

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

QUI BENE DIAGNOSCIT – BENE CURAT

(Кто хорошо диагностирует, тот хорошо лечит)

(Гален, II век до н.э)

А.В. Казаченко^{1,2}, Д.А. Войтко¹, М.Ю. Просьянников¹, О.В. Константинова¹, Н.В. Анохин¹, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул, Москва, 105425, Россия

² Российский университет Дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

³ НМИЦ радиологии Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский пр-д, Москва, 125284, Россия

⁴ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

Контакт: Войтко Дмитрий Алексеевич, 1987vda@mail.ru

Аннотация:

Введение. За последнее десятилетие отмечается прогрессивное увеличение числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Ранняя диагностика почечной недостаточности, позволяет предотвратить необратимые последствия, ведущие к инвалидности и значительным медико-экономическим затратам.

Цель: провести анализ современных маркеров определения функциональной способности почек.

Материалы и методы. Проведен поиск в PubMed и eLibrary, по ключевым словам, креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), клиренс, формулы для расчета клиренса креатинина, цистатин С, β -2-микроглобулин, β -связанный белок, NGAL, KIM-1, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь. Было найдено 389 источников, исходя из актуальности которых отобраны 80 статей.

Результаты. Оценка СКФ и выявление альбуминурии являются наиболее эффективными методами, но используемые для расчета СКФ биомаркеры подвержены влиянию ряда факторов и не позволяют оценивать функцию почек в режиме реального времени. Для раннего прогнозирования острого почечного повреждения наиболее подходящими биомаркерами принято считать: NGAL и KIM-1 и ИЛ-18. Уравнения, объединяющие цистатин С и креатинин r , работают лучше, чем уравнения, использующие только цистатин С или креатинин, особенно в ситуациях, когда необходимо подтвердить ХБП. Сочетание креатинина, цистатина С и отношения альбумина мочи к креатинину улучшает стратификацию риска прогрессирования заболевания почек и смертности. Новейшие разработки биомаркеров позволяют надеяться, что в ближайшем будущем оценка функциональной способности почек будет осуществляться в режиме реального времени и станет общеклинической практикой современного врача.

Заключение. Современные биомаркеры функциональной способности почек позволяют не только оценить функцию, но и осуществлять скрининг заболеваний, проводить дифференциальную диагностику, а также оценивать эффективность проводимого лечения. Современный подход к диагностике почечной дисфункции должен строиться не только на ее диагностике, но и на определении топике поражения нефрона.

Ключевые слова: маркеры функции почек; креатинин, мочевины; скорость клубочковой фильтрации; клиренс; формулы для расчета клиренса креатинина; цистатин С; β -2-микроглобулин; β -связанный белок; NGAL; KIM-1; хроническая болезнь почек; хроническая почечная недостаточность; мочекаменная болезнь.

Для цитирования: Казаченко А.В., Войтко Д.А., Просьянников М.Ю., Константинова О.В., Анохин Н.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(1):174-187; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice

LITERATURE REVIEW

QUI BENE DIAGNOSCIT – BENE CURAT

(He who diagnoses well, he treats well)

(Galen, 2nd century BC)

A. V. Kazachenko^{1,2}, D. A. Voytko¹, M. Yu. Prosyannikov¹, O. V. Konstantinova¹, N. V. Anokhin¹, O. I. Apolikhin¹, A. D. Kaprin^{2,3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

⁴ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Contacts: Dmitry A. Voytko, 1987vda@mail.ru

Summary:

Introduction. Over the past decade, there has been a progressive increase in the number of patients with chronic kidney disease (CKD). Early diagnosis of renal insufficiency allows to prevent irreversible consequences leading to disability and significant medical and economic costs.

Purpose: to analyze modern markers for determining the functional ability of the kidneys.

Materials and methods. A search was carried out in PubMed and Library, according to the keywords creatinine, urea, glomerular filtration rate (GFR), clearance, formulas for calculating creatinine clearance, cystatin C, β 2-microglobulin, β -bound protein, NGAL, KIM-1, chronic kidney disease, chronic renal failure, urolithiasis. We found 389 sources no older than 10 years (published after 2012) that were relevant to the topic of the review. 80 articles were selected directly for citation in the review.

Results. GFR assessment and detection of albuminuria are the most effective methods, but biomarkers used to calculate GFR are subject to a number of factors and do not allow assessing kidney function in real time. For early prediction of acute renal injury, the most suitable biomarkers are considered to be: NGAL and KIM-1 and IL-18. Equations combining cystatin C and creatinine work better than equations using only cystatin C or creatinine, especially in situations where it is necessary to confirm chronic kidney disease. The combination of creatinine, cystatin C and the ratio of urine albumin to creatinine improves the stratification of the risk of progression of kidney disease and mortality. The latest developments in biomarkers allow us to hope that in the near future the assessment of the functional ability of the kidneys will be carried out in real time and will become a general clinical practice of a modern doctor.

Conclusion. Modern biomarkers of the functional ability of the kidneys allow not only to evaluate the function, but also to screen for diseases, conduct differential diagnosis, and evaluate the effectiveness of the treatment. The modern approach to the diagnosis of renal dysfunction should be based not only on its diagnosis, but also on determining the topic of nephron damage.

Key words: markers of kidney function; creatinine; urea; glomerular filtration rate; clearance; formulas for calculating creatinine clearance; cystatin C; β 2-microglobulin; β -bound protein; NGAL; KIM-1; chronic kidney disease; chronic renal failure; urolithiasis.

For citation: Kazachenko A.V., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., Konstantinova O.V., Anokhin N.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):174-187; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187>

ВВЕДЕНИЕ

Поздняя диагностика и несвоевременное лечение заболеваний почек являются одними из ведущих причин развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). В общей популяции распространенность ХПН составляет в среднем – 13,4%, в Российской Федерации снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте 60 лет и старше, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16%, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний она возрастает до 26% [1, 2].

Социально-экономические факторы, а также образ жизни (например, диета, недосыпание, курение и малоподвижный образ жизни), системные и метаболические нарушения, включающие сахарный диабет, подагру и сердечно-сосудистые заболевания ускоряют развитие и прогрессирование почечной недостаточности, что проявляется в прогрессивном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

Нефролитиаз, являясь хроническим заболеванием обмена веществ, значительно увеличивает риск развития и прогрессирования почечной недостаточности и в 2–3% случаев является причиной хронических болезней почек (ХБП) [4]. По сравнению с здоровыми лицами у пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) отмечается более низкая расчетная СКФ [5]. Объяснением этому может служить то, что нефролитиаз имеет много общих факторов риска с ХБП, включая использование нефротоксических анальгетиков для обезболивания при обструктивной уропатии, снижение

потребления жидкости, повышенное потребление белка с пищей, рецидивирующая инфекция мочевыделительной системы, структурные аномалии мочевыводящих путей, воздействие контрастных веществ для визуализации и др. [6].

Кроме того, любой вид оперативного лечения, вне зависимости от вида воздействия (ударно-волновая или контактная литотрипсия), а также операции, сопровождаемые ишемией почки (резекция почки, особенно единственной) вызывает повреждение почечной паренхимы, а также воспаление и фиброз, что в последствии становится причиной развития и прогрессирования почечной недостаточности.

Виды камней по химическому составу по-разному коррелируют с риском развития ХБП. Например, цистиновые камни вызывают самый высокий риск прогрессирования, за ними следуют мочекишечные и струвитные камни [7]. В работе G. Gambaro и соавт. это объясняется тем, что камни из кальция фосфата (брушит) часто образуют пробки в протоках Беллини и вызывают обструкцию, а кристаллы мочевой кислоты приводят к воспалению и фиброзу почечных канальцев, наличие же хронического воспаления, обусловленного уреазопродуцирующей микрофлорой и высоким уровнем рН мочи, провоцирует папиллярный некроз, повреждение почечной паренхимы и формирование коралловидных камней [8]. Редкие наследственные заболевания (первичная гипероксалурия, цистинурия, болезнь Дента и дефицит аденинфосфорилтрансферазы) связанные с камнеобразованием также могут приводить к снижению почечной функции [9, 10].

Немаловажным вопросом является обнаружение острых состояний, связанных с постренальной обструкцией мочевых путей камнем, которые могут стать причиной развития острой почечной недостаточности.

Таким образом, профилактика камнеобразования может стать ключевым шагом к улучшению результатов лечения не только мочекаменной болезни, но и снижения функциональной способности почек и предотвращения их повреждения. Заподозрить же функциональные нарушения позволяют биомаркеры, т.е. параметры структурных, биохимических, физиологических или генетических изменений, которые указывают на наличие, тяжесть или прогрессирование заболевания [11].

