

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.61:616.12-008.331.1

Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам?

С. А. Миронова¹, Н. Э. Звартау^{1,2}, А. О. Конради^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Миронова Светлана Алексеевна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова,
д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Статья поступила в редакцию
23.10.16 и принята к печати 18.11.16.

Резюме

В связи с высокой распространенностью хронической болезни почек (ХБП) в настоящее время, а также рядом недостатков традиционных параметров оценки почечной функции в последние несколько лет все больше внимания уделяется поиску новых маркеров поражения почек для более ранней и точной диагностики начала ХБП. В представленном обзоре приведены данные литературы о традиционных маркерах поражения почек в сравнении с новыми биохимическими маркерами, отражающими в основном тубулоинтерстициальное повреждение почек, происходящее на более ранних этапах поражения почек, проанализирована возможность использования ряда биомаркеров, таких как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, молекула почечного повреждения, цистатин С и печеночная форма белка, связывающая жирные кислоты, в ранней диагностике как острого, так и хронического поражения почек, в том числе при гипертензивной нефропатии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, тубулоинтерстициальное повреждение почек, биомаркеры поражения почек

Для цитирования: Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? Артериальная гипертензия. 2016;22(6):536–550. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.

Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers?

S. A. Mironova¹, N. E. Zvartau^{1,2}, A. O. Konradi^{1,2}

¹ V. A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana A. Mironova,
V.A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: +7(812)702-37-56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Received 23 October 2016;
accepted 18 November 2016.

Abstract

Given the high prevalence of chronic kidney disease (CKD) at the present time, as well as a number of shortcomings of traditional parameters of kidney function estimation, in the last few years more and more attention is paid to the search for new renal injury markers for earlier and accurate diagnosis of the onset of CKD. This paper reviews the available evidence on traditional markers of renal injury in comparison with the new biochemical markers, reflecting mainly tubulointerstitial kidney injury that occurs in the earlier stages of kidney disease. Moreover, we discuss the potential of a number of biomarkers, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, cystatin C, and liver fatty acid binding protein for early diagnosis of both acute and chronic kidney disease, including hypertensive nephropathy.

Key words: arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, tubulointerstitial kidney injury, biomarkers of kidney injury

For citation: Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(6):536–550. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.

Введение

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) сохраняет лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Это связано с тем, что повышение уровня системного артериального давления (АД) приводит к возрастанию давления в капиллярах клубочков, что, в свою очередь, ведет к увеличению фильтрации белка через базальную мембрану, повреждает эндотелий и вызывает выброс цитокинов и других растворимых медиаторов, вызывая в конечном итоге замещение нормальной почечной ткани фиброзной. Ключевую роль при этом играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным эффекторным пептидом которой является ангиотензин II (А-II) — мощнейший прессорный фактор организма. В присутствии А-II усиливаются пролиферация мезангиальных, интерстициальных

и других клеток паренхимы почек, миграция макрофагов/моноцитов, воспалительные процессы, нарастают эндотелиальная дисфункция, жесткость сосудов, что в конечном счете приводит к возникновению хронической болезни почек (ХБП), усугубляющей течение уже имеющейся гипертензии и являющейся одной из основных причин резистентности больных к антигипертензивной терапии.

Так, по данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти независимо от других факторов риска. Было показано, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64 % выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая

обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации [1–2]. Поэтому несомненно, что более своевременная диагностика поражения почек при АГ является очень актуальной, так как выявление начальных признаков гипертензивной нефропатии позволяет сформулировать принципы ранней, эффективной и безопасной терапии пациентов с кардиоренальной патологией и замедляет прогрессирование АГ.

Стандартные методы оценки функции почек

В течение долгого времени основными критериями поражения почек при АГ считались оценка уровня креатинина (Кр) крови, альбуминурии и расчет СКФ. Однако они имеют определенные ограничения.

