-1 в почечных эпителиальных клетках ведет к спонтанному и прогрессирующему интерстициальному воспалению с дальнейшим фиброзом. Это было подтверждено и Schröppel [28], показавшим, что уровень KIM-1 при хронических болезнях почек напрямую коррелирует со степенью интерстициального фиброза в почечных аллотрансплантатах до реперфузии [20, 21].

Однако значение KIM-1 в диагностике ОПП остается спорным. Вместе с тем использование комбинации этого маркера с уровнями IL-18 в диагностике CSA-AKI показало очень хорошие результаты. Исследования на взрослых показали, что KIM-1 в моче может помочь отличать пациентов с острым канальцевым некрозом от пациентов без такового и прогнозировать неблагоприятные клинические исходы, включая необходимость диализа и смертность [21, 24].

Кроме того, было обнаружено, что повышение уровня KIM-1 в моче коррелирует с повышенным риском смерти или госпитализации среди пациентов с застойной сердечной недостаточностью, независимо от оценки скорости клубочковой фильтрации [19, 22, 26].

Тем не менее не было показано, что KIM-1 является подходящим прогностическим маркером у детей [29–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дальнейшее изучение потенциальных маркеров почечной дисфункции с последующей клинической валидацией позволит в значительной мере унифицировать и облегчить диагностический поиск на любых этапах патологического процесса. Это, несомненно, повлияет на исход и выживаемость в популяциях больных с острым повреждением почек после кардиохирургических вмешательств.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Смирнов А. В., Румянцев А. Ш. Острое повреждение почек. Ч. I (проект, 2019 г.) // Нефрология. 2020. Т. 24, № 1. С. 67–95.
- Jha V., Arici M., Collins A. J. et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from “a Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference // Proceedings of the KDIGO Controversies Conference. Kidney International, 2016. Vol. 90, Is. 6. P. 1164–1174.
- Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Дьякова М. Л., Бойко А. М., Козлов Б. Н. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020. № 24. С. 11–21.
- Vives M., Hernandez A., Parramon F. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges // Int J Nephrol Renovasc Dis. 2019. Vol. 12. P. 153–166.
- Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment // Nature Reviews Nephrology. 2017. Vol. 13. P. 697–711.
- Bouchard J., Mehta R. L. Acute kidney injury in western countries // Kidney Diseases. 2016. Vol. 2, Is. 3. P. 103–110.
- Parikh C. R., Mansour S. G. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI // J Am Soc Nephrol. 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 1677–1685.
- Шафранская К. С., Каштлап В. В., Баздырев Е. Д., Барбараш О. Л. Возможности диагностики острого повреждения почек с использованием липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в кардиологии (обзор литературы) // Сибир. мед. журнал. 2011. Т. 26, № 4–1. С. 15–19.
- McIlroy D. R., Farkas D., Pan K. et al. Combining novel renal injury markers with delta serum creatinine early after cardiac surgery and risk-stratification for serious adverse outcomes: an exploratory analysis // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2018. Vol. 32, Is. 6. P. 2190–2200.
- Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек : обзор литературы // Практич. медицина. 2014. № 4. С. 125–129.
- Zhou F., Luo Q., Wang L. et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016. Vol. 49, Is. 3. P. 746–755.
- Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // J Am Soc Nephrol. 2003. Vol. 14, No. 10. P. 2534–2543.