Цель работы: провести анализ современных маркеров определения функциональной способности почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск в PubMed и eLibrary, по ключевым словам креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации, клиренс, формулы для расчета клиренса креатинина, цистатин С, β 2-микроглобулин, β -связанный белок, NGAL, KIM-1, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, мочекаменная болезнь. Было найдено 389 источников, опубликованные после 2012 года, которые имели отношение к теме обзора. Из них были исключены тезисы конференций, короткие сообщения, дублирующиеся публикации и, исходя из актуальности данных, непосредственно для цитирования в обзоре было отобрано 80 статей. Также при написании обзора использовались оригинальные статьи, опубликованные до 2012 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клинической практике для определения функциональной способности почек в качестве биомаркеров принято использовать показатели сыворотки крови (креатинин и мочевины), общеклинического анализа мочи и диурез. Однако, проведенный М.Е. Wasung и соавт. метанализ показал, что эти биомаркеры недостаточны для выявления заболеваний почек на ранних стадиях, поскольку они выявляют уже клеточные повреждения, тогда как инициально изменения начинаются на молекулярном уровне [12].

На сегодняшний момент для оценки функциональной способности почек при хроническом и остром повреждении существует большое количество биомаркеров, в связи с чем встает ряд вопросов: какие маркеры использовать? В какой клинической ситуации и как часто следует проводить контроль для оценки динамики течения заболевания (табл. 1).

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по хронической болезни почек наиболее ранними маркерами, отражающими субклиническое течение хронического нарушения функциональной способности почек принято считать **повышение уровня альбумина в моче и /или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)** [13]. Примечательно, что данные биомаркеры нередко выявляются при сахарном диабете, артериальной гипертензии и ожирении, наиболее часто являющихся «спутниками» мочекаменной болезни [14].

Параметр СКФ отражает не только фильтрационную функцию почек, но и показывает состояние других функций, приводящих к нарушению водно-электро-

Таблица 1. ОПП согласно критерию, RIFLE «Риска Повреждения, Недостаточности и Утраты Конечной стадии поражения почек»
Table 1. Acute kidney injury according to the criterion, RIFLE «Risk of Damage, Insufficiency and Loss of the final stage of kidney damage»

Критерий Criteria	Повышение сывороточного креатинина Increase in serum creatinine	Количество выделяемой мочи The amount of urine excreted
Риск почечного повреждения Risk of renal injury	на 0,3мг/дл on 0,3mg/dl	< 0,5 мл/кг/ч для > 6 ч < 0,5 mg/kg/h for > 6 h
Повреждение почек Injury to the kidney	2-кратный базовый уровень 2-fold basic level	< 0,5 мл/кг/ч для > 12 ч < 0.5 mg/kg/h for > 12 h
Недостаточность почечной функции Failure of kidney function	3-кратный базовый уровень 3-fold basic level или / or повышение на >0,5мг/дл increase by >0.5 mg/dl если креатинин \geq 4мг/дл if creatinine \geq 4 mg/dl	Анурия > 12 ч Anuria > 12 h
Утрата функции почек Loss of kidney function	3-кратный базовый уровень 3-fold basic level или / or повышение на >0,5мг/дл increase by >0.5 mg/dl если креатинин \geq 4мг/дл if creatinine \geq 4 mg/dl	
Терминальная стадия заболевания End stage disease	Персистирующая ПН > 3 месяцев Persistent renal failure > 3 months	

литного баланса, а также снижение образования эритроцитов, повышение артериального давления и нарушение метаболизма в костной ткани [15].

Согласно данным национального почечного фонда расчет СКФ позволяет стадировать поражение почечной ткани и осуществлять мониторинг за состоянием больных. Наряду с этим, на основе показателей расчетной СКФ (рСКФ) усовершенствована классификация острого повреждения почек (ОПП) за счет показателей *Сети Острого Поражения Почек* (англ. AKIN) и *Риска Повреждения, Недостаточности и Утраты Конечной стадии поражения почек* (англ. RIFLE) (табл. 1, 2) [16].

СКФ может быть определена рутинным выполнением биохимического анализа крови, либо измерением клиренса эндогенных или экзогенных маркеров [17].

Эндогенные маркеры

Мочевина – это первый маркер, который был использован для определения функции почек. Начиная с 1827 года, когда Richard Bright впервые отметил у больных с заболеваниями почек обратную пропорциональную связь между накоплением мочевины в крови и уменьшением ее уровня в моче и, по сегодняшний день, данный биомаркер повсеместно применяется в клинической практике [18].

Несмотря на доступность и простоту определения, мочевина, как биомаркер, имеет ряд недостатков, не позволяющих считать ее определение эталонным. Ключевым моментом этого является влияние функции печени на результат. Известно, что мочевина синтезируется в печени из аммиака и при нарушении ее функции, даже при выраженном нарушении функции почек, концентрация мочевины в сыворотке крови может быть в пределах или немного выше референсных значений. В связи с этим, для исключения ложного результата рекомендуется наряду с оценкой уровня мочевины оценивать функциональное состояние печени, а также исключать влияние экстраренальных факторов: обильное употребление мясных продуктов, повышенный распад белков собственных тканей (лихорадочные состояния,

острые или хронические нагноительные процессы, новообразования, обширные ожоги, травмы и др.), нарушение водно-электролитного баланса организма (частая и обильная рвота, упорные поносы, резкое ограничение жидкости и олигурия), различные воспалительные заболевания и другие патологические состояния, которые сопровождаются повышенным катаболизмом белков приводят к повышению концентрации мочевины в сыворотке крови и моче. Если азотовыделительная функция почек сохранена, то с устранением данных факторов уровень мочевины возвращается к норме, если же нет, то после устранения содержание мочевины сохраняется [19].

Наряду с мочевиной, общепринято определять в сыворотке крови уровень **креатинина**. Из всех ингредиентов, входящих в состав остаточного азота, только креатинин отличается наибольшей стабильностью. Уровень данного биомаркера практически не зависит от экстраренальных факторов и не подвержен существенным колебаниям не только в течение суток, но и на протяжении более длительного времени.

В норме содержание креатинина в сыворотке крови не превышает 0,088 ммоль/л (0,044-0,088 ммоль/л), а в суточной моче 1-2 г. Однако при оценке показателя креатинина необходимо учитывать ряд факторов: возраст, пол, прием лекарственных препаратов и самое главное выраженность мышечной ткани: чем выраженнее мышечная ткань, тем выше уровень креатинина.

Являясь эндогенным маркером для определения скорости клубочковой фильтрации, креатинин, свободно фильтруется клубочковым аппаратом почки, не реабсорбируется в почечных канальцах, но при этом секретируется в них [20]. Несмотря на то, что данный биомаркер широко применяется для определения СКФ, он не отражает фактический результат, а его повышение задерживается после фактического повреждения почек на 2-3 дня [21].

При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови, его можно определить в моче в виде креатинурии. Данное состояние может быть, как

Таблица 2. ОПП согласно критериям AKIN — Acute Kidney Injury Network
Table. 2. AKI according to the criteria of the Acute Kidney Injury Network

Стадия Stage	Повышение сывороточного креатинина Increase in serum creatinine	Количество выделяемой мочи The amount of urine excreted
1	1,5-2,0-кратный базовый уровень 1.5-2.0-fold base level	< 0,5 мл/кг/ч для > 6 ч < 0.5 mg/kg/h for > 6 h
2	2-кратный базовый уровень 2-fold basic level	< 0,5 мл/кг/ч для > 12 ч < 0.5 mg/kg/h for > 12 h
3	3-кратный базовый уровень 3-fold basic level или повышение на 0,5 мг/дл increase by 0.5 mg/dl если креатинин >4 мг/дл, или любая ренальная заместительная терапия if creatinine >4 mg/dl or any real replacement therapy	< 0,3 мл/кг/ч для >24 ч или анурия более 12 ч < 0.3 ml/kg/h for >24 h or anuria more than 12 h

физиологическим, так и патологическим. Физиологическая креатинурия может отмечаться у детей, женщин в период беременности или лактации, при избыточном употреблении мяса, рыбы, печени, а патологическая – обусловлена избыточным образованием эндогенного креатина при повышенном распаде белков или нарушении его обмена, наблюдается у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией, при миастении, миозитах, гипертиреозе, акромегалии, аддисоновой болезни, болезни Иценко – Кушинга, сахарном диабете, при поражениях печени, нефрите, ревматоидном артрите, миоглобулинемии, кишечной непроходимости, при тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности, а также при истощении, авитаминозе Е и С, при лечении глюкокортикоидными гормонами [22].

