

**ОБЗОРИ
REVIEWS**

**НОВИ СТРУКТУРНИ БИОМАРКЕРИ ЗА ОЦЕНКА НА РЕНАЛНАТА ФУНКЦИЯ
И РАНО ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ОСТРО БЪБРЕЧНО УВРЕЖДАНЕ**

Ж. Христова и К. Цачев

Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, МФ, МУ – София

**NOVEL STRUCTURAL BIOMARKERS FOR ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION
AND EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY**

Zh. Hristova and K. Tsachev

Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Резюме:	Острото бъбречно увреждане (ОБУ) е често срещано сериозно състояние, което засяга изключително хетерогенна пациентска популация. Обикновено ОБУ се диагностицира въз основа натрупването на крайни продукти от азотната обмяна, какъвто е серумният креатинин. За съжаление серумният креатинин не е достатъчно надежден показател за ранно диагностициране на ОБУ, тъй като стойностите му се влияят от редица извънренилни променливи, а клинично значимите промени в нивото му следват с 1-3 дни първоначалната структурна увреда. Този период е критичен в диагностично и терапевтично отношение и е предпоставка за повишен риск от неблагоприятен клиничен изход. Като се имат предвид ограниченията на серумния креатинин, търсенето на по-надеждни биомаркери за ОБУ е от особен интерес за съвременната медицина. С откриването, тълкуването и валидирането на неутрофилния гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) се разкриват нови възможности за търсене на нов подход за оценка на бъбречната функция при ОБУ. NGAL се оказва отличен самостоятелен биомаркер в плазмата и урината както в диагностично, така и в прогностично отношение. Нови възможности за оценка на ОБУ се разкриват и с определянето на молекула за бъбречно увреждане-1 (KIM-1) и интерлевкин-18 (IL-18).
Ключови думи:	остро бъбречно увреждане, ранно диагностициране, биомаркери, неутрофилен гелатиназа-асоцииран липокалин, молекула за бъбречно увреждане-1, интерлевкин-18
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Жулиета Христова, Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 918, e-mail: julieta_sd@yahoo.com</i>
Summary:	Acute kidney injury (AKI) is a common serious condition afflicting extremely heterogeneous patient population. AKI diagnosis is usually based on the accumulation of end products of nitrogen metabolism, such as serum creatinine. Unfortunately, serum creatinine is an indicator, which is not reliable enough for early diagnosis of AKI for its concentrations are influenced by a variety of non-renal factors and clinically significant changes lag 1-3 days behind the initial structural damage. Considering the limitations of serum creatinine, the demand for improved biomarkers of AKI is of intense interest to modern medical science. The discovery, translation, and validation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) give new opportunities in searching a new approach for assessment of renal function during AKI. NGAL appears an excellent independent

Key words:	biomarker in plasma and urine, providing both diagnostic and prognostic information. With determination of kidney injury molecule-1 (KIM-1) and interleukin-18 (IL-18) new assets for AKI estimation are disclosed.
Address for correspondence:	acute kidney injury, early diagnosis, biomarkers, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, interleukin-18 <i>Zhulieta Hristova, M. D., Central Clinical Laboratory, Aleksandrovskia University Hospital – Sofia, 1431, 1 St. G. Sofiyski St., tel. +359 2 9230 918, e-mail: julieta_sd@yahoo.com</i>

Острото бъбречно увреждане (ОБУ) представлява внезапно отпадане на бъбречната функция. То е често срещано сериозно състояние, като заболяемостта и смъртността, свързани с него, не са намалели през последните десетилетия. Засегнати са 5-7% от всички хоспитализирани пациенти. Сред критично болните около 6% са тези с изключително тежка увреда, налагаща бъбречнозаместителна терапия [75]. Обикновено ОБУ се диагностицира на база натрупването на крайни продукти от азотната обмяна (урея и креатинин) и/или намалена продукция на урина [6]. Серумният креатинин е късен и ненадежден показател за ОБУ поради редица причини [21]. Нивата му се влияят от редица извънренални променливи, като пол, възраст, мускулна маса и метаболизъм, съпътстваща медикация, хранителен и хидратационен статус. Нерядко някои остри и хронични бъбречни състояния могат да се представят без повишение на серумния креатинин, благодарение на компенсаторните възможности на бъбрека – установено е, че серумният креатинин се повишава при отпадане на над 50% от реналната функция. Освен това концентрацията на серумния креатинин не отразява реалното понижаване на скоростта на гломерулната филтрация в острата фаза, тъй като са необходими няколко часа до дни, за да се установи ново равновесие между предполагаемата стабилна креатининова продукция и намалената му екскреция [43]. При тежки заболявания като сепсис измерените стойности на серумен креатинин намаляват и се оказват още по-ниски на фона на хемодилуцията в резултат на целенасоченото лечение с вливане на течности. Критично се явява и диференцирането на ОБУ от преренална азотемия или хронична бъбречна недостатъчност в момента на постъпване на пациента, с цел навременно предприемане на адекватни терапевтични мерки. Самостоятелното измерване на нивото на серумен креатинин не може да послужи за разграничаване на тези състояния [9]. Не на последно място повишението на серумния креатинин е късна индикация за функционални про-

