

Острое повреждение почек и канальцевые биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В.А. ДОБРОНРАВОВ, К.А. СМОРНОВ, Б.В. АФАНАСЬЕВ, О.В. ГАЛКИНА, А.В. СМОРНОВ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение значения молекулярных биомаркеров (БМ), ассоциированных с повреждением эпителия клубочков почек, в развитии и прогнозировании острой дисфункции почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Материалы и методы. В открытое обсервационное проспективное исследование включены 90 больных (46 мужчин и 44 женщины), которым выполнена ТГСК. В образцах мочи за 7 дней до ТГСК (неделя 0), на 1, 2, 3, 4 и 5-й неделях измерены концентрации БМ (кальбиндина, кластерина, интерлейкина-18 — IL-18, молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1), глутатион-S-трансферазы (л-класс) (GST-л), протеина хемотаксиса моноцитов 1-го типа (MCP-1). Одновременно мониторировали основные клинические показатели. Диагностику и стратификацию тяжести острого повреждения почек (ОПП) проводили согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Результаты. Число случаев с ОПП на 1, 2, 3, 4 и 5-й неделях после ТГСК составило 7,8, 8,9, 12,5, 27,3 и 35,9% соответственно. Повышение содержания БМ в моче (больше медианы) выявляли существенно чаще, чем случаи ОПП. Экскреция с мочой большинства БМ резко увеличивалась в раннем периоде ТГСК. Медиана числа одновременно повышенных БМ составила 3 (2; 5) за весь период наблюдения. При множественном регрессионном анализе кластерин, MCP-1 и KIM-1 имели прямую достоверную независимую от других анализируемых параметров связь с концентрацией креатинина в сыворотке крови на неделе, следующей за определением БМ. Повышение мочевого экскреции KIM-1 и (или) MCP-1 не зависело от других клинических показателей и ассоциировано с увеличением относительного риска (ОР) развития ОПП (ОР ОПП возрастал в 2,3 раза при повышении одного из этих показателей и 3,4 раза при увеличении обоих).

Заключение. Множественные ренотоксичные воздействия при ТГСК приводят к существенному и одновременному повышению экскреции с мочой БМ повреждения канальцев почек; среди изученных БМ KIM-1 и MCP-1 представляются наиболее подходящими для оценки риска ОПП у данного контингента больных в рамках предиктивного диагностического подхода.

Ключевые слова: острое повреждение почек, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, биомаркеры.

Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation

V.A. DOBRONRAVOV, K.A. SMIRNOV, B.V. AFANASIEV, O.V. GALKINA, A.V. SMIRNOV

I.P. Pavlov First Saint Petersburg Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To determine the value of molecular biomarkers (BMs) associated with tubular epithelial damage in developing and predicting acute kidney injury (AKI) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Subjects and methods. The open-label observational prospective study enrolled 90 patients (46 males and 44 females) who had undergone HSCT. The concentrations of BMs (calbindin, clusterin, interleukin-18 (IL-18), kidney injury molecules-1 (KIM-1), glutathione S-transferase-л (GST-л), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) were measured in urinary samples 7 days before HSCT (week 0) and at weeks 1, 2, 3, 4, and 5. Main clinical parameters were simultaneously monitored. AKI was diagnosed and stratified according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines.

Results. At weeks 1, 2, 3, 4, and 5 after HSCT, the proportion of AKI cases was 7.8, 8.9, 12.5, 27.3, and 35.9%, respectively. The elevated urinary levels of BMs (above the median) were found to be substantially more common than AKI cases. The urinary excretion of the majority of BMs dramatically increased in the early HSCT period. The median number of simultaneously elevated BMs was 3 (2; 5) during the entire follow-up period. Clusterin, MCP-1 and KIM-1 positively and significantly correlated with serum creatinine at the week following the determination of BMs in the multivariate linear regression models adjusted for other confounders. The higher urinary KIM-1 and/or MCP-1 excretion regardless of other clinical indicators was associated with the higher relative risk (RR) of AKI, which increased by 2.3 times with a rise in one of these indicators and by 3.4 times with a rise in both indicators.