Начиная с 1970-х годов для расчета СКФ были разработаны формулы, из которых наиболее известные: уравнение Cockcroft–Gault, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – Модификация диеты при болезнях почек), СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula – Сотрудничество по эпидемиологии хронического заболевания почек) для взрослых и уравнение Шварца – для детей [23]. В настоящее время нет необходимости проводить расчеты вручную, для этой цели существуют электронные калькуляторы, где за несколько секунд можно получить результат [24]. Недостатком практически всех разработанных формул является неточность при несколько-сниженных или нормальных показателях СКФ. Наиболее важным недостатком определения уровня мочевины и креатинина в диагностике хронического снижения функции почек является то, что их концентрация начинает значительно повышаться только при поражении более половины нефронов вследствие выраженных компенсаторных механизмов почек [25].

Наиболее ранним эндогенным биомаркером функциональной способности почек принято считать **Цистатин С**. Цистатин С – низкомолекулярный белок, синтезирующийся ядерными клетками, содержащий 122 аминокислоты и являющийся ингибитором протеазы цистеина [26]. Благодаря небольшому размеру (13кДа) он свободно фильтруется в почечных клубочках и в отличие от креатинина полностью реабсорбируется и катаболизируется у здоровых лиц в проксимальных канальцах, в следствии этого при отсутствии патологии почек в моче не определяется и составляет в крови 0,5–0,95 мг/л [21].

Преимуществами цистатина С перед креатинином являются: независимость от возраста, пола и мышечной массы и повышение концентрации в первые часы возникновения острой почечной недостаточности [27, 28]. Цистатин С является более точным биомаркером СКФ для пациентов с 2-5 стадиями ХБП, у детей, пожилых людей (>65 лет), а также пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, с циррозом печени, после пересадки

почки и со спинальной травмой [29]. В работе Y. Guo и соавт. показано, что цистатин С имеет положительную связь с гиперурикемией и может быть использован как биомаркер для выявления пациентов с высоким риском нарушения пуринового обмена [30]. L. Kovacevic и соавт. показали, что у детей с мочекаменной болезнью выявлено значительное увеличение Цистатина С и NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) в моче независимо от нормального уровня креатинина в сыворотке крови. Эти биомаркеры указывают на повреждение почечных канальцев представляют собой действенные инструменты для скрининга ранней почечной дисфункции [31].

Цистатин С также, как и креатинин, используется для расчета СКФ при помощи формул. С учетом выше перечисленных положительных свойств цистатина С, формулы просты в использовании, и более точны, чем с использованием креатинина [32]. Также существуют комбинированные формулы для расчета СКФ, где используются как креатинин, так и цистатин С [33, 34].

Нужно отметить, что у пациентов с МКБ и гидро-нефротической трансформацией цистатин С лучше, чем креатинин, отражает функцию почек, а уравнение СКД-EPI CysC имеет наибольшую точность [35]. Несмотря на выше сказанное, на концентрацию цистатина С влияет дисфункция щитовидной железы и прием кортикостероидов [36, 37]. Вследствие этого при оценке показателя цистатина С необходимо определять функциональную способность щитовидной железы и исключать прием кортикостероидов.

β2 –микроглобулин – белок массой 11,8 кДа, экспрессируемый на поверхности клеток, фильтруется клубочками, почти полностью реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных канальцев [38]. Подобно Цистатину С, концентрация β2-микроглобулина не зависит от возраста и мышечной массы, но при этом его концентрация значительно повышается при злокачественных и воспалительных заболеваниях, что резко затрудняет его использование в клинической практике [39].

β-следовой белок или простагландин D2 синтаза – низкомолекулярный белок, синтезируемый глиальными клетками ЦНС. Подобно цистатину С, он фильтруется в клубочках и расщепляется в канальцах. Концентрация данного белка в сыворотке крови меньше зависит от возраста, пола и расы и более сильно связана со смертью и сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем концентрация креатинина в сыворотке [40].

В проведенном метаанализе L.A. Inker и соавт. показано, что β-следовой белок, также, как и β-микроглобулин не дают существенной дополнительной прогностической информации о рСКФ и альбуминурии, но могут быть уместны в обстоятельствах, когда рСКФ неточна или информация о альбуминурии недоступна [41].

Обобщая выше сказанное в отношении сывороточных биомаркеров, можно сказать, что они в большинстве клинических случаев позволяют адекватно оценить СКФ, не требуют значительных технических ресурсов, что позволяет использовать их повсеместно. Между тем, в особо сложных клинических случаях, требующих точного измерения расчетной СКФ (например, при тяжелом течении МКБ, трансплантация почки и др.), необходимо использовать технологии, основанные на клиренсе.

В таблице 3 приведены молекулярная масса, место синтеза, возможности секреции, реабсорбции и элиминации эндогенных биомаркеров.

Экзогенные маркеры

Клиренс – соотношение объема плазмы, который должен полностью быть освобожден от вещества за единицу времени и рассчитывается по формуле [42]

$$Cx=Ux \cdot V/P$$

C – клиренс вещества x;

U – концентрация вещества в моче;

V – скорость потока мочи;

P – концентрация вещества x в плазме

Понятие «клиренс» в медицине сформулировано в 1929 г. D. D. Van Slyke и соавт., а введен и популяризирован в клинической практике Н. Smith, который впервые обозначил свойства веществ, которые могут быть использованы для расчета клиренса,

- полностью фильтроваться через клубочки;
- не синтезироваться и не разрушаться в канальцах;
- не реабсорбироваться и не экскретироваться канальцами;
- быть физиологически инертным, т. е. не вызвать негативного воздействия на организм;
- не связываться с белками плазмы;
- не подвергаться внепочечному выведению;
- легко измеряться;
- быть недорогим [18].

На данный момент насчитывается 5 веществ, полностью удовлетворяющих данным критериям: инулин, йогексол, йоталамат, 99mTc-DTPA и 51Cr-ЭДТА.

Инулин – водорастворимый полисахарид, принадлежащий к группе неперевариваемых углеводов, называемых фруктанами. Инулин получил статус Generally Recognized as Safe (GRAS – признан безопасным) FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в США и широко доступен примерно в 36 000 видов растений, среди которых корни цикория считаются самым богатым источником инулина. Обычно инулин используется в качестве пребиотика, заменителя жира, заменителя сахара, модификатора текстуры и для разработки функциональных пищевых продуктов с целью улучшения здоровья благодаря его полезной роли для здоровья желудка [43]. Несмотря на то, что инулин удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым экзогенным биомаркерам, использование данного вещества для определения СКФ крайне затруднительно: раннее утреннее исследование натощак, водная нагрузка для стимулирования диуреза, катетеризация мочевого пузыря для обеспечения сбора мочи, болюсное введение инулина и многократный сбор проб мочи и крови [18]. Только при соблюдении этих требований возможно произвести расчет клиренса инулина, в связи с чем данный биомаркер в настоящий момент редко применяется в клинической практике.

Йогексол – неионный низкоосмолярный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат. агент, может быть отличной альтернативой, поскольку он отвечает всем требованиям идеального маркера [44, 45]. Клиренс йогексола может осуществляться либо клиренсом из плазмы, либо клиренсом с мочой [46, 47]. Анализ йогексола можно проводить с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), химического измерения, основанного на определении

Таблица 3. Свойства эндогенных маркеров
Table 3. Properties of endogenous markers

Маркер Marker	Молекулярная масса (Да) Molecular Weight (Yes)	Синтез Synthesis	Преобразование в канальцах Transformation in tubules		Иные способы элиминации Other methods of elimination
			Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption	
Креатинин Creatinin	113	Мышцы, продукты питания Muscles, food	++	Нет No	Кишечная микрофлора при далеко зашедших стадиях ХБП Intestinal microflora in advanced stages of CKD
Мочевина Urea	60	Печень, белковая пища Liver, protein food	+	+++	Не описаны Not described
Цистатин С Cystatin C	~13,300	Клетки имеющие ядра Cells having nuclei	Не описан Not described	Катаболизм Catabolism	Не описаны Not described
β2-микроглобулин β2-microglobulin	~11,818	Клетки имеющие ядра Cells having nuclei	Не описан Not described	Катаболизм Catabolism	Не описаны Not described
β2-трейсглобулин β2-traceglobulin	~23,000-29,000	Щитовидное сплетение, тестикулы, яичники Thyroid plexus, testicles, ovaries	Не описан Not described	Катаболизм Catabolism	Не описаны Not described

содержания йода, рентгеновской адсорбционной спектроскопии или капиллярного электрофореза [48]. В клинической практике ВЭЖХ является наиболее используемым методом из-за ее чувствительности, специфичности, а также гибкости. Методика основана на выделении и количественном определении йогексола после осаждения сывороточных белков [49]. Йогексол присутствует в сыворотке и моче в виде двух изомеров (эндо- и экзо-йогексола), оба из которых могут быть использованы для количественной оценки [50].