мени, касаещи степента на гломерулната филтрация, което забавя оценката на важни структурни промени в бъбреците в ранния стадий на ОБУ. От всичко изброено става ясно, че проследяването на промените в нивото на серумния креатинин е тест с недостатъчна диагностична ефективност за ранно диагностициране на влошена бъбречна функция [14].

Липсата на чувствителни и специфични биомаркери за ранна детекция на ОБУ силно затруднява диагностицирането и лечението на тези пациенти и има пагубен ефект върху терапевтичното поведение и клиничния изход от ОБУ [34]. Забавянето в диагностицирането на ОБУ, базирано на промяната в нивото на серумния креатинин, се явява сериозен проблем, тъй като при някои проучвания върху животни са установени редица интервенции, които могат да предотвратят и излекуват ОБУ, ако се приложат достатъчно рано в хода на заболяването, а именно – преди да започне повишението на серумния креатинин [22].

Като се имат предвид ограниченията на серумния креатинин, търсенето на по-надеждни биомаркери за ОБУ е от особен интерес за съвременната медицина. Идеалните биомаркери за ОБУ трябва да са достъпни, бързи и измерими, прецизни и точни, както в прогностично отношение, така и да определят тежестта на реналната дисфункция, специфични за бъбрека, да се повишават в ранния стадий на ОБУ, с висока чувствителност и специфичност [1]. През последното десетилетие по-доброто разбиране за ранния патофизиологичен отговор на бъбрека към стресови фактори откри редица гени и протеини, които бързо се индуцират в бъбрека [22]. Те участват в регулацията на нови пътища и механизми, които модулират бъбречната увреда. За щастие някои от тези бъбречни протеини са открити в урината и/или плазмата, очертавайки се като ранни неинвазивни биомаркери за ОБУ и неговия клиничен изход.

С откриването, тълкуването и валидирането на **неутрофилния гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL)** се разкриват нови възможнос-

ти за търсене на нов подход за оценка на бъбречната функция при ОБУ. NGAL се оказва отличен самостоятелен биомаркер в плазмата и урината както в диагностично, така и в прогностично отношение. Нови възможности за оценка на ОБУ се разкриват и с определянето на молекула за бъбречно увреждане-1 (KIM-1) и интерлевкин-18 (IL-18).

NGAL представлява 25 kDa липокалин, първоначално изолиран от човешки неутрофили [38]. Принадлежи към семейство малки белтъци (липокалини), ангажирани с трансмембрания транспорт на липофилни съединения [37]. Синтезира се в ранния миелоцитен стадий на гранулоцитопоезата, по време на формирането на вторичните гранули. NGAL mRNA нормално се експресира в различни тъкани у възрастния индивид, в това число костен мозък, простата, слюнчени жлези, стомах, дебело черво, трахея, бял дроб, черен дроб и бъбрек [21]. Някои от тези тъкани често са изложени на влиянието на микроорганизми и експресират ниски нива на NGAL протеин. Промоторният участък на NGAL гена притежава свързващи места за редица транскрипционни фактори, включително NF- κ B. Това би могло да обясни както нормалната, така и индуцираната експресия на NGAL в някои тъкани, които не са свързани с хемопоезата. Подобно на други липокалини, NGAL е с бъчвообразна терциерна структура с хидрофобна опашка, която свързва малки липофилни молекули. Основните лиганди за NGAL са сидерофорите – малки желязо-свързващи молекули [25]. NGAL съдържа критичен компонент на вродения имунитет срещу бактериална инфекция, за което свидетелстват експериментални доказателства от генетично модифицирани мишки с липсващ ген за NGAL, което ги прави по-податливи на Грам-отрицателни бактериални инфекции и смърт вследствие на сепсис.