Креатинин сыворотки крови является наиболее часто исследуемым, доступным для повседневной клинической практики маркером функции почек на протяжении последних 40 лет. Считается одним из наиболее надежных в отношении диагностики устойчивых нарушений клубочковой фильтрации. Однако уровень Кр варьирует в зависимости от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, принимаемых медикаментов, водно-солевого обмена [3]. В диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ, и эти различия больше и более непредсказуемы у пациентов с ХБП, так как при ухудшении клубочковой фильтрации происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего возникает завышенная оценка функции почек. Таким образом, Кр сыворотки не является достаточно чувствительным показателем сниженной СКФ [4].

Еще одним показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. Определение СКФ имеет важнейшее значение для диагностики, определения стадии заболевания, оценки прогноза, выбора тактики лечения, решения вопроса о начале заместительной терапии при ХБП.

На сегодняшний день широкое распространение в практике получили простые и доступные расчетные методы оценки СКФ (формула Кокрофта–Голта, формулы MDRD, CKD-EPI), которым отдают предпочтение перед 24-часовой пробой Реберга–Тареева. СКФ может рассчитываться по специальным формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров фильтрации.

Используемая в настоящее время формула Кокрофта–Голта, которая была разработана для оценки клиренса креатинина, а не для СКФ, широко

не проверялась в отношении предсказания СКФ. Существуют данные, что формула Кокрофта–Голта завышает СКФ на 23 % [5].

MDRD (получена в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease) [6] и CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), разработанная в последующем той же группой исследователей [7–8], — в настоящее время две наиболее распространенные формулы для расчета СКФ по сывороточному креатинину.

Результат расчета СКФ по формуле MDRD учитывает пол, возраст, расу и нормализован относительно условной средней поверхности тела человека 1,73 м², что позволяет использовать его для градации уровня клубочковой фильтрации и классификации стадии ХБП. Считается, что формула MDRD точнее и надежнее оценивает СКФ (особенно на 4–5-й стадиях ХБП), чем формула Кокрофта–Голта. Однако она имеет определенные недостатки:

1) при ХПБ значения СКФ в 6 % случаев могут быть завышены;

2) у лиц без ХПБ значения СКФ в 29 % случаев могут быть занижены;

3) в 90 % случаев показатели СКФ находятся в диапазоне ± 30 % от прямо измеряемых значений СКФ (по экзогенным маркерам);

4) некорректно отражает результаты на уровне истинной скорости фильтрации > 60 мл/мин/1,73 м², а также у представителей монголоидной расы и ряда этносов;

5) формула MDRD завышает стадии ХПБ у пациентов, в действительности находящихся на стадиях тяжести C2 и C3, но правильно классифицирует пациентов на стадиях C4 и C5, что является весьма существенным при мониторинге ХПБ и поэтому в этих случаях показатели СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, должны рассматриваться критически [9];

6) формула не валидирована для детей (< 18 лет), беременных, пожилых (> 70 лет) и лиц с нормальной функцией почек или незначительно сниженной функцией почек. При скрининге использование формулы MDRD завышает количество пациентов с ХБП.

Формула CKD-EPI на сегодняшний день является наиболее совершенной, повышает точность расчетов в области значений 60–90 мл/мин/1,73 м², то есть в том числе у здоровых лиц и пациентов с начальной ХБП, а также у представителей всех рас. В настоящее время рекомендуется к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки СКФ [10]. Однако расчет СКФ по уровню креатинина

крови ориентирован на условного «среднестатистического» пациента и все же остается менее точным, особенно в ситуациях с быстрым снижением функции почек, при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии, с целью решения вопроса о дозировке нефротоксичных препаратов.

Альбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка и с трансапикалярной потерей альбумина. Недавние сообщения поддержали использование альбуминурии как маркера прогрессии и неблагоприятных исходов ХБП при АГ. Также было доказано, что уровень альбумина в моче является независимым предиктором развития гипертензии в общей популяции [11], были получены данные о наличии дисфункции эндотелия у пациентов без клинически доказанного атеросклероза, но имеющих альбуминурию [12]. Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития терминальной почечной недостаточности, острого почечного повреждения (ОПП) и прогрессирования ХБП в любом диапазоне СКФ существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой. Таким образом, альбуминурия имеет самостоятельное диагностическое и прогностическое значение, в связи с чем современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом величины СКФ и уровня альбуминурии [13]. Однако снижение СКФ может наблюдаться и при отсутствии альбуминурии и не всегда коррелирует с ее значениями и, наоборот, при гибели большого процента почечной ткани при тубулоинтерстициальных, гломерулярных поражениях почки альбуминурия может не выявляться. В настоящее время для удобства измерения альбуминурии применяется соотношение альбумин/креатинин (Ал/Кр) в разовой порции мочи, однако в связи с тем, что на экскрецию креатинина влияет множество факторов, как было указано выше, соотношение Ал/Кр также не дает точной оценки функции почек на ранних этапах ее поражения.