Иоталамат натрия – ионный контрастный агент с молекулярной массой 637 Да. Данный биомаркер лишь минимально связывается с белками плазмы, а его клиренс не зависит от изменений активности плазмы. Первоначально показано, что клиренс иоталамата хорошо коррелирует с клиренсом инулина, однако более поздние исследования однозначно показали, что иоталамат активно секреторируется почечными канальцами и подвергается канальцевой реабсорбции. Скорее всего, согласование клиренса иоталамата с клиренсом инулина является случайным устранением ошибок между канальцевой реабсорбцией и секрецией иоталамата, а также связыванием белка. У здоровых людей клиренс иоталамата значительно превышает клиренс инулина [51].

Радионуклидные маркеры

Радионуклидные маркеры имеют преимущество простоты измерения, которое может быть сопоставимо с недостатками, связанными с радиоактивным воздействием и необходимостью иметь соответствующие устройства для хранения и удаления радиоактивных материалов.

Для оценки функциональной способности почек применяют 3 группы радионуклидных маркеров:

- первая – маркеры, фильтрующиеся в клубочках: ^{99m}Tc -ДТПА, ^{51}Cr -ЭДТА, ^{125}I -йоталамат;
- вторая – маркеры, фильтрующиеся в клубочках, а затем переносимые в канальцы путем рецепторопосредованного эндоцитоза в эпителий проксимальных канальцев: ^{99m}Tc -DMSA (^{99m}Tc -25димеркаптосукцинат) и ^{99m}Tc -GH (^{99m}Tc -глюкогептонат));
- третья – маркеры, секреторируемые в просвет канальца посредством органического анионного транспортера клеточной мембраны: ^{99m}Tc -MAG3.

^{99m}Tc -ДТПА, ^{99m}Tc -MAG-3 I125-йоталамат используются для исследования клубочковой фильтрации и тубулярной секреции в рамках выполнения ренографии, **^{99m}Tc -DMSA** и **^{99m}Tc -глюкогептонат** – для статической скинтиграфии, за счет относительно непродолжительного времени накопления на функционирующих клетках почечных канальцев [52, 53].

Единственным радиофармпрепаратом позволяющим измерить СКФ является **^{99m}Tc -ДТПА** (торговое название – «Пентатех»). Данный препарат представляет собой радиофармацевтическое ядро хелатирующего агента ДТПА (диэтиленetriаминпентауксусная кислота)

в комплексе с гамма-излучающим радионуклидом технеция $\text{Tc } 99\text{m}$ с применением радиовизуализации. Tc - 99m -ДТПА использовался в качестве радиофармпрепарата при конъюгации с тканеспецифичными молекулами в самых разных исследованиях ядерной визуализации, включая исследования функции головного мозга, легких и почек. Между тем, в работе Р. Хие и соавт. продемонстрировано, что применение Технеций- ^{99m}Tc -ДТПА уступает по точности и систематической ошибке определению СКФ расчетной формуле CDK-EPI [53].

В Европе более широкое применение получил **^{51}Cr -EDTA**. Почечный и плазменный клиренс данного биомаркера является более точным по сравнению с инулином, вследствие чего его использование является эталонной стандартной мерой в рекомендациях в Великобритании [54].

В таблице 4 представлены основные свойства экзогенных биомаркеров.

Наряду с биомаркерами, предназначенными для расчета СКФ используется определение белка в моче, именно определение **альбуминурии**. Молекулярный вес альбумина составляет 66,5-70 кДа, что значительно больше чем пропускная способность гломерулярного аппарата почки (ГАП). [55]. В связи с этим, лишь небольшая часть данного белка может пройти через ГАП и выделиться с мочой. Наличие белка в моче, большую часть которого составляет альбумин, является проявлением различных заболеваний почек, в том числе сердечно-сосудистых, а также может служить предвестником ухудшения состояния пациента вплоть до летального исхода [56]. У пациентов с острой почечной недостаточностью альбуминурия может служить маркером, на основе которого можно провести стратификацию риска поражения почек [57].

Наиболее частой причиной альбуминурии, принято считать сахарный диабет, особенно при его сочетании с неалкогольным жировым гепатозом. Данные заболевания имеют схожий патогенез, предопределяющий их развитие и прогрессирование, что приводит к тому, что они могут потенцировать и утяжелять развитие и течение друг друга [58, 59].

Альбуминурия может быть следствием заболевания щитовидной железы. По мнению исследователей, под действием избыточной концентрации тиреоидных гормонов запускаются два параллельных процесса:

- 1) повышение СКФ, за счет активации канальцевой реабсорбции натрия, активации ренин ангиотензиновой системы, изменения процессов окисления в эндотелии;
- 2) повышение проницаемости базальной мембраны клубочков. Кроме этого, происходят значительные изменения в канальцах, что сопровождается электролитными и водными нарушениями. Медикаментозная нормализация работы щитовидной железы приводит не только к купированию альбуминурии, но и улучшению функции почек [60].

Для определения альбуминурии и протеинурии рекомендуется использовать суточную мочу, поскольку белок обнаруживаемый количественно или качественно при помощи тест полосок в общем анализе мочи, может

быть примерно в 2 раза ниже суточной экскреции [61]. Основные методы оценки альбуминурии и протеинурии представлены в таблице 5. ■

Таблица 4. Свойства экзогенных биомаркеров определения функции почек
Table 4. Properties of exogenous biomarkers for determining kidney function

Маркер Marker	Молекулярная масса (Да) Molecular Weight (Yes)	Связь с белками крови Connection with blood proteins	Способ введения Method of administration	Преобразование в канальцах Transformation in tubules		Внепочечное выведение Extrarenal excretion	Метод определения расчетной величины Method for determining the calculated value	Возможные побочные эффекты Possible side effects
				Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption			
Инулин Inulin	5200	Нет No	в/в болюс intravenous bolus	Нет No	Нет No	Незначительное Insignificant	Химический Chemical	Нет No
Йоталамат (I ¹²⁵ или нерадиоактивный) Yotalamate (I ¹²⁵ or non-radioactive)	614	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	Незначительная Insignificant	Нет No	Нет No	гамма-датчик T1/2 60 дней High performance liquid chromatography mass spectroscopy	Йодид калия per os для защиты от I ¹²⁵ Anaphylaxis and contrast-induced nephropathy at higher doses
Йогексол Yogexol	821	Нет No	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	Нет No	Незначительная Insignificant	Незначительное Insignificant	Высокоэффективная жидкостная хроматография mass spectroscopy	Анафилактика и контрастиндуцированная нефропатия при более высоких дозах
51Cr-EDTA2	292	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	Нет No	Незначительная Insignificant	Нет No	гамма-датчик T1/2 28 дней T1/2 28 days	
99mTcDTPA3	393	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	н/д no data	Незначительная Insignificant	Нет No	гамма-датчик T1/2 6 часов T1/2 6 hours	Нет No
Гадолиний Gadolinium	157	Незначительная Insignificant	в/в или п/к болюс intravenous or subcutaneous bolus	н/д no data	н/д no data	н/д no data	РИА	нефрогенный системный фиброз при низких показателях СКФ nephrogenic systemic fibrosis with low GFR

Таблица 5. Методы оценки альбуминурии и протеинурии [13]
Table 5. Methods for assessing albuminuria and proteinuria [13]

Метод Method	Степень повышения альбуминурии и протеинурии / The degree of increase in albuminuria and proteinuria			
	Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption	Секреция Secretion	Реабсорбция Reabsorption
Тест полоски Test strips	- или ± - or ±	±или + ±or +	+ или ++ ±or +	+++ >
ACR (отношение альбумин мочи/креатинин мочи) / ACR (urine albumin/urine creatinine ratio)				
мг /ммоль mg /mmol	<3	3-30	>30	>220
мг/г mg /g	<30	30-300	>300	>2200
PCR (отношение общий белок мочи/креатинин мочи) / PCR (total urine protein/urine creatinine ratio)				
мг /ммоль mg /mmol	<15	15-50	>50	>300
мг/г mg /g	<150	150-500	>500	>3000
Суточная потеря белка (г) Daily protein loss (g)	<0,15	0,15-0,5	>0,5	>3,5

Биомаркеры острого повреждения почек

Говоря о нарушении функциональной способности почек, нельзя не упомянуть о биомаркерах диагностируемых при остром повреждении, возникающем к примеру, на фоне постренальной анурии, вызванной камнем мочеоточника.