От друга страна, сидерофорите, продуцирани от еукариоти, участват в NGAL-медиацията транспорт на желязо [13], което е решаващо по отношение на различни клетъчни отговори като пролиферация и диференциация. По време на формирането на бъбреците NGAL подпомага епителното диференциране на мезенхимните прогениторни клетки, което води до създаването на гломерули, проксимални тубули, бримка на Хенле и дистални тубули. Въпреки това се наблюдава подчертана експресия на NGAL в увредени епителни клетки както в бъбрека, така и в дебелото черво, черния дроб, белите дробове. Това вероятно е медирано от NF- κ B, за който се знае, че се активира много бързо в епителни клетки след остра увреда и има важна роля в

контролирането на клетъчното оцеляване и пролиферация. В контекста на увреден напълно развит орган, какъвто е бъбрекът, биологичната роля на NGAL е свързана със запазването на функцията, забавяне на апоптозата, както и усилен пролиферативен отговор [56, 57]. Този протективен ефект зависи от хелацията на токсичното желязо от извънклетъчната среда и регулирания пренос на сидерофори и желязо към интрацелуларното пространство. Не е изненадващо, че проучванията на генната експресия при ОБУ показват бързо и мощно повишение на NGAL mRNA в дисталните сегменти на нефрона, по-специално в плътния възходящ край на бримката на Хенле и събирателните каналчета. Последващият синтез на NGAL протеин в дисталния нефрон и секрецията в урината формират основната част от уринния NGAL. Въпреки че плазменият NGAL свободно се филтрира през гломерула, той в голяма степен се реабсорбира в проксималния тубул. Това означава, че екскрецията на NGAL вероятно се дължи на бъбречна увреда със засягане на реабсорбцията в проксималния тубул и/или индуциране на синтеза *de novo* на NGAL в дисталния тубул. По отношение на плазмения NGAL самият бъбрек не се явява основен източник. NGAL протеинът в кръвообращението произхожда и от други органи, каквито са черният дроб и белият дроб, а също и от активирани неутрофили, макрофаги и други клетки на имунната система. Освен това всяко намаление на степента на гломерулна филтрация намалява екскрецията на NGAL с последващо повишение в системното кръвообращение при пациенти с хронична бъбречна увреда. Предклинични проучвания върху животински модели определят NGAL като един от белтъците с най-висока индукция в бъбрека по време на разгърнат сепсис [32]. Последвали проучвания при хора определят NGAL като отличен биомаркер за ранно диагностициране, терапевтично мониториране и прогноза при често срещани случаи на ОБУ [48]. Разработването на стандартизирани клинични платформи за бързо и точно измерване на NGAL в урината и плазмата допълнително улеснява широкото използване и валидиране на NGAL като биомаркер [20].

NGAL се очертава като един от най-обещаващите биомаркери от ново поколение както в клиничната нефрология, така и отвъд нея [8]. При проучване сред пациенти с установена ОБУ (с удвоени нива на серумен креатинин) с различна етиология се открива значително повишение на NGAL в серума и урината в сравнение с нормални контроли [57]. Нивата на уринния и

серумния NGAL корелират с тези на серумния креатинин, а бъбречната биопсия показва интензивно натрупване на имунореактивен NGAL като чувствителен показател за установена ОБУ при хора. Най-добре е проучено поведението на NGAL при пациенти, при които ОБУ е очаквано усложнение.

Сърдечните операции, включващи кардиопулмонален байпас (КПБ) са сред най-често извършваните хирургични интервенции в болниците по света. В около 30% от случаите пациентите развиват постоперативно ОБУ с различна тежест, което е свързано със значително увеличение на неблагоприятните последици и смъртността. Патогенезата на ОБУ вследствие на сърдечна операция включва няколко механизма – наслагване на хемодинамични, възпалителни и нефротоксични фактори, което води до засягане на бъбрека [69].

Редица проучвания са фокусирани върху предиктивната стойност на NGAL, измерен в първите 2-6 часа след съдовата анастомоза при

пациенти, подложени на КПБ. Стойностите на NGAL се сравняват с тежестта на ОБУ според критериите, включени в RIFLE класификацията (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage), като AUC-ROC показва по-добри стойности за разграничаване на категорията ОБУ: R (0.72), I (0.79) и F (0.80). Тъй като RIFLE критериите се основават основно на повишението на серумния креатинин спрямо изходните стойности, забавянето в промяната на този функционален показател средно с 1-3 дни след структурната увреда, нерядко може да бъде фатално в диагностично и терапевтично отношение. Освен това предиктивната роля на уринния NGAL след сърдечна операция спрямо изходната бъбречна функция дава най-показателни вариации при пациенти с нормална предоперативна бъбречна функция [51]. Още по-показателни са резултатите при деца, където отсъстват съпътстващи променливи като възраст, предшестващо бъбречно заболяване, удължено време за осъществяване на байпас, хронично заболяване или диабет.