Conclusion. Multiple renal toxic effects after HSCT result in a substantial and simultaneous elevation of urinary excretion of BMs for tubular damage. Among the BMs studied, KIM-1 and MCP-1 seem to be the most suitable molecules for assessing the risk of AKI in this cohort of patient within the predictive diagnostic approach.

Keywords: acute kidney injury, hematopoietic stem cell transplantation, biomarkers.

АД — артериальное давление
АлАТ — аланинаминотрансфераза
БМ — биомаркеры
ДИ — доверительный интервал
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ОПП — острое повреждение почек
ОР — относительный риск

ОРТПХ — острая реакция трансплантат против хозяина
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ХБП — хроническая болезнь почек
åVжидк — суммарный объем введенной жидкости за сутки
GST-л — глутатион-S-трансфераза л-класса

IL-18 — интерлейкин-18
KIM-1 — молекула повреждения почек I-го типа

MCP-1 — протеин хемотаксиса моноцитов I-го типа
PCr — концентрация креатинина в сыворотке крови

Острое повреждение почек (ОПП) — существенная проблема современной медицины, частое осложнение больничного течения различных заболеваний и фактор риска смерти [1]. Кроме того, известно о роли ОПП как предиктора, ассоциированного с развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [2] — распространенной медицинской и социальной проблемы.

Общепринятыми критериями диагностики и тяжести ОПП, в том числе у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), являются концентрация креатинина в сыворотке крови (PCr) и темпы снижения диуреза [3], что отражено в зарубежных и отечественных рекомендациях [4, 5]. Вместе с тем PCr и диурез, отражая развитие выраженного ОПП, не являются достаточно специфичными [6, 7] и чувствительными [8] маркерами начальных стадий повреждения органа. Данные показатели скорее позволяют констатировать развитие существенного и, как правило, необратимого ОПП, но не позволяют решать задачи превентивной медицины [4].

В то же время между повреждающим воздействием и развитием дисфункции органа лежит целый ряд молекулярных реакций, которые происходят в жизнеспособных клетках и могут служить основой развития подходов к ранней диагностике обсуждаемого состояния [9—11]. Известно, что резидентными и иммунными клетками почки увеличивается экспрессия ряда молекул, которые могут служить биомаркерами (БМ) ранних стадий повреждения органа, когда изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и PCr еще отсутствуют [10—12]. Высокая эффективность определения БМ для прогнозирования некоторых этиопатогенетических вариантов ОПП показана в ряде исследований [13—17], однако подобные данные для ОПП при ТГСК ограничены.

Цели настоящего исследования: а) проверка гипотезы о молекулярных изменениях, возникающих в ответ на действие ренотоксичных факторов и опережающих развитие острой дисфункции органа; б) оценка возможности применения БМ повреждения почек для предиктивной диагностики в клинической модели ОПП, развивающегося при ТГСК.

Материалы и методы

Клинико-демографическая характеристика больных. В открытое наблюдательное проспективное исследование включили 90 больных, которым выполнена ТГСК, не имевших существенных

Сведения об авторах:

Смирнов Кирилл Алексеевич — очный аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней, врач-нефролог отд-ния хронического гемодиализа

Афанасьев Борис Владимирович — д.м.н., проф., дир. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

Галкина Ольга Владимировна — к.б.н., доц., зав. лаб. биохимического гомеостаза НИИ нефрологии

Смирнов Алексей Владимирович — д.м.н., проф., директор НИИ нефрологии, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