Рутинно определяемый в клинической практике уровень креатинина в сыворотке крови не позволяет своевременно выявить острое повреждение, поскольку повышение его концентрации может быть обнаружено только через 48-72 часа после воздействия повреждающего фактора из-за почечный резерв и канальцевой секреции [62]. Кроме того, концентрация креатинина может увеличиваться в случаях преренальной азотемии, когда нет канальцевого повреждения и на результат оказывают влияние ряд не почечных факторов: масса тела, мышечный метаболизм, общий объем тела, прием лекарственных препаратов и др. В связи с этим, крайне важно знать современные биомаркеры, позволяющие экстренно определять острое нарушение почечной функции за 2-3 дня до наступления клинических проявлений [63].

На сегодняшний момент наиболее популярными маркерами являются: NGAL, KIM-1, IL-18, кальпротектин, уромодулин, белок теплового шока (HSP72), кластерин (Clusterin, apolipoprotein J), L-тип белка (Liver, печеночный), связывающий жирные кислоты (L-FABP), глутатион-S-трансфераза и NAG. Наиболее чувствительными являются первые три.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) – белок с молекулярной массой 25 кДа, образующийся во всех клетках организма. При попадании клеток в стрессовые ситуации синтез данного биомаркера резко возрастает. В ответ на стрессовое воздействие NGAL связывает ионы железа и тормозит размножение микроорганизмов в очаге повреждения, угнетает процессы апоптоза и стимулирует пролиферативный и репаративный ответ клеток. NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза, в связи с чем экскреция данного биомаркера с мочой отмечается только при повреждении проксимальных почечных канальцев.

NGAL имеет хорошую прогностическую точность в прогнозе общего исхода обструктивной нефропатии. Было установлено, что данный биомаркер увеличивается в 10 раз через 2-6 ч после операции у пациентов, у которых развилось острое повреждение почки [64]. Аналогичные результаты получены в других работах, к примеру, Q. Luo и соавт. при введении контрастного вещества NGAL достигли максимальной концентрации в течение 6 часов, тогда как при использовании KIM-1 и IL-18 – только через 24 и 48 часов, соответственно [65].

NGAL мочи служит хорошим биомаркером для ранней диагностики острого повреждения почек, поз-

воляет выявлять субклиническую форму почечной недостаточности, а также оценивать динамику течения восстановительного периода. В работе E Benli и соавт. показано, что после выполнения уретероскопии уровень NGAL в моче повысился практически в 2 раза, однако уже через 3 часа при отсутствии осложняющих факторов он начал снижаться, достигнув инициального уровня через сутки после операции [66].

NGAL можно обнаружить не только в сыворотке крови и моче. В работе А.О. Al-Tamimi и соавт. показано, что во время острой фазы почечной колики данный биомаркер можно определить в слюне. Авторы делают выводы, что такой метод диагностики острой почечной недостаточности, обусловленной постренальной обструкцией позволяет значительно сократить срок принятия клинического решения [67].

KIM-1 (kidney injury molecule-1 – молекула повреждения почек) – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа. В норме данный биомаркер не обнаруживается в тканях почки, однако при ишемическом или токсическом повреждении концентрация KIM-1 увеличивается в сыворотке крови и экспрессируется на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев. Увеличение сывороточной концентрации KIM-1 опережает рост уровней мочевины и креатинина и возникает через несколько часов после повреждения. Определение KIM-1 в моче позволяет проводить раннюю диагностику ОПП, предполагать развитие неблагоприятных клинических исходов, включая потребность в диализе, а также возможное ухудшение состояния вплоть до возникновения летального исхода. Наряду с этим, установлено, что повышенные уровни KIM-1 отмечается при гипероксалурии, больших размерах мочевых камней, повышенном внутривисочечном давлении и выраженном воспалительном процессе [68, 69].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1. Синтезируется макрофагами и другими клетками организма и почти полностью расщепляется в проксимальных канальцах почек, при повреждении почечных канальцев обнаруживается в моче. Несмотря на то, что ИЛ-18 может повышаться при острых состояниях различной локализации, именно при ОПП его уровень значительно выше, чем при инфекции мочевыделительной системы, хронических заболеваниях почек, нефротическом синдроме или преренальной азотемии. Повышение уровня ИЛ-18 в моче позволяет констатировать развитие ОПП за 24 ч до подъема уровня креатинина в сыворотке и прогнозировать потребность в заместительной почечной терапии. Рост уровня ИЛ-18 сопровождается также возрастанием концентрации ИЛ-8 и ИЛ-1 β в плазме крови. ИЛ-18 в моче является ранним диагностическим маркером ОПП. Повышение ИЛ-18 в моче >100 пг/мл повышает вероятность разви-

тия ОПП (95% доверительный интервал от 2,1 до 20,4) в течение следующих 24 часов.

В работе Т.Х. Назорова и соавт. показано, что обнаружение ИЛ-18, NGAL в моче являются прогностическим фактором повреждения канальцевого аппарата почки после перенесенных оперативных вмешательств. Выявление ИЛ-18, NGAL, теста торможения миграции лейкоцитов, а также селективной протеинурии позволяет достоверно диагностировать ОПП на ранних стадиях до повышения уровня мочевины и креатинина крови [70].

Современное понимание патогенеза МКБ требует знаний о функциональной состоятельности структурной единицы почки – нефрона. Для оценки состояния нефрона, включая как функцию, так и повреждение, используются маркеры, которые можно дополнительно разделить на те, которые в первую очередь затрагивают клубочки или канальцы, а также на биомаркеры воспаления. В работе S. Menez и соавт. показано возможное клиническое применение биомаркеров, для определения уровня повреждения [71]. В таблице 6 приведены основные характеристики биомаркеров при ОПП.

Как мы писали выше на показатель креатинина сыворотки крови и цистатин С влияют многочисленные клинические состояния, что может не позволить выявить истинные изменения клубочковой фильтрации. Однако в отличие от креатинина, цистатин С в сыворотке не зависит от возраста, пола и в определенных ситуациях может служить более подходящим маркером функции клубочков [72].

Что же касается маркера функции канальцев, то наиболее точным биомаркером является **фракционная**

эксекреция натрия (FENa), т.е. процент натрия, фильтруемый почками и экскретируемый с мочой. По сути, FENa – это клиренс натрия, деленный на скорость клубочковой фильтрации. Формула для расчета фракционной экскреции натрия представлена ниже:

$$FENa, \% = 100 \cdot (CrS \cdot NaU) / (NaS \cdot CrU), \text{ где}$$

CrS – сывороточный креатинин;

NaU – натрий мочи;

NaS – натрий сыворотки;

CrU – креатинин мочи.

Пороговым значением, характеризующим нормальное функционирование почечных канальцев является фракционная экскреция натрия <1%. При превышении данного значения можно смело говорить о наличии у пациента повреждения почечных канальцев [73]. Фракционная экскреция натрия может служить для дифференциальной диагностики преренальной, ренальной и постренальной форм острой почечной недостаточности (табл. 7).

При клиническом применении фракционная экскреция натрия может быть рассчитана как часть оценки острой почечной недостаточности, чтобы определить, является ли гиповолемия или снижение эффективного объема циркулирующей плазмы причиной почечной недостаточности.