- Paragas N., Qiu A., Zhang Q. et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time // Nat Med. 2011. Vol. 17, Is. 2. P. 216–222.
- Ranucci M., Aloisio T., Cazzaniga A. et al. Validation of renal-risk models for the prediction of non-renal replacement therapy cardiac surgery-associated acute kidney injury // Int J Cardiol. 2018. Vol. 272. P. 49–53.
- Moledina D. G., Parikh C. R., Garg A. X. et al. Association of perioperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with 3-Year mortality after cardiac surgery: a prospective observational cohort study // PLoS One. 2015. Vol. 10, Is. 6. P. e0129619.
- Smirnov A. V., Romyantsev A. Sh. Acute kidney disease. Part I. (The project 2019) // Nephrology. 2020. Vol. 24, No. 1. P. 67–95. (In Russian).
- Jha V., Arici M., Collins A. J. et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from “a Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference // Proceedings of the KDIGO Controversies Conference. Kidney international, 2016. Vol. 90, Is. 6. P. 1164–1174.
- Kamenshchikov N. O., Podoksenov Yu. K., Dyakova M. L., Boiko A. M., Kozlov B. N. Acute kidney injury in cardiac surgery: definition, epidemiology, outcomes and socio-economic significance // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2020. No. 24. P. 11–21. (In Russian).
- Vives M., Hernandez A., Parramon F. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges // Int J Nephrol Renovasc Dis. 2019. Vol. 12. P. 153–166.
- Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment // Nature Reviews Nephrology. 2017. Vol. 13. P. 697–711.
- Bouchard J., Mehta R. L. Acute kidney injury in western countries // Kidney Diseases. 2016. Vol. 2, Is. 3. P. 103–110.
- Parikh C. R., Mansour S. G. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI // J Am Soc Nephrol. 2017. Vol. 28, Is. 6. P. 1677–1685.
- Shafranskaya K. S., Kashtlap V. V., Bazdyrev E. D., Barbarash O. L. Vozmozhnosti diagnostiki ostrogo povrezhdeniya почек s ispolzovaniem lipokalina, assotsiirovannogo s zhelatinazoi neitrofilov (NGAL) v kardiologii (obzor literatury) // Sibir. med. zhurnal. 2011. Vol. 26, No. 4–1. P. 15–19. (In Russian).
- McIlroy D. R., Farkas D., Pan K. et al. Combining novel renal injury markers with delta serum creatinine early after cardiac surgery and risk-stratification for serious adverse outcomes: an exploratory analysis // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2018. Vol. 32, Is. 6. P. 2190–2200.
- Urazaeva L. I., Maksudova A. N. Biomarkers of early renal injury: review of literature // Practical Medicine. 2014. No. 4. P. 125–129. (In Russian).
- Zhou F., Luo Q., Wang L. et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: A meta-analysis // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016. Vol. 49, Is. 3. P. 746–755.
- Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // J Am Soc Nephrol. 2003. Vol. 14, No. 10. P. 2534–2543.
- Paragas N., Qiu A., Zhang Q. et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time // Nat Med. 2011. Vol. 17, Is. 2. P. 216–222.
- Ranucci M., Aloisio T., Cazzaniga A. et al. Validation of renal-risk models for the prediction of non-renal replacement therapy cardiac surgery-associated acute kidney injury // Int J Cardiol. 2018. Vol. 272. P. 49–53.
- Moledina D. G., Parikh C. R., Garg A. X. et al. Association of perioperative plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels with 3-Year mortality after cardiac surgery: a prospective observational cohort study // PLoS One. 2015. Vol. 10, Is. 6. P. e0129619.