Таблица 1. NGAL за ранно предвиждане на ОБУ след сърдечна операция

	Пациенти	ОБУ случаи	Материал	AUC	Sens.	Spec.	Дефиниция за ОБУ
[54]	71	20	Урина	0.99	100	98	RIFLE R или по-висок
[81]	81	16	Урина	0.80	73	78	RIFLE R или по-висок
[7]	196	99	Урина	0.95	82	90	RIFLE R или по-висок
[39]	72	34	Урина	0.71	67	58	RIFLE R или по-висок
[80]	426	85	Урина	0.61	39	78	RIFLE R или по-висок
[46]	103	13	Урина	0.50	67	11	RIFLE R или по-висок
[12]	30	15	Урина	0.85	84	80	RIFLE R или по-висок
[42]	374	112	Урина	0.92	85	86	RIFLE R или по-висок
[41]	220	60	Урина	0.90	88	83	RIFLE R или по-висок
[63]	311	53	Урина	0.71	42	85	Удвоени нива на Creat
[62]	1219	60	Урина	0.67	46	81	Удвоени нива на Creat
[54]	71	20	Плазма	0.90	50	100	RIFLE R или по-висок
[18]	120	45	Плазма	0.96	84	94	RIFLE R или по-висок
[28]	100	23	Плазма	0.80	79	78	RIFLE R или по-висок
[68]	30	8	Плазма	0.98	100	91	RIFLE R или по-висок
[67]	879	75	Плазма	0.64	39	82	RIFLE R или по-висок
[42]	374	112	Плазма	0.94	90	88	RIFLE R или по-висок
[63]	311	53	Плазма	0.56	27	81	Удвоени нива на Creat
[62]	1219	60	Плазма	0.70	50	82	Удвоени нива на Creat
Общо	6207	1076	Средно	0.79	68%	80%	

AUC (област под кривата); Sens. (чувствителност); Spec. (специфичност); Creat (креатинин)

При пациенти, постъпващи в спешно отделение с множествени травми, ОБУ е често срещано усложнение, обуславящо 40-60% от смъртността. Проучвания при критично болни новородени също показват висок процент на ОБУ и

неблагоприятен клиничен изход [2]. Няколко проучвания сред критично болни възрастни са фокусирани върху измерването на плазмения и уринния NGAL [15, 16, 17, 24, 49, 50, 60, 70, 71, 72, 77]. Уринният NGAL, получен при постъпва-

не на пациенти с множествени травми, прогнозира последващо ОБУ с изключителна AUC-ROC 0.98 [49]. Проучвания в педиатрично интензивно отделение също демонстрират предиктивната роля на повишения NGAL за развитието на ОБУ около 2 дни преди повишението на серумния креатинин, с висока чувствителност и AUC-ROC 0.68-0.78 [83, 85]. Въпреки хетеро-

генността на популацията пациенти в отделението за интензивно лечение, различната етиология на ОБУ, както и неясния момент на първоначалната увреда, анализът на 14 публикувани проучвания силно подкрепя използването на NGAL за прогнозиране на ОБУ сред популация от критично болни с обща чувствителност 76%, специфичност 87% и средна AUC 0.85.

Таблица 2. NGAL за ранно предвиждане на ОБУ при критично болни

	Пациенти	ОБУ случаи	Материал	AUC	Sens.	Spec.	Дефиниция за ОБУ
[85]	140	106	Урина	0.78	54	97	RIFLE R или по-висок
[77]	204	102	Урина	0.89	80	96	RIFLE R или по-висок
[58]	635	30	Урина	0.95	90	100	RIFLE R или по-висок
[49]	31	11	Урина	0.98	91	95	RIFLE R или по-висок
[50]	44	18	Урина	0.86	71	100	RIFLE R или по-висок
[17]	632	171	Урина	0.88	89	70	RIFLE R или по-висок
[24]	529	147	Урина	0.66	40	80	RIFLE R или по-висок
[72]	145	75	Урина	0.87	88	89	RIFLE R или по-висок
[59]	1635	96	Урина	0.81	68	81	RIFLE R или по-висок
[15]	88	42	Плазма	0.92	82	97	RIFLE R или по-висок
[60]	45	24	Плазма	0.79	68	82	RIFLE R или по-висок
[16]	307	133	Плазма	0.78	73	81	RIFLE R или по-висок
[50]	44	18	Плазма	0.85	83	86	RIFLE R или по-висок
[17]	632	171	Плазма	0.86	82	70	RIFLE R или по-висок
Общо	5111	1144	Средно	0.85	76%	87%	