Еще одним методом определения функции почек является **стресс-тест с фуросемидом**. Разработанный в 1970 гг, данный тест, как биомаркер по-прежнему продолжает использоваться в клинической практике. Для того, чтобы стресс-тест с фуросемидом работал, проксимальный сегмент канальца должен быть интактным, 

Таблица 6. Биомаркеры при различных параметрах острого почечного повреждения [71]

Table 6. Biomarkers for various parameters of acute renal injury [71]

Механизм Mechanism	Биомаркер Biomarker	Возможное клиническое применение Possible clinical application
Клубочковая функция Glomerular function	Креатинин / Creatinine Цистатин – С / Cystatin – C	Диагностика острого почечного повреждения Diagnosis of acute renal injury
Канальцевая функция Tubular function	FENa – фракционная экскреция натрия FENa – Fractional Excretion of Sodium стресс – тест с фуросемидом stress test with furosemide	Дифференциация гепаторенального синдрома от острого тубулярного некроза и преренальной азотемии при циррозе печени Differentiation of hepatorenal syndrome from acute tubular necrosis and prerenal azotemia in cirrhosis of the liver Излечение от острого тубулярного некроза Cure of acute tubular necrosis
Повреждение канальцев Damage to the tubules	Микроскопия мочи (выявление зернистых цилиндров) Urine microscopy (detection of granular cylinders) KIM-1; L-FABP; IGFBP7 TIMP-2; Uromodulin; NGAL	Ранняя диагностика острого почечного повреждения Early diagnosis of acute renal injury Дифференциальная диагностика острого тубулярного некроза Differential diagnosis of acute tubular necrosis Диагностика субклинического острого почечного повреждения Diagnosis of subclinical acute renal injury
Воспаление почек Inflammation of the kidneys	TNF-alpha IL-18	Диагностика воспаления Diagnosis of inflammation

Таблица 7. Типы ОПН в зависимости от уровня фракционной экскреции натрия (FENa)

Table 7. Types of AKI depending on the level of fractional sodium excretion (FENa)

Параметр / Parameters	Преренальная / Prerenal	Ренальная / Renal	Постренальная / Postrenal
FENa, %	1	>1- 4	>4

чтобы фуросемид мог секретироваться в просвете канальцев. Кроме того, успешный ответ на стресс-тест с фуросемидом требует сохранной функции рецептора Na-K-2Cl на уровне толстой восходящей петли Генле. Если через 2 часа после введения разовой дозы фуросемида не получен ответ (< 200 мл), либо получено незначительное увеличение количества мочи можно с точностью сказать, что функция проксимальных канальцев нарушена [74].

Обнаружение при микроскопии зернистых цилиндров и клеток эпителия почечных канальцев или цилиндров также является простым и недорогим методом выявления повреждения почечных канальцев [75]. Однако, такой метод не позволяет определить локализацию повреждения. Для этого можно использовать **KIM-1** и **NGAL**, а также белок, связывающий жирные кислоты печени (L-FABP), который присутствует исключительно в проксимальных канальцах и высвобождается в условиях окислительного стресса и ишемии [76].

При диагностике почечной функции важно выявить не только нарушение, но и выявить наличие воспаления в нефроне. Купировав данное воспаление можно улучшить или полностью восстановить почечную функцию. Наиболее перспективным в этом отношении является рецептор **фактора некроза опухоли 1 (TNF- α)**, который служит рецептором клеточной мембраны, связывающим TNF- α и усиливающийся при воспалении эндотелия. Присутствие данного биомаркера является очень острым и чувствительным маркером воспаления почек с более быстрым ростом, чем креатинин сыворотки [77].

Таким образом, на сегодняшний момент:

1. Для раннего прогнозирования ОПП наиболее подходящими биомаркерами принято считать: NGAL и KIM-1 и ИЛ-18.
2. Для выявления хронической болезни почек – NGAL, цистатин С и FGF-23 и альбуминурия.
3. Уравнения, объединяющие цистатин С и SCr, работают лучше, чем уравнения, использующие только цистатин С или SCr, особенно в ситуациях, когда необходимо подтвердить ХБП.
4. Сочетание креатинина, цистатина С и отношения альбумина мочи к креатинину улучшает стратификацию риска прогрессирования заболевания почек и смертности.

Поиск оптимального биомаркера, позволяющего в режиме реального времени оценивать функциональную способность почек продолжается. Недавние достижения в области молекулярной биологии привели к созданию многообещающих биомаркеров для диагностики ОПП и ХБП. Перспективным направлением в определении СКФ в режиме реального времени являются флуоресцентные биомаркеры, которые на данный момент в клинической практике не применяются, однако результаты, полученные на животных, являются оптимистичными.

В 2005 году С. Rabito и соавт. представили новый подход оптического определения СКФ у крыс с использованием флуоресцентного маркера СКФ **карбостирил 124-ДТРА-европия**. Авторы показали, что разработанный ими флуоресцентный маркер обладает схожими характеристиками клиренса, которые имеет ^{125}I -иоталамат [78]. В 2011 году D. Schock-Kusch и соавт. изучили возможность определения СКФ у крыс **синистрином, меченным FITC**. (фармацевтический ингредиент доступного на рынке маркера СКФ инутеста (Австрия)). Результаты исследования оказались сравнимы с результатами обычной технологии определения клиренса плазмы у здоровых крыс и крыс с поражением почек [79]. В 2012 году E. Wang и соавт. использовали флуоресцентный **конъюгат инулина** (фильтруемый маркер) и **декстран** (нефильтруемый маркер) и при помощи портативного оптического радиометрического флуоресцентного анализатора оценили СКФ у собак и свиней. Исследователи выявили, что через 60 минут после введения маркера СКФ оказалась сравнима с результатом, выполненным с применением стандартных методов 6-часового клиренса йогексола из плазмы [80]. Эти разработки являются перспективными, поскольку доказали, что определение СКФ в реальном времени достижимо, но требуется подтверждение их работоспособности в клинических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные биомаркеры функциональной способности почек позволяют не только оценить функцию, но и осуществлять скрининг заболеваний, проводить дифференциальную диагностику, а также оценивать эффективность проводимого лечения. Современный подход к диагностике почечной дисфункции должен строиться не только на ее диагностике, но и на определении топике поражения нефрона. Оценка СКФ и выявление альбуминурии являются наиболее эффективными методами, но используемые для расчета СКФ биомаркеры подвержены ряду факторов и не позволяют оценивать функцию почек в режиме реального времени. Для раннего прогнозирования ОПП наиболее подходящими биомаркерами принято считать NGAL и KIM-1 и ИЛ-18. Уравнения, объединяющие цистатин С и SCr, работают лучше, чем уравнения, использующие только цистатин С или SCr, особенно в ситуациях, когда необходимо подтвердить хроническую болезнь почек. сочетание креатинина, цистатина С и отношения альбумина мочи к креатинину улучшает стратификацию риска прогрессирования заболевания почек и смертности. Новейшие разработки биомаркеров позволяют надеяться, что в ближайшем будущем оценка функциональной способности почек будет осуществляться в режиме реального времени и станет общеклинической практикой современного врача. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
- Пильщикова В.В., Бондина В.М., Губарева Д.А., Пузанова Е.А. Профилактика заболеваний: учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов. Краснодар, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России 2016;224 с. [Pilshchikova V.V., Bondina V.M., Gubareva D.A., Puzanova E.A. Prevention of diseases: a textbook for students of medical and pediatric faculties. Krasnodar, GBOU VPO KubGMU of the Ministry of Health of Russia 2016;224 p. (In Russian)].
- Lee DE, Qamar M, Wilke RA. Relative contribution of genetic and environmental factors in CKD. *S Dak Med* 2021;(74):306–9.
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US Renal Data System 2010. Annual data report. *Am J Kidney Dis* 2011;57(1 Suppl 1):A8,e1–526. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.007>.
- Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: A study of NHANES III. *Kidney Int* 2005;67(2):685–90. <http://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67128.x>.
- Uribarri J. Chronic kidney disease and kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;(29):237–42. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000582>.
- Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;(6):2069–75. <http://doi.org/10.2215/CJN.10651110>.
- Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. Risk for renal failure in nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 2001;37(2):233–43. <http://doi.org/10.1053/ajkd.2001.21285>.
- Hoppe B, Martin-Higueras C. Inherited conditions resulting in nephrolithiasis. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(2):273–83. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000848>.
- Edvardsson VO, Goldfarb D, Lieske JC, Lasic LB, Anglani F, Milliner DS, et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(10):1923–42. <http://doi.org/10.1007/s00467-012-2329-z>.
- Schiff H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther* 2012;16(4):199–207. <http://doi.org/10.1007/BF03262209>.
- Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta* 2015;1(438):350–7. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>.
- Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Голубев Р.В., Горелова Е.А. и др. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 (дата обращения 05.04.2022). [Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., Volgina G.V., Golubev R.V., Gorelova E.A., et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2 (accessed 04/05/2022). (In Russian)].
- Шарвадзе Г.Г., Керимов А.К., Мамедов М.Н. Кардиометаболические нарушения и мочекаменная болезнь: патогенетические аспекты коморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(6):122–127. [Sharvadze G.G., Kerimov A.K., Mamedov M.N. Cardiometabolic disorders and urolithiasis: pathogenesis of comorbidity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017;16(6):122–7. (In Russian)]. <http://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-122-127>.
- Хуснутдинова Л.А. Современные методы исследования функции почек. *Практическая медицина* 2008;1(25):40–2. [Khusnutdinova L.A. Modern methods of studying the function of the kidneys. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2008;1(25):40–2 (In Russian)].
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204–12. <http://doi.org/10.1186/cc2872>.
- Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem* 2012;58(4):680–9. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2011.167494>.
- Мирошкина И.В., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Пьяниккин С.С., Аревин А.Г., Калинина Д.В. и соавт. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2018;(4):114–21. [Miroshkina I.V., Grickевич A.A., Bajtman T.P., Pyanikin S.S., Arevin A.G., Kalinina D.V., et al. The role of markers of acute kidney damage in assessing kidney function with its ischemia. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):114–21. (In Russian)].
- Xue Y, Daniels LB, Maisel S, Iqbal MN. Cardiac biomarkers. In book Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier 2014. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00022-2>. (дата обращения 05.04.2022).
- Волкова И.А., Савина М.И. Особенности методов оценки скорости клубочковой фильтрации. *Медицинский алфавит* 2019;3(22):43–7. [Volkova I.A., Savina M.I. Features of methods of glomerular filtration rate estimation. *Meditinskiy alfavit = Medical alphabet* 2019;3(22):43–7. (In Russian)]. [http://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22\(397\)-43-47](http://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-43-47).
- Fried L. When Increase in Serum Creatinine Doesn't Imply Kidney Damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(3):304–5. <http://doi.org/10.2215/CJN.14521119>.
- Cameron AT, Gibson A. Creatinuria in certain diseased conditions. *Can Med Assoc J* 1922;12(6):393–400. PMC1524468.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., и др. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет* 2017;20(1S):1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstian G.R., Kuraeva T.L., et al. Algorithm for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 8th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus* 2017;20(1S):1–112. (In Russian)].
- National Kidney Foundation. URL: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/GFR_calculator/ (дата обращения 23.03.2022).
- Маршалл В. Дж., Бангергт С.К. Клиническая биохимия, 6-е изд., перераб. и доп. Пер. с англ. М.: Издательский дом БИНОМ 2021;79–83 с. [Marshall W.J., Bangert S.K. Clinical Biochemistry, 6th ed., Revised. and add. Trans. from English. M.: BINOM Publishing House 2021; 79–83 p.].
- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48(5):699–707.
- Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR – history, indication, and future research. *Clin Biochem* 2005;38(1):1–8. <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025>.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(3):1115–22. <http://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x.66:1115-22>.
- Пушкарь Д.Ю., Цибин А.Н., Раснер П.И., Забродина Н.Б., Котенко Д.В., Сулецкая Ю.А., и др. Лабораторная диагностика в урологии. Методические рекомендации №57; М., Издательский дом «АБВ-пресс»;102 с. [Pushkar D.Yu., Tsibin A.N., Rasner P.I., Zabrodina N.B., Kotenko D.V., Suletskaya Yu.A., et al. Laboratory diagnostics in urology. Methodological recommendations №57;M., ABV-press Publishing House;102 p. (In Russian)].
- Guo Y, Huang H, Chen Y, Shen C, Xu C. Association between circulating cystatin C and hyperuricemia: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2022;41(7):2143–51. <http://doi.org/10.1007/s10067-022-06139-6>.
- Kovacevic L, Lu H, Kovacevic N, Thomas R, Lakshmanan Y. Cystatin C. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, and Lysozyme C: Urinary biomarkers for detection of early kidney dysfunction in children with urolithiasis. *Urology* 2020; 221–6. <http://doi.org/10.1016/j.urol.2020.05.050>.
- Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2008;70(1):10–7. <http://doi.org/10.5414/cnp70010>.
- Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395–406. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.018>.
- Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):154–60. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfm661>.
- Mao W, Liu S, Wang K, Wang M, Shi H, Liu Q, et al. Cystatin C in evaluating renal function in ureteral calculi hydronephrosis in adults. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(1):109–21. <http://doi.org/10.1159/000504441>.
- Xin C, Xie J, Fan H, Sun X, Shi B. Association between serum cystatin C and thyroid diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2021;12:766516. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.766516>.
- Lean I, Paal M, Suttman Y, Dengler C, Schönermarck U. The effect of glucocorticoids on serum cystatin C in identifying acute kidney injury: a propensity-matched cohort study. *BMC Nephrol* 2020;21(1):519. <http://doi.org/10.1186/s12882-020-02165-1>.
- Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C. Beta-2-microglobulin in renal