Таблица 1. Клинические и демографические данные 90 больных с ТГСК

Показатель	Значение
Пол (ж/м)	44/46 (49/51)
Средний возраст, годы	33,8±11,9
Тип трансплантации (алло/ауто)	88/2 (98/2,3)
Режим кондиционирования (МА/НМА)	26/64 (29/71)
Основной диагноз:	
ХЛ	7 (8)
ОМЛ	37 (41)
ОЛЛ	22 (25)
МДС	9 (10)
ХМЛ	9 (10)
другие	6 (6)
Ремиссия основного заболевания (да/нет):	
полная	37 (41)
неполная	19 (21)
Совместимость донора и реципиента по HLA:	
полная	66 (73,3)
неполная	24 (26,7)
Пол донора:	
мужской	68 (75,6)
женский	22 (24,4)
ТГСК в анамнезе (да/нет)	3/86 (3,5/96,5)
Артериальная гипертензия до ТГСК (да/нет)	14/76 (15,6/84,4)
рСКФ до ТГСК, мл/мин/1,73 м ²	94,9±23,5
Число курсов химиотерапии до ТГСК	6,3±5,6

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm SD$. Алло — аллогенная трансплантация; ауто — аутологичная трансплантация; МА — миелоаблативный режим кондиционирования; НМА — немиелоаблативный режим кондиционирования; ХЛ — лимфома Ходжкина; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; МДС — миелодиспластический синдром; ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз; НХЛ — неходжкинская лимфома; HLA — human leucocyte antigen; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; SD — стандартное отклонение.

изменений мочевыделительной системы. Основные клинические и демографические показатели обследуемой группы представлены в табл. 1.

Период наблюдения составил 6 нед и включал: неделю 0 (до выполнения процедуры кондиционирования и ТГСК), 1—5-ю неделю после трансплантации.

Клинические данные. На каждой неделе (0—5-я) у всех больных анализировали уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), суммарный объем введенной жидкости за сутки ($\Delta V_{\text{жидк.}}$), развитие мукозита, клинически значимые инфекционные осложнения (локальные и системные), острую реакцию трансплантат против хозяина (ОРТПХ), применение потенциально нефротоксичных препаратов. В пери-

Контактная информация:

Добронравов Владимир Александрович — д.м.н., проф., зам. дир. НИИ нефрологии; 197089 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17; тел.: +7(812)234-6656; e-mail: dobbronravov@nephrolog.ru