При пациенти след алогографтна бъбречна трансплантация NGAL е ранен предиктивен биомаркер за забавена функция на графта вследствие на исхемия-реперфузия [44]. Забавената функция на графта предразполага към остро или хронично отхвърляне, независим рисков фактор е за неоптимална функция на графта в първата година след трансплантацията и повишава риска от алогографтна нефропатия и загуба на трансплантата. Това усложнява 4-10% от трансплантациите на бъбрек от живи донори и 5-50% от починалите донори [31]. NGAL е оценен като обещаващ биомаркер за ОБУ и забавена функция на графта (дефинирана като необходимост от диализа в рамките на първата седмица след операцията) при пациенти, подложени на бъбречна трансплантация. Протоколни бъбречни биопсии, получени 1 час след съдовата анастомоза, разкриват съществена връзка между интензивността на оцветката на алогографта и последващото развитие на забавена функция на графта [55]. В многоцентрово проспективно проучване сред деца и възрастни нивата на NGAL в урината в проби, събрани в

деня на трансплантацията, идентифицират тези, които впоследствие развиват забавена функция на графта (обикновено възниква 2-4 дни по-късно), с AUC-ROC 0.9 [65].

Контраст-индуцираната нефропатия е дефинирана като повишение на серумния креатинин с 25% или повече в рамките на 48 часа след перкутанна сърдечна интервенция [52]. Няколко проучвания определят и ролята на NGAL като прогностичен биомаркер за ОБУ вследствие приложение на контрастна материя [3, 4, 35, 47]. Документирано е и ранното повишение на нивата на уринния (4 часа) и плазмения NGAL (2 часа) в сравнение с доста по-късното повишение на нивото на цистатин С (8-24 часа след въвеждането на контраст), което дава допълнително предимство на NGAL като ранен биомаркер за контрастна нефропатия [3, 4, 47].

NGAL се очертава не само като отличен биомаркер за ранно диагностициране на ОБУ с различна етиология, но също така показва висока прогностична стойност по отношение тежестта на ОБУ. При различни пациентски групи е доказана корелацията между ранните постопе-

ративни стойности и клиничния изход [7, 18]. Проучвания сред хетерогенна група пациенти демонстрират най-високи стойности на NGAL в ранния постоперативен период при тези, при които впоследствие се е наложила бъбречнозаместителна терапия [12, 17, 24, 26-29, 33, 39, 40, 46, 49, 50, 71, 73, 74, 80, 81, 84, 85].

Молекулата за бъбречно увреждане-1 (Kidney injury molecule-1, KIM-1) представлява трансмембранен тубулен белтък с недобре изяснени функции. Предполага се, че експресията му в регенериращ бъбрек представлява активен механизъм, който позволява на дедиференцираните регенераторни клетки да се прикрепят към оголени участъци от базалната мембрана, възстановявайки един непрекъснат епителен слой [5]. Нормално не се експресира в бъбрека, но подчертано се индуцира в условия на експериментално бъбречно увреждане [79]. Идентифициран е като фосфатидилсеринов рецептор, който трансформира епителните клетки във фагоцити, разпознавайки клетъчни повърхностноспецифични епитопи, експресирани от апоптозния тубулен епител [36]. KIM-1 се открива рано в хода на тубулно увреждане при бъбречна биопсия [86], а също така и в урината. Той е обещаващ биомаркер за ранна диагноза на ОБУ и неговия клиничен изход [10, 11]. При хоспитализирани пациенти с установена ОБУ нивата на KIM-1 в урината имат прогностично значение по отношение на неблагоприятния клиничен изход, каквито са нуждата от диализа и смъртността [45]. При деца, подложени на кардиопулмонален байпас, които са развили ОБУ 1-3 дни след операцията, концентрациите на KIM-1 в урината значително се повишават в рамките на 12 часа след съдовата анастомоза [33, 41]. В проучване сред критично болни възрастни с ОБУ нивата на KIM-1 са значително повишени в сравнение със здрави контроли [77]. KIM-1 също е отличен маркер за нефротоксичност в предклинични проучвания [76]. KIM-1 в урината се повишава и при редица хронични бъбречни заболявания и е независим предиктивен маркер за хронична загуба на графта при реципиенти с бъбречен трансплантат [78].