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(9):1723–35. <http://doi.org/10.1681/ASN.V991723>.
39. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H. et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48(5):729–36.
40. Inker LA, Couture SJ, Tighiouart H., Abraham AG, Beck GJ, Feldman HI, et al. A new panel-estimated GFR, including $\beta(2)$ -microglobulin and β -trace protein and not including race, developed in a diverse population. *Am J Kidney Dis* 2021;77(5):673–83. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.11.005>.
41. Inker LA, Coresh J, Sang Y, Hsu CY, Foster MC, Eckfeldt JH, et al. Filtration markers as predictors of ESRD and mortality: individual participant data meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(1):69–78. <http://doi.org/10.2215/CJN.03660316>.
42. Israni AK, Kasike BL. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis and kidney biopsy. In: Brenner and Rector's the kidney 2008; Philadelphia (PA), Saunders Elsevier; 8th ed.;(1):724–56.
43. Shoaib M, Shehzad A, Omar M, Rakha A, Raza H, Sharif HR, et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydr Polym* 2016;(147):444–54. <http://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.04.020>.
44. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9(5):682–99.
45. El Assri S, Sam H, El Assri A, Bentata Y, Saaloui E, Rochdi C, et al. Iohexol assay for direct determination of glomerular filtration rate: optimization and development of an HPLC-UV method for measurement in serum and urine. *Clin Chim Acta* 2020;(508):115–21. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.038>.
46. Soman RS, Zahir H, Akhlaghi F. Development and validation of an HPLC-UV method for determination of iohexol in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;816(1–2):339–43. <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.11.046>.
47. Delanaye P, Melsom T, Ebert N, Bäck SE, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 2: Why to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J* 2016;9(5):700–4. <http://doi.org/10.1093/ckj/sfw071>.
48. Van Houcke SK, Seaux L, Cavalier E, Speeckaert MM, Dumoulin E, Lecocq E, et al. Determination of iohexol and iothalamate in serum and urine by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 2016;37(17–18):2363–7. <http://doi.org/10.1002/elps.201600084>.
49. Cavalier E, Rozet E, Dubois N, Charlier C, Hubert P, Chapelle JP, et al. Performance of iohexol determination in serum and urine by HPLC: validation, risk and uncertainty assessment. *Clin Chim Acta* 2008;396(1–2):80–5. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2008.07.011>.
50. Ion V, Legoff C, Cavalier E, Delanaye P, Servais AC, Muntean DL, et al. Determination of iohexol by capillary blood microsampling and UHPLC-MS/MS. *J Pharm Anal* 2019;9(4):259–265. <http://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.06.003>.
51. Guignard J-P. Postnatal Development of Glomerular Filtration Rate in Neonates. In book: Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition) 2017;(2):993–1002. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-35214-7.00103-7>.
52. Weyer K, Nielsen R, Petersen SV, Christensen EI, Rehling M, Birn H. Renal uptake of ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis. *J Nucl Med* 2013;54(1):159–65. <http://doi.org/10.2967/jnumed.112.110528>.
53. Xie P, Huang JM, Liu XM, Wu WJ, Pan LP, Lin HY. ^{99m}Tc -DTPA renal dynamic imaging method may be unsuitable to be used as the reference method in investigating the validity of CDK-EPI equation for determining glomerular filtration rate. *PLoS One* 2013;8(5):e62328. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0062328>.
54. Speeckaert M, Delanghe J. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (Fourth ed.). Volume 1 Section 1. Assessment of renal function. Oxford: Oxford University Press 2015;44–61.
55. Клигуленко Е.Н., Зозуля О.А. Человеческий сывоточный альбумин (прошлое и будущее). *Медицина неотложных состояний* 2017;5(84):26–30. [Kligulenko E.N., Zozulya O.A. Human serum albumin (the past and the future). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency medicine* 2017;5(84):26–30. (In Russian)]. <http://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356>.
56. Van der Velde M, Matsutshita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardio-vascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohort. *Kidney Int* 2011;79(12):1341–52. <http://doi.org/10.1038/ki.2010.536>.
57. Ляковская Н.И. Альбуминурия как важный маркер в диагностике хронической болезни почек: возможности использования в стационаре. Тезисы V юбилейного евразийского конгресса кардиологов 11–12 сентября 2017; г. Бишкек. *Евразийский кардиологический журнал* 2017;(3):51–52. [Lyaskovskaya N.I. Albuminuria as an important marker in the diagnosis of chronic kidney disease: possibilities of use in the hospital. Abstracts of the V Anniversary Eurasian Congress of Cardiology 11–12 Sept 2017; Bishkek. *Evrzjskij kardiologičeskij žurnal = Eurasian Heart Journal* 2017;(3):51–2 (In Russian)].
58. Чернявский В.В. Жировая болезнь печени как интегральная проблема внутренней медицины. *Новости медицины и фармации* 2011;(4(354)):16–18. [Chernyavsky V.V. Fatty liver disease as an integral problem of internal medicine. *Novosti meditsiny i farmatsii = News of medicine and pharmacy* 2011;(4(354)):16–18. (In Russian)].
59. Кравчун Н.А., Земляничина О.В., Чернявская И.В., Караченцев Ю.И. Альбуминурия как маркер эндотелиальной дисфункции ранний предиктор сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом. *Проблемы эндокринной патологии* 2016;3(57):7–16. [Kravchun N.A., Zemlianitsyna O.V., Chernyavskaya I.V., Karachentsev Yu. I. Albuminuria as a marker of endothelial dysfunction and early predictor of cardiovascular complication in patients with diabetes mellitus. *Problemi endokrinnoi patologii = Problems of Endocrine Pathology* 2016;3(57):7–16. (In Russian)].
60. Грязнова М.А., Хамнуева Л.Ю., Давыдова А.В., Орлова Г.М. Функциональное состояние почек и альбуминурия у больных с болезнью Грейвса при декомпенсированном тиреотоксикозе и на фоне эутиреоза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)* 2014;125(2):42–5. [Gryaznova M.A., Khamnueva L.Yu., Davydova A.V., Orlova G.M. Renal function and albuminuria in patients with Graves' disease with decompensated thyrotoxicosis and on the background of euthyroidism. *Sibirskij medicinskij žurnal = The Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2014;125(2):42–5. (In Russian)].
61. Park JI, Baek H, Kim BR, Jung NH. Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: A population-based study. *PLoS One* 2017;12(2):e0171106. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0171106>.
62. Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Научно-популярное приложение к журналу «Нефрология» 2011;(15):47–58. [Rumyantsev A.Sh. Acute kidney injury. Popular scientific supplement to the journal «Nephrology» 2011;(15):47–58. (In Russian)]. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-0-47-58>.
63. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009;28(3):165–74. <http://doi.org/10.1159/000227785>.
64. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365(9466):1231–8. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X).
65. Luo Q, Zhou F, Dong H, Wu L, Chai L, Lan K, Wu M. Implication of combined urinary biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention. *Clin Nephrol* 2013;79(2):85–92. <http://doi.org/10.5414/CN106852>.
66. Benli E, Ayıldız SN, Cirrik S, Noyan T, Ayıldız A, Cırakoglu A. Early term effect of ureterorenoscopy (URS) on the kidney: research measuring NGAL, KIM-1, FABP and CYS C levels in urine. *Int Braz J Urol* 2017;43(5):887–95. <http://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.063>.
67. Tamimi A, Kord E, Rappaport YH, Cooper A, Abu Hamad R, Efrati S, et al. Salivary neutrophil gelatinase-associated lipocalin sampling feasibility in acute renal colic. *J Endourol* 2018;32(6):566–71. <http://doi.org/10.1089/end.2017.0864>.
68. Khandrika L, Koul S, Meacham RB, Koul HK. Kidney injury molecule-1 is up-regulated in renal epithelial cells in response to oxalate in vitro and in renal tissues in response to hyperoxaluria in vivo. *PLoS One* 2012;7(9):e44174. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0044174>.
69. Balasar M, Pişkin MM, Topcu C, Demir LS, Gürbilek M, Kandemir A, et al. Urinary kidney injury molecule-1 levels in renal stone patients. *World J Urol* 2016 Sep;34(9):1311–6. <http://doi.org/10.1007/s00345-016-1765-y>.
70. Назаров Т.К., Комяков Б.К., Рычков И.В., Трубникова К.Е., Турсунов А.И. Роль биомаркеров острого повреждения почек при литотрипсии камней высокой плотности. *Урология* 2019;(1):23–7. [Nazarov T.Kh., Komayakov B.K., Rychkov I.V., Trubnikova K.E. Tur-sunov A.I. Role of biomarkers of acute kidney damage during lithotripsy of high-density stones. *Urologiya = Urologia* 2019;(1):23–7. (In Russian)]. <http://doi.org/10.18565/urology.2019.1.23-27>.
71. Menez S, Parikh CR. Assessing the health of the nephron in acute kidney injury: biomarkers of kidney function and injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019;28(6):560–566. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000538>.
72. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem* 2015;(68):57–69. <http://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.007>.
73. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, Henrich WL, Berns AS, Gabow PA, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978;89(1):47–50.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