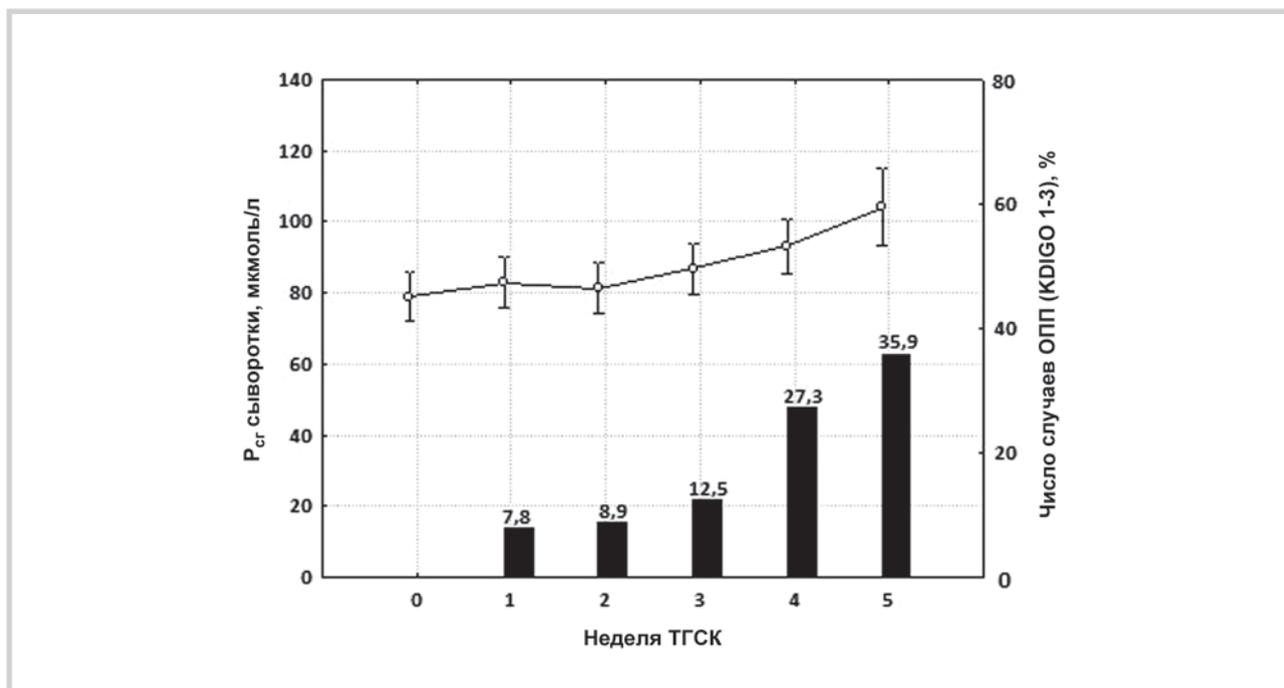


Рис. 1. Число случаев клинического ОПП (KDIGO 1—3) и PCr в посттрансплантационном периоде.

од наблюдения у всех больных проводили мониторинг PCr, аланинаминотрансферазы (АлАТ), альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемоглобина, а также числа эритроцитов и лейкоцитов. Диагностику и стратификацию тяжести ОПП осуществляли в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) [5].

Определение БМ. Согласно общепринятой методике у больных брали образцы утренней мочи, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, аликвотировали и криоконсервировали при температуре -80°C до выполнения анализов. В образцах мочи на каждой неделе (0—5-я) периода проспективного наблюдения определяли концентрацию кальбиндина, кластерина, интерлейкина-18 (IL-18), молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1), глутатион-S-трансферазы π -класса (GST- π), протеина хемотаксиса моноцитов 1-го типа (MCP-1) с применением реагентов BIO-RAD («Laboratories, Inc.», США) на анализаторе Bio-Plex 200 того же производителя. Концентрации всех БМ скорректированы на креатинин мочи. Повышением уровня БМ считали уровни, превышающие медиану всех значений периода наблюдения. БМ определены в контрольной группе здоровых добровольцев (24 мужчины и 9 женщин) в возрасте от 17 до 40 лет.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ. Каждую временную точку периода проспективного наблюдения включали в анализ как отдельный случай (всего 474 с вычетом неполных наблюдений). Для сравнительного межгруппового анализа применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Множественный линейный регрессионный анализ использовали для выявления связи БМ с непрерывными переменными типа PCr. Для оценки прогностической значимости БМ применяли многофакторный логистический регрессионный анализ, в котором они служили независимыми переменными. Регрессионные модели скорректированы по другим потенциальным клиническим факторам риска ОПП путем их принудительного включения с последующим пошаговым исключением в модель логистической регрессии. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), медиана с интерквартильным размахом — Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), среднее и 95% доверительный интервал (95% ДИ), среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Межгрупповые различия или регрес-

сионные коэффициенты (при многофакторном анализе) считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Доля случаев ОПП по критериям KDIGO (стадия 1—3), в раннем посттрансплантационном периоде увеличилась в динамике, достигнув максимума на 5-й неделе (рис. 1). Одновременно отмечали закономерную тенденцию к нарастанию PCr, однако 95% ДИ его средних значений оставался в пределах нормы.

В то же время число случаев с повышением содержания БМ в моче выше медианы существенно превышало число случаев ОПП. Характерным являлось синхронное повышение нескольких БМ: медиана их числа составила 3 (2; 5) за весь период наблюдения и незначительно варьировала на разных его сроках (табл. 2).

Экскреция большинства БМ с мочой кратно возрастала на 1—5-й неделе в сравнении с исходными показателями на неделе 0, хотя их вариабельность была существенной. Обращало внимание, что концентрации большинства БМ на неделе 0 выше соответствующих показателей контрольной группы (рис. 2).