Интерлевкин-18 (IL-18) е провъзпалителен цитокин, познат медиатор на възпалението, индуциран в проксималния тубул, който се активира от каспаза-1 [53]. Той се екскретира в урината от увредения бъбрек, аналогично на тропонина, който се отделя от увредените миокардни клетки след инфаркт на миокарда. Явява се почувствителен и по-специфичен ранен показател за ОБУ в сравнение със серумния креатинин [23]. В проучване сред пациенти с установена

ОБУ нивата на IL-18 в урината са значително повишени, но не и при болни с инфекция на уринарния тракт, хронични бъбречни заболявания, нефротичен синдром и преренална азотемия [64]. Уринният IL-18 чувствително се повишава преди серумния креатинин при пациенти с остър респираторен дистрес-синдром, които впоследствие развиват ОБУ [61]. При деца, подложени на кардио-пулмонален байпас, развили впоследствие ОБУ, нивата на уринния IL-18 се повишават около 6 часа след КРБ, с пик на 12-ия час и стойности над 25 пъти по-високи от изходните. Измерванията на IL-18 на 6-ия час предвиждат последващо развитие на ОБУ с AUC 0.75-0.84 [41, 66]. При бъбречни трансплантации уринният IL-18 е отличен предиктивен биомаркер по отношение забавената функция на графта, с AUC 0.8-0.9 [30, 65]. Уринният IL-18 е ранен биомаркер за ОБУ и в педиатрични отделения за интензивна грижа, където се оказва предиктивен по отношение на това усложнение около 2 дни преди повишението на серумния креатинин [82]. Ранните стойности на IL-18 в урината корелират с тежестта на ОБУ и със смъртността. В две проспективни многоцентрови проучвания сред деца [63] и възрастни [62], подложени на сърдечна операция, IL-18 се очертава като отличен предиктор за тежестта на ОБУ, както и за неблагоприятния клиничен изход (удължен болничен престой, повишен риск за диализа и смърт). Като цяло IL-18 се оказва по-специфичен за исхемично ОБУ и до голяма степен не се повлиява от хронично бъбречно заболяване или инфекция на уринарния тракт.

За да се осигури най-пълна диагностична и прогностична информация в конкретни случаи, вероятно ще е необходимо разработването на панел, включващ комбинация от няколко показателя. Определянето на времевата последователност на биомаркерите е особено важно и с оглед на това, че експерименталното ОБУ протича в четири фази: начало, разгръщане, поддържане и възстановяване [22]. Началната фаза е период, през който възниква първото излагане на исхемичната увреда, задълбочава се изчерпването на вътреклетъчния АТФ и се инициира образуването на кислородни реактивни молекули и нестабилно желязо. Особено ефективни в тази фаза могат да бъдат вазодилататори, АТФ донори, антиоксиданти и хелация на желязото, а позитивирането на най-ранните неинвазивни биомаркери като NGAL може да се използва за започване на такава терапия. Удължаването на периода на исхемия, последван от реперфузия, води до протрахиране на тази фаза. Тубулите претърпяват реперфузия-медирана клетъчна

смърт, а увредените ендотелни и епителни клетки засилват възпалителните каскади. Тази фаза вероятно отключва вратичка с възможности за ранно диагностициране и с помощта на междинни биомаркери като IL-18, както и за активни терапевтични интервенции посредством антиапоптозни и противовъзпалителни стратегии. По време на поддържащата фаза едновременно се случват процеси на клетъчна увреда и регенерация. Най-ефективни в тази фаза могат да се окажат прилагането на растежен фактор и стволови клетки, ускоряващи процесите на ендогенна регенерация, инициирани от по-късни биомаркери с висока специфичност като KIM-1. В тази бързоразвиваща се научна област, с провеждането на функционални геномни и протеомни анализи, могат да бъдат открити допълнителни биомаркери, които да доведат до още по-сериозен напредък в близко бъдеще [19].