Но основным и главным недостатком всех вышеперечисленных маркеров является то, что они в основном отражают повреждение гломерулярного аппарата, что иногда происходит на более поздних этапах поражения почки, и не показывают четкой взаимосвязи между структурными изменениями почечной ткани и чисто функциональными изменениями СКФ [14]. Поэтому существует необходимость в поиске новых, более ранних маркеров субклиниче-

ского нарушения функции почек, отражающих тубулоинтерстициальное изменение почечной ткани, что позволило бы оценить повреждение почек при АГ на более ранних этапах ее развития с последующей оценкой наличия его прогрессирования.

Новые методы оценки структурно-функционального состояния почек

В последнее время много внимания стало уделяться показателям ренального кровотока при ультразвуковой доплерографии почек, которые могут помочь в оценке степени фиброза почечной ткани. Прежде всего, к ним относятся индекс резистентности (ИР) (индекс Пурселота) и пульсационный индекс (индекс Геслинга). Ультразвуковая доплерография почечных артерий с определением индексов внутривисцерального сопротивления в настоящее время применяется для диагностики и прогнозирования дальнейшего исхода многих острых [15–17] и хронических заболеваний почек [18–19]. Некоторые авторы предлагают использовать данные ультразвуковые показатели для оценки резерва почечного кровотока и целесообразности, например, проведения стентирования почечной артерии у лиц с реноваскулярной гипертензией атеросклеротического генеза [20–22].

В последние годы также рядом авторов показано, что дуплексное сканирование почечных артерий — важнейший метод для выявления ранних нарушений внутривисцерального кровотока и при АГ [23–24]. По данным исследований индекс резистентности коррелирует в большей степени с возрастом пациентов, длительностью АГ, уровнем систолического и среднего АД, степенью АГ. Увеличенный ИР может служить ранним индикатором начинающегося гломерулосклероза и в конечном счете — почечной недостаточности при АГ [23]. Kawai T. и соавторы (2013) при обследовании 120 пациентов доказали, что пациенты с высокой вариабельностью систолического АД преимущественно в дневные часы имеют более высокий ИР по данным ультразвуковой доплерографии сосудов почек. Кроме того, ИР также положительно коррелировал с уровнем сосудистой жесткости у этих пациентов [25]. В другом не менее значимом исследовании при обследовании 264 человек с эссенциальной гипертензией в возрасте от 30 до 70 лет были выявлены четкие положительные корреляции повышения ИР с увеличением скорости распространения пульсовой волны, что доказывает роль ИР как маркера системных сосудистых изменений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [26].

Таким образом, индексы внутривисцерального сопротивления являются надежными ультразвуково-

выми маркерами интерстициального фиброза почечной ткани и могут быть использованы для более раннего выявления начальной ХБП при АГ.

Кроме того, в течение последних нескольких лет было открыто и в настоящее время активно изучается множество различных ранних специфических биомаркеров повреждения почек. Наибольший интерес среди них представляют цистатин С, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или Липокалин-2, KIM-1 (kidney injury molecule 1) — молекула почечного повреждения, L-FABP (renal liver-type fatty acid binding protein) или печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, которые показали высокую чувствительность при ранних стадиях острого, в том числе и ишемического, поражения почек [27–29]. На сегодняшний день получены результаты многочисленных исследований, свидетельствующих об их повышении и при хроническом повреждении почек [30–33], в том числе пропорционально тяжести поражения [34–36]. Они преимущественно отражают наличие тубулоинтерстициального поражения, что делает их перспективными кандидатами на роль маркеров раннего повреждения почек при АГ, для которой характерно как поражение клубочка, так и развитие тубулоинтерстициального фиброза. При этом очень важно, что данные биомаркеры потенциально можно выявить в моче до снижения объема почечной фильтрации, появления альбуминурии и азотемии.