При применении моделей множественной линейной регрессии, скорректированных по ряду основных клинических показателей, отражающих течение раннего посттрансплантационного периода, выявлено, что кластерин, MCP-1 и KIM-1 имеют прямую достоверную связь с показателями PCr, независимую от других анализируемых параметров (табл. 3). Экскреция IL-18 отрицательно связана с PCr на неделе, следующей за определением БМ.

При множественном логистическом регрессионном анализе относительный риск (ОР) ОПП на неделе, следующей за определением БМ, достоверно увеличивался при повышении концентрации KIM-1 и (или) MCP-1 выше

Таблица 2. Частота выявления повышения молекулярных БМ в зависимости от сроков после ТГСК

Неделя ТГСК	Кальбиндин, %	Кластерин, %	GST-π, %	IL-18, %	KIM-1, %	MCP-1, %	N БМ, Me (25-й процентиль; 75-й процентиль)
0	16,7	70,4	66,7	24,1	38,9	44,4	3 (1; 3)
1-я	32,4	89,7	91,2	30,9	58,8	48,5	3 (2; 5)
2-я	42,6	86,8	88,2	32,4	60,3	50,0	4 (2; 5)
3-я	30,0	90,0	78,6	28,6	67,1	58,6	4 (2; 5)
4-я	23,5	92,6	86,8	23,5	60,3	70,6	3 (3; 4)
5-я	46,9	96,9	90,6	34,4	62,5	93,8	4 (4; 5)

Примечание. GST-π— глутатион-S-трансфераза (π-класс); IL-18 — интерлейкин-18; KIM-1 — молекула повреждения почек-1; MCP-1 — протеин хемотаксиса моноцитов-1; N БМ — медиана числа БМ со значениями больше медианы.