http://doi.org/10.7326/0003-4819-89-1-47.
 74. Koyner JL, Chawla LS. Use of stress tests in evaluating kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(1):31-5. <http://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000292>.
 75. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):748-55. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.342>.
 76. Tanaka T, Doi K, Maeda-Mamiya R, Negishi K, Portilla D, Sugaya T, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury. *Am J Pathol* 2009;174(4):1203-11. <http://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080511>.
 77. Speeckaert MM, Speeckaert R, Laute M, Vanholder R, Delanghe JR. Tumor necrosis factor receptors: biology and therapeutic potential in kidney diseases. *Am J Nephrol* 2012;36(3):261-70. <http://doi.org/10.1159/000342333>.
 78. Rabito CA, Chen Y, Schomacker KT, Modell MD. Optical, real-time monitoring of the glomerular filtration rate. *Appl Opt* 2005;44(28):5956-65. <http://doi.org/10.1364/ao.44.005956>.
 79. Scock-Kusch D, Xie Q, Shulhevish Y, Hesser J, Stsepankou D, Sadick M, et al. Transcutaneous assessment of renal function in conscious rats with a device for measuring FITC-sinistrin disappearance curves. *Kidney Int* 2011;(79)11:1254-8. <http://doi.org/10.1038/ki.2011.31>.
 80. Wang E, Meier DJ, Sandoval RM, Von Hendy-Willson VE, Pressler BM, Bunch RM, et al. A portable fiberoptic radiometric fluorescence analyzer provides rapid point-of-care determination of glomerular filtration rate in large animals. *Kidney Int* 2012;81(1):112-7. <http://doi.org/10.1038/ki.2011.294>.

Сведения об авторах:

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 334714; <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Войтко Д.А. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Просьянников М.Ю. – к.м.н., зав. отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Константинова О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 679965; <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>

Анохин Н.В. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Аполикхин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Каприн А.Д. – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Обнинск, Россия; директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Казаченко А.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Войтко Д.А. – сбор материала, написание научной публикации, 25%
 Просьянников М.Ю. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 25%
 Константинова О.В. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Анохин Н.В. – сбор материала, 10%.
 Аполикхин О.И. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%
 Каприн А.Д. – идея и разработка дизайна, научное редактирование текста, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 27.12.22

Результаты рецензирования: 11.02.23

Исправления получены: 19.02.23

Принята к публикации: 27.02.23

Information about authors:

Kazachenko A.V. – Dr. Sci., Deputy Director for Medical Work of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncurology of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 334714; <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Voytko D.A. – PhD, Senior Researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 942353; <https://orcid.org/0000-0003-1292-1651>

Prosyannikov M.Yu. – PhD, head of the department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 791050; <https://orcid.org/0000-0003-3635-5244>

Konstantinova O.V. – Dr. Sci., Chief Researcher at the Department of urolithiasis of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 679965; <https://orcid.org/0000-0002-2214-7543>

Anokhin N.V. –PhD, Senior Researcher at the Department of urolithiasis of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 8807749; <https://orcid.org/0000-0002-4341-4276>

Apolikhin O.I. – Dr. Sci, professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sci., professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Obninsk, Russia; director of P. Herzen Institution – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation. Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Kazachenko A.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Voytko D.A. – collecting material, writing a scientific publication, 25%
 Prosyannikov M.Yu. – idea and design development, scientific editing of the text, 25%
 Konstantinova O.V. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Anokhin N.V. – material collection, 10%.
 Apolikhin O.I. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%
 Kaprin A.D. – idea and design development, scientific editing of the text, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 27.12.22

Peer review: 11.02.23

Corrections received: 19.02.23

Accepted for publication: 27.02.23