16. Bucholz E. M. et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, Is. 4. P. 945–956.
17. Ho J., Reslerova M., Gali B. et al. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury // *Am J Kidney Dis*. 2012. Vol. 59, Is. 2. P. 196–201.
18. Smathers R. L. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions // *Hum Genomics*. 2011. Vol. 5, Is. 3. P. 170–191.
19. Engelman D. T., Crisafi C., Germain M. et al. Using urinary biomarkers to reduce acute kidney injury following cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. Vol. 160, Is. 5. P. 1235–1246.e2.
20. Zujun C., Zhengliang H., Yiqing H. et al. Novel potential biomarker of adult cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11.
21. Elmedany S. M., Naga S. S., Elsharkawy R. et al. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries // *Journal of Critical Care*. 2017. Vol. 40. P. 171–177.
22. Yamauchi T., Miyagawa S., Yoshikawa Y. et al. Risk index for postoperative acute kidney injury after valvular surgery using cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 3. P. 868–875.
23. 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. Vol. 174, Is. 4. P. 1154–1159.
24. Ни А. Н., Сергеева Е. В., Шуматова Т. А., Приходченко Н. Г., Зернова Е. С., Григорян Л. А. и др. Возможности использования маркера L-FABP в диагностике повреждения почек // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. С. 213.
25. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018. Vol. 155, Is. 6. P. 2441–2452. e13.
26. Nickolas T. L., Schmidt-Ott K. M., Canetta P. et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 59, Is. 3. P. 246–255.
27. Солохина М. П., Сергеева Н. С., Маршутина Н. В., Алентов И. И., Канукоев К. Ю. и др. KIM-1 как потенциальный серологический/уринологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов // *Онкоурология*. 2019. Т. 15, № 3. С. 132–142.
28. Schröppel B. Tubular Expression of KIM-1 Does not predict delayed function after transplantation // *J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 21, Is. 3. P. 536–542.
29. Goldstein S. L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? // *Pediatr Nephrol*. 2011. Vol. 26, Is. 4. P. 509–522.
30. Fontnouvelle C. A., Greenberg J. H., Thiessen-Philbrook H. R. et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor predict acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 6. P. 2072–2079.
31. Jefferies J. L., Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Progress in Pediatric Cardiology*. 2016. Vol. 41. P. 9–16.
16. Bucholz E. M. et al. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, Is. 4. P. 945–956.
17. Ho J., Reslerova M., Gali B. et al. Serum creatinine measurement immediately after cardiac surgery and prediction of acute kidney injury // *Am J Kidney Dis*. 2012. Vol. 59, Is. 2. P. 196–201.
18. Smathers R. L. The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions // *Hum Genomics*. 2011. Vol. 5, Is. 3. P. 170–191.
19. Engelman D. T., Crisafi C., Germain M. et al. Using urinary biomarkers to reduce acute kidney injury following cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020. Vol. 160, Is. 5. P. 1235–1246.e2.
20. Zujun C., Zhengliang H., Yiqing H. et al. Novel potential biomarker of adult cardiac surgery-associated acute kidney injury // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11.
21. Elmedany S. M., Naga S. S., Elsharkawy R. et al. Novel urinary biomarkers and the early detection of acute kidney injury after open cardiac surgeries // *Journal of Critical Care*. 2017. Vol. 40. P. 171–177.
22. Yamauchi T., Miyagawa S., Yoshikawa Y. et al. Risk index for postoperative acute kidney injury after valvular surgery using cardiopulmonary bypass // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 3. P. 868–875.
23. 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. Vol. 174, Is. 4. P. 1154–1159.
24. Ni A. N., Sergeeva E. V., Shumatova T. A., Prihodchenko N. G., Zernova E. S., Grigoryan L. A. et al. The use of the L-FABP marker in the diagnosis of kidney damage // *Modern problems of science and education*. 2018. No. 4. P. 213. (In Russian).
25. Albert C., Albert A., Kube J. et al. Urinary biomarkers may provide prognostic information for subclinical acute kidney injury after cardiac surgery // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018. Vol. 155, Is. 6. P. 2441–2452. e13.
26. Nickolas T. L., Schmidt-Ott K. M., Canetta P. et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 59, Is. 3. P. 246–255.
27. Solokhina M. P., Sergeeva N. S., Marshutina N. V., Alentov I. I., Kanukoev K. Yu. et al. KIM-1 as a potential serological/urinological tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity // *Cancer Urology*. 2019. Vol. 15, No. 3. P. 132–142. (In Russian).
28. Schröppel B. Tubular Expression of KIM-1 Does not predict delayed function after transplantation // *J Am Soc Nephrol*. 2010. Vol. 21, Is. 3. P. 536–542.
29. Goldstein S. L., Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? // *Pediatr Nephrol*. 2011. Vol. 26, Is. 4. P. 509–522.
30. Fontnouvelle C. A., Greenberg J. H., Thiessen-Philbrook H. R. et al. Interleukin-8 and tumor necrosis factor predict acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Ann Thorac Surg*. 2017. Vol. 104, Is. 6. P. 2072–2079.
31. Jefferies J. L., Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery // *Progress in Pediatric Cardiology*. 2016. Vol. 41. P. 9–16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Греков Илья Сергеевич – врач-патологоанатом, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк.

E-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com

ABOUT THE AUTHOR

Ilya S. Grekov – Pathologist, M. Gorky Donetsk National Medical University; Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk.

E-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com