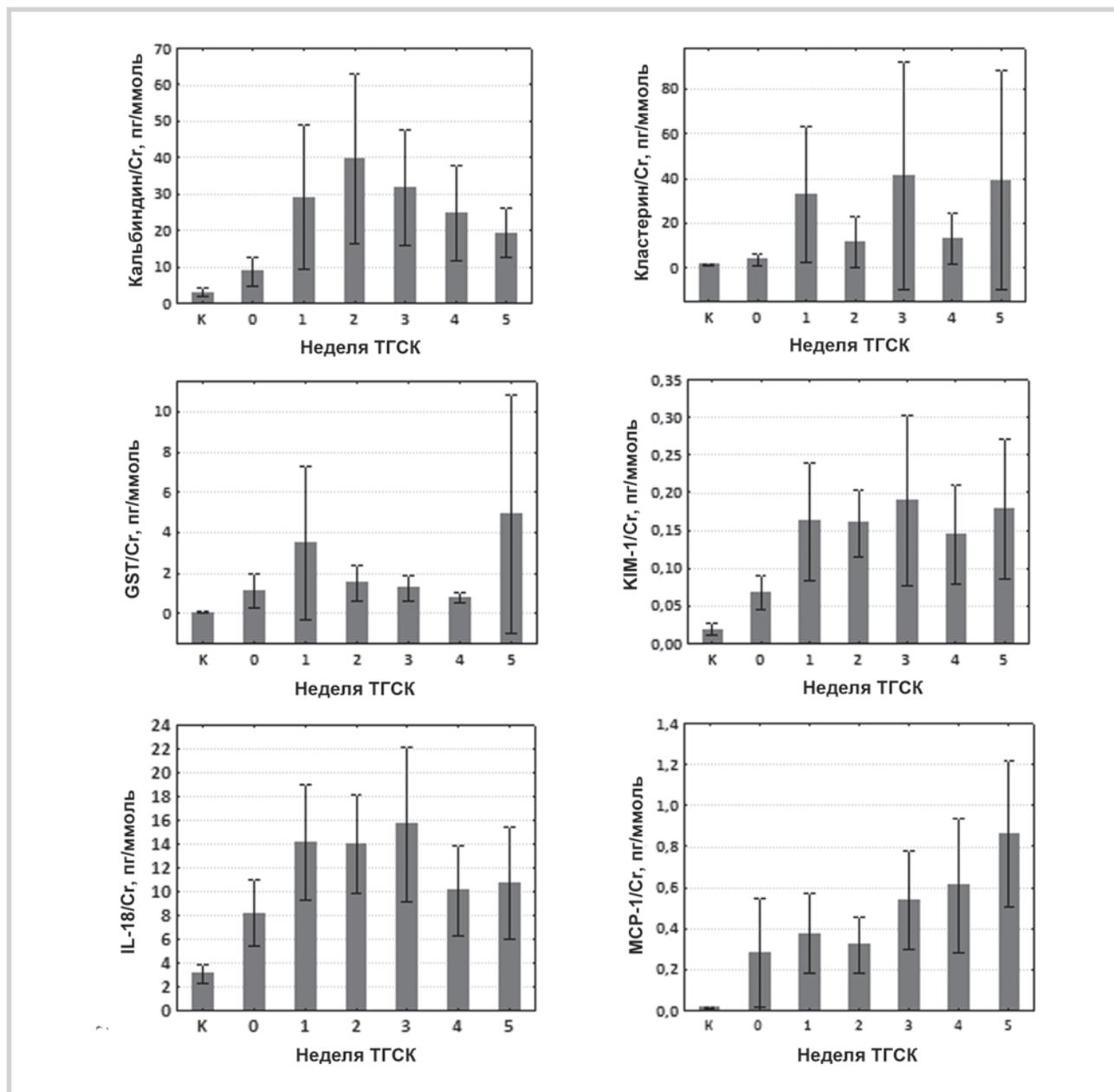


Рис. 2. Динамика концентраций мочевых БМ в раннем посттрансплантационном периоде*.

* — для всех БМ PANOVA <0,001.

Таблица 3. Связь БМ и показатели РСг (результаты множественного линейного регрессионного анализа)*

Зависимая переменная	БМ	Beta±SEM	p
РСг на следующей неделе	Кластерин	0,162±0,057	0,005
	МСР-1	0,194±0,058	0,001
	КИМ-1	0,153±0,057	0,008
	IL-18	-0,143±0,056	0,012
Абсолютное увеличение РСг по сравнению с предыдущей неделей	Кластерин	0,348±0,057	<0,001
	МСР-1	0,185±0,061	0,002
	КИМ-1	0,135±0,060	0,026
Абсолютное увеличение РСг по сравнению с неделей 0	Кластерин	0,351±0,057	<0,001
	МСР-1	0,372±0,057	<0,001
	КИМ-1	0,149±0,060	0,014

Примечание. * — все модели скорректированы по следующим показателям: возраст на момент трансплантации; пол; САД; ДАД; SVжидк.; гемоглобин; лейкоциты; эритроциты; альбумин крови; АЛАТ; ЛДГ; мукозит степень (0–3); инфекция (0 — нет инфекции, 1 — локальная инфекция; 2 — системная инфекция); оРТПХ (да/нет); сумма нефротоксичных лекарственных препаратов (n).

медианы (табл. 4). ОР ОПП возрастал в 2,3 раза при повышении одного из этих показателей и в 3,4 раза при увеличении обоих. Связь повышения концентрации КИМ-1 и (или) МСР-1 с ОР ОПП не зависела от действия других потенциальных предикторов, в том числе тех, которые имели достоверную связь с ОР в финальной модели. Другие исследованные БМ не ассоциированы с риском развития ОПП, ни по отдельности, ни в различных комбинациях.