Библиография

- Adiyanti, S. S. et T. Loho. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. – *Acta Med. Indones.*, **44**, 2012, № 3, 46-55.
- Askenazi, D. J., N. Ambalavanan et S. L. Goldstein. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? – *Pediatr. Nephrol.*, **24**, 2009, № 2, 265-274.
- Bachorzewska-Gajewska, H. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **22**, 2007, № 1, 295-296.
- Bachorzewska-Gajewska, H. et al. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. – *Am. J. Nephrol.*, **26**, 2006, № 3, 287-292.
- Bailly, V. et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. – *J. Biol. Chem.*, **277**, 2002, 39739-39748.
- Bellomo, R., J. A. Kellum et C. Ronco. Acute kidney injury. – *Lancet*, **380**, 2012, № 8, 756-766.
- Bennett, M. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. – *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **3**, 2008, № 3, 665-673.
- Bolignano, D. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. – *Am. J. Kidney Dis.*, **52**, 2008, № 3, 595-605.
- Bonventre, J. V. et J. M. Weinberg. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 2003, 2199-210.
- Bonventre, J. V. et L. Yang. Kidney injury molecule-1. – *Curr. Opin. Crit. Care*, 2010 (Epub ahead of print).
- Bonventre, J. V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **24**, 2009, 3265-3268.
- Chen, M. et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. – *Nephron Clin. Pract.*, **115**, 2010, № 1, 66-72.
- Clifton, M. C., C. Corrent et R. K. Strong. Siderocalins: siderophore-binding proteins of the innate immune system. – *BioMetals*, **22**, 2009, № 8, 557-564.
- Coca, S. G. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. – *Kidney Int.*, **73**, 2008, 1008-1016.
- Constantin, J.-M. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. – *J. Crit. Care*, **25**, 2010, № 1, 176.e1-6.
- Cruz, D. N. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. – *Int. Care Med.*, **36**, 2010, № 3, 444-451.
- de Geus, H. R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. – *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, **183**, 2011, № 7, 907-914.
- Dent, C. L. et al. Plasma NGAL predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. – *Crit. Care*, **11**, 2007, № 6, R127.
- Devarajan, P. et al. Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children. – *Am. J. Kidney Dis.*, **56**, 2010, 632-642.
- Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. – *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **68**, 2008, 89-94.
- Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. – *Biomarkers Med.*, **4**, 2010, № 2, 265-280.
- Devarajan, P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, 2006, № 6, 1503-1520.
- Edelstein, C. L. Urine IL-18 is a biomarker of early acute kidney injury (AKI). – *Recent Patents on Biomarkers*, **2**, 2013, № 3, 196-201.
- Endre, Z. H. et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. – *Kidney Int.*, **79**, 2011, № 10, 1119-1130.
- Goetz, D. H. et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. – *Mol. Cell*, **10**, 2002, № 11, 1033-1043.
- Haase, M. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. – *Am. J. Kidney Dis.*, **54**, 2009, № 6, 1012-1024.
- Haase, M. et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. – *Ann. Thorac. Surg.*, **88**, 2009, № 1, 124-130.
- Haase-Fielitz, A. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. – *Crit. Care Med.*, **37**, 2009, № 2, 553-560.
- Haase-Fielitz, A. et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **24**, 2009, № 11, 3349-3354.
- Hall, I. E. et al. IL-18 and Urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **21**, 2010, № 1, 189-197.
- Halloran, P. F. et L. G. Hunsicker. Delayed graft function: state of the art, November 10-11, 2000, 10-11(11). Summit meeting, Scottsdale, Arizona, USA. – *Am. J. Transplant.*, 2001, № 1, 115-120.
- Han, M. et al. Renal neutrophil gelatinase associated lipocalin expression in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the rat. – *BMC Nephrol.*, **6**, 2012, 13-25.
- Han, W. K. et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. – *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**, 2009, № 5, 873-882.
- Han, W. K. et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. – *Kidney Int.*, **73**, 2008, 863-869.