Обсуждение

ОПП является распространенным осложнением раннего посттрансплантационного периода, ассоциированным с ухудшением ближайших и отдаленных исходов ТГСК [18, 19]. Одна из особенностей патогенеза дисфункции почек при ТГСК — одновременное воздействие множества ренотоксичных факторов, включающих лекарственные препараты, нарушение системной гемодинамики, инфекции, дисрегуляцию иммунитета и другие с возможностью реализации разных механизмов повреждения эпителия клубочков почек. Массивная гидратация, лекарственное увеличение канальцевой секреции, потеря массы тела — не полный перечень обстоятельств, снижающих эффективность применения обычных критериев ОПП для этого контингента больных [18]. Известны данные о клинической информативности определения БМ — молекул, экспрессируемых резидентными и иммунными клетками почек в ответ на повреждение, при различных этиопатогенетических вариантах их повреждения [11–16]. Вместе с тем представлены только единичные публикации, касающиеся сравнительного анализа роли разных БМ в развитии ОПП, в том числе при ТГСК [17, 20].

Полученные результаты позволили определить направления развития предиктивной диагностики ОПП после ТГСК. В частности, отбор БМ путем применения регрессионных моделей позволил впервые установить, что КИМ-1 и МСР-1 являются перспективными кандидатными молекулами для оценки риска ОПП при ТГСК и определения соответствующих превентивных мер. Это заключение основано также на том, что повышение concentra-

ции КИМ-1 и (или) МСР-1 связано с риском ОПП независимо от других существенных клинических факторов (см. табл. 3).

В отличие от «скромных» изменений РСг анализируемые БМ в этом исследовании реагировали на множественные воздействия посттрансплантационного периода значительно более выражено, а эта реакция предшествовала возникновению ОПП. Представленные данные с применением широкой панели молекулярных БМ, отражающих различные ответы клетки на повреждение, определенно подтверждают базовые клинико-физиологические представления о последствиях острого действия ренотоксичных факторов на эпителий почки [9, 11]. Последние предполагают наличие стадийности клеточного ответа: первичной стадии, когда резидентные клетки органа в условиях повреждения сохраняют жизнеспособность, и вторичной — развития собственно дисфункции почек (т.е. ОПП), в основе которой лежат механизмы гибели клеток [11]. Повышение БМ, опережающее рост РСг и развитие ОПП, очевидно, отражает начальные фазы клеточного ответа на повреждение в примененной клинической модели.

Данные о большей распространенности случаев повышения БМ в сравнении с частотой ОПП также делают понятным, что не все клеточные реакции канальцевого эпителия, оцениваемые по экспрессии БМ, заканчиваются развитием дисфункции почек. Полученные данные не удивительны с физиологических позиций, поскольку адаптация клетки к внешнему воздействию предшествует ее гибели и развитию функционального дефекта. Можно предполагать, что для развития ОПП имеет значение баланс разных механизмов адаптации. Вероятно, некоторые клеточно-молекулярные механизмы адаптации связаны с развитием неблагоприятных событий, индуцируя апоптоз/некроптоз; другие являются отражением «физиологических» реакций, направленных на сохранение жизнеспособности клетки. В частности, удалось установить, что КИМ-1 и МСР-1 достоверно и независимо связаны и с показателями РСг, и с риском развития последующего ОПП. В то же время мочевая экскреция кластерина не ассоциирована с прогнозом развития ОПП, несмотря на существенное повышение и связь с РСг. Кальбиндин, GST-л

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с риском ОПП (пошаговое исключение переменных*)

Показатель, ед	V±SD	Статистика Вальда	p	Exp(β)	95% ДИ для Exp(β)
KIM/МСР (0—1—2)	—	10,330	0,006	—	—
KIM/МСР (1)	0,819±0,392	4,374	0,036	2,269	От 1,053 до 4,892
KIM/МСР (2)	1,212±0,378	10,273	0,001	3,361	От 1,602 до 7,054
АДср, мм рт.ст.	0,025±0,012	4,513	0,034	1,025	От 1,002 до 1,048
SVжидк., л	-0,335±0,101	11,068	0,001	0,716	От 0,587 до 0,871
Гемоглобин, г/л	-0,019±0,008	6,180	0,013	0,981	От 0,966 до 0,996
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	0,096±0,049	3,873	0,049	1,101	От 1,000 до 1,212

Примечание. * — переменные включенные в модель на шаге 1: возраст на момент трансплантации, пол, РСг, тип кондиционирования, SVжидк., гемоглобин, лейкоциты, АлАТ, мукозит (степень 0—3), оРТПХ (да/нет), сумма нефротоксичных лекарственных препаратов (n), KIM/МСР, АДср.

не связаны с дисфункцией почек, а IL-18 имел негативную связь с РСг. Это указывает на возможную связь его экспрессии с реализацией протективных механизмов в канальцевом эпителии при ТГСК. Подобные данные с клинических позиций подтверждают некоторые наблюдения о цитопротективности или ассоциации исследуемых молекул с типичными морфологическими изменениями, отражающими совершившееся ОПП [21, 22].

Заключение

Таким образом, реализация множественных ренотоксических воздействий в раннем периоде ТГСК приводит к существенному повышению экскреции с мочой ряда мо-

лекулярных БМ повреждения канальцев почек. Данные о прогностическом значении KIM-1 и МСР-1 в отношении развития ОПП представляются перспективными для применения в клинической практике в рамках предиктивного диагностического подхода.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе правительства Санкт-Петербурга и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Конкурс инновационных научных проектов ПСПбГМУ 2015 г.).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):12-20. doi:10.2215/CJN.02730313.
- Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI—an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(12):735-739. doi:10.1038/nrneph.2012.197.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):33-37. doi:10.1007/s00134-003-2078-3.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. *Нефрология.* 2016; 20(1):79-104.
- Kellum JA, Aspelin P, Barsoum RS et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements.* 2012;(2):1. doi:10.1038/kisup.2012.1.
- Hjortrup PB, Haase N et al. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Critical Care.* 2013;17(2):211. doi:10.1186/cc11855.
- Martensson J, Martling CR, Bell M Novel Biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012;109(6):843-850. doi:10.1093/bja/aes357.
- Coca SG, Parikh CR Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):481-490. doi:10.2215/CJN.03520807.
- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. *Compr Physiol.* 2012;2(2):1303-1353. doi:10.1002/cphy.c110041.
- Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463-493. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. *Острое повреждение почек.* М.: Медицинское информационное агентство; 2015.
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив. *Нефрология.* 2008;12(3):7-12.
- Soni SS, Cruz D, Bobek I NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol.* 2010; 42(1):141-150. doi:10.1007/s11255-009-9608-z.

14. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey SS et al. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(2):234-241.
doi:10.1177/0218492313502028.
15. Field M, Dronovalli V, Mistry P et al. Urinary biomarkers of acute kidney injury in deceased organ donors—kidney injury molecule-1 as an adjunct to predicting outcome. *Clin Transplant.* 2014;28(7): 808-815.
doi:10.1111/ctr.12383.
16. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом. *Фундаментальные исследования.* 2013;9(4):698-702.
17. Shingai N, Morito T. Urinary Liver-Type Fatty Acid-binding Protein Linked with Increased Risk of Acute Kidney Injury after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(12):2010-2014.
doi:10.1016/j.bbmt.2014.08.022.
18. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplantation.* 2011; 46(11):1399-1408.
doi:10.1038/bmt.2011.46.
19. Sawinski D. The Kidney Effects of Hematopoietic stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014;21(1): 96-105.
doi:10.1053/j.ackd.2013.08.007.
20. Metzger J, Kirsch T, Schiffer E et al. Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;78(12):1252-1262.
doi:10.1038/ki.2010.322.
21. Kuwata K, Nakamura I, Ide M, Sato H, Nishikawa S, Tanaka M. Comparison of changes in urinary and blood levels of biomarkers associated with proximal tubular injury in rat models. *J Toxicol Pathol.* 2015;28(3):151-164.
doi:10.1293/tox.2014-0039.
22. Alnasser HA, Guan Q, Zhang F, Gleave ME, Nguan CY, Du C. Requirement of clusterin expression for prosurvival autophagy in hypoxic kidney tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(2):F160-F173.
doi:10.1152/ajprenal.00304.2015.

Поступила 15.02.2016