35. Hirsch, R. et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. – *Pediatr. Nephrol.*, 22, 2007, № 12, 2089-2095.
36. Ichimura, T. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. – *J. Clin. Invest.*, 118, 2008, № 5, 1657-1668.
37. Kalousek, I., P. Röslová et P. Otevřelová. NGAL-neutrophil gelatinase associated lipocalin in biochemistry, physiology and clinical praxis. – *Cas. Lek. Cesk.*, 145, 2006, № 5, 373-376.
38. Kjeldsen, L., B. J. Cowland et N. Borregaard. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse – *Biochim. Biophys. Acta*, 1482, 2000, № 1-2, 272-283.
39. Koynner, J. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. – *Kidney Int.*, 74, 2008, № 8, 1059-1069.
40. Koynner, J. L. et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. – *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 5, 2010, № 12, 2154-2165.
41. Krawczeski, C. D. et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 58, 2011, № 22, 2301-2309.
42. Krawczeski, C. D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. – *J. Pediatr.*, 158, 2011, № 6, 1009-1015.
43. Lameire, N. et E. Hoste. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure [Editorial]. – *Curr. Opin. Crit Care*, 10, 2004, 468-475.
44. Lebkowska, U. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: A prospective study. – *Transpl. Proc.*, 41, 2009, № 1, 154-157.
45. Liangos, O. et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, 18, 2007, 904-912.
46. Liangos, O. et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. – *Biomarkers*, 14, 2009, № 6, 423-431.
47. Ling, W. et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. – *Nephron. Clin. Pract.*, 108, 2008, № 3, 176-181.
48. Maisel, A. S. et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. – *Eur. J. Heart Failure*, 13, 2011, № 8, 846-851.
49. Makris, K. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. – *Clin. Chem. Lab. Med.*, 47, 2009, № 1, 79-82.
50. Mårtensson, J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. – *Int. Care Med.*, 36, 2010, № 8, 1333-1340.
51. McIlroy, D. R., G. Wagener et H. T. Lee. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. – *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 5, 2010, № 2, 211-219.
52. Mehran, R. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 44, 2004, № 7, 1393-1399.
53. Melnikov, V. Y. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1 deficient mice from ischemic acute renal failure. – *J. Clin. Invest.*, 107, 2001, 1145-1152.
54. Mishra, J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. – *Lancet*, 365, 2005, 9466, 1231-1238.
55. Mishra, J. et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. – *Pediatr. Nephrol.*, 21, 2006, № 6, 856-863.
56. Mishra, J. et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15, 2004, № 12, 3073-3082.
57. Mori, K. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. – *J. Clin. Invest.*, 115, 2005, № 3, 610-621.
58. Nickolas, T. L. et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. – *Ann. Intern. Med.*, 148, 2008, № 11, 810-819.
59. Nickolas, T. L. et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012 (Epub ahead of print).
60. Niemann, C. U. et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. – *Liver Transplant.*, 15, 2009, № 12, 1852-1860.
61. Parikh, C. R. et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16, 2005, 3046-3052.
62. Parikh, C. R. et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, 22, 2011, № 9, 1748-1757.
63. Parikh, C. R. et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, 22, 2011, № 9, 1737-1747.
64. Parikh, C. R. et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. – *Am. J. Kidney Dis.*, 43, 2004, 405-414.
65. Parikh, C. R. et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. – *Am. J. Transplant.*, 6, 2006, № 7, 1639-1645.
66. Parikh, C. R. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. – *Kidney Int.*, 70, 2006, № 1, 199-203.
67. Perry, T. E. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute postoperative kidney injury in adult cardiac surgical patients. – *Anesth. Analg.*, 110, 2010, № 6, 1541-1547.
68. Prabhu, A. et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. – *Ann. Vasc. Surg.*, 24, 2010, № 4, 525-531.
69. Rosner, M., D. Portilla et M. Okusa. Analytic reviews: cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. – *J. Int. Care Med.*, 23, 2008, № 1, 3-18.
70. Shapiro, N. I. et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. – *Ann. Emerg. Med.*, 56, 2010, № 1, 52-59.
71. Siew, E. D. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20, 2009, № 8, 1823-1832.
72. Singer, E. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. – *Kidney Int.*, 80, 2011, № 4, 405-414.

73. Trachtman, H. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. – *Pediatr. Nephrol.*, **21**, 2006, № 7, 989-994.
74. Tuladhara, S. M. et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. – *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **53**, 2009, № 3, 261-266.
75. Uchino, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. – *JAMA*, **294**, 2005, № 7, 813-818.
76. Vaideya, V. S. et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. – *Nat. Biotechnol.*, **28**, 2010, 478-485.
77. Vaideya, V. S. et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. – *Clin. Transl. Sci.*, **1**, 2008, № 3, 200-208.
78. Van Timmeren, M. M. et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. – *Transplantation*, **84**, 2007, № 12, 1625-1630.
79. Van Timmeren, M. M. et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. – *J. Pathol.*, **212**, 2007, № 2, 209-217.
80. Wagener, G. et al. Urinary neutrophil-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. – *Am. J. Kidney Dis.*, **52**, 2008, № 3, 425-433.
81. Wagener, G. et al. Association between increases in urinary neutrophil-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. – *Anesthesiology*, **105**, 2006, № 3, 485-491.
82. Washburn, K. K. et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. – *Nephrol. Dial. Transplant.*, **23**, 2008, 566-572.
83. Wheeler, D. S. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. – *Crit. Care Med.*, **36**, 2008, № 4, 1297-1303.
84. Xin, C. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. – *Ren. Fail.*, **30**, 2008, № 9, 904-913.
85. Zappitelli, M. et al. Urine NGAL is an early marker of acute kidney injury in critically ill children. – *Crit Care*, **11**, 2007, № 4, R84.
86. Zhang, P. L. et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. – *Kidney Int.*, **73**, 2008, 608-614.

Постъпил за печат на 2 септември 2013 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ул. "Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София

(02) 952-23-93, (02) 952-16-45, (02) 952-05-09, (02) 952-59-20, <http://www.mu-sofia.bg>

АБОНАМЕНТЕН СПИСЪК – 2014

Заглавие	Периодичност	Годишен абонамент в лв.
Acta Medica Bulgarica (на англ. език)	2	20
Акупунктура	2	14
Български медицински журнал	3	30
Детски и инфекциозни болести	2	16
Ендокринни заболявания	3	21
Медицински мениджмънт и здравна политика	4	28
Медицински преглед	6	48
Неврология и психиатрия	2	14
Обща медицина	4	32
Сестринско дело	3	24
Съвременна стоматология	3	30
Сърдечно-съдови заболявания	3	30