Наиболее изученным маркером у больных с повреждением почек является цистатин С — негликозилированный белок, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, точный эндогенный маркер патологии почек, а также высокочувствительный маркер сердечно-сосудистых событий у больных АГ, который: 1) синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, в ответ на повреждение или ишемию и содержится в больших количествах во всех биологических жидкостях; 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану, реабсорбируется проксимальными почечными канальцами, но не секретируется ими; 3) при канальцевой дисфункции не реабсорбируется проксимальными канальцами и появляется в моче [37]. В норме в сыворотке крови постоянно присутствует некоторое количество цистатина С, которое обусловлено постоянной скоростью его синтеза, а также выведением его из организма, которое зависит преимущественно от почечной функции.

Цистатин С (наряду с инсулином) на сегодняшний день рассматривается как «золотой стандарт» определения СКФ как интегрального показателя

функции почек. Как маркер СКФ сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин и клиренс креатинина, так как способен диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации); отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПП; точно оценивать ренальные функции у педиатрических, гериатрических пациентов, беременных женщин, у лиц с нестандартным телосложением, дефицитом или избыточным развитием мышечной массы, больных сахарным диабетом, ожирением; прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения функции почек.

Таким образом, измерение уровней цистатина С в сыворотке и в моче позволяет провести быстрый скрининг ренальных функций, так как измерение цистатина С в сыворотке с большой чувствительностью и специфичностью отражает СКФ и поражение гломерулярного аппарата почки, а измерение цистатина С в моче дает представление о состоянии тубулярных функций.

Применение цистатина С в клинической практике носит широкомасштабный характер. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, он блокирует их активность и, тем самым, осуществляемую ими деградацию внеклеточного матрикса [38]. Таким образом, сывороточный уровень цистатина С стимулирует синтез или распад внеклеточных структур в стенках сосудов, в частности при атеросклерозе [39], участвует в ремоделировании миокарда при сердечной недостаточности [40–42], является независимым предиктором кардиальных событий и существенно улучшает раннюю стратификацию рисков у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST [43–47], может служить маркером прогноза тяжести ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Согласно полученным данным, цистатин С является показателем инвазии раковых опухолей и кроме того — маркером неблагоприятного исхода при онкологических заболеваниях [48–50].

Цистатин С в сыворотке крови служит более точным маркером, отражающим поражение клубочкового аппарата и изменение клубочковой фильтрации почек при остром и хроническом повреждении почек [51], что имеет наиболее важное значение при трансплантации почек [52–54], при оценке контраст-индуцированной нефропатии [55], для быстрого и более точного подсчета СКФ при ОПП в отделениях интенсивной и неотложной терапии [56]. Кроме того, цистатин С может быть полезным для скрининга мягких и умеренных стадий ХБП у пациентов с сахарным диабетом, служит ранним

маркером начала диабетической нефропатии и более надежно отражает изменения СКФ, чем креатинин [57–60]. Так, в одном исследовании авторы доказали, что сывороточный цистатин С ассоциирован с утолщением комплекса интима-медиа и наличием бляшек в сонных артериях без наличия клинически выраженных ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний [61]. В свою очередь, по данным других исследований, выявлено, что увеличение сывороточного уровня цистатина С является потенциальным маркером сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [62], служит альтернативой креатинину для выявления высокого риска смертности и кардиоваскулярных событий у пациентов с ХБП [63], в том числе и повышенный уровень цистатина С в моче также ассоциирован с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [64–65].

С учетом всего вышесказанного применение цистатина С как в сыворотке крови, так и в моче может внести неоценимый вклад в оценку функции почек и при АГ для выявления их начального повреждения как органов-мишеней, оценки дальнейшей прогрессии гипертонической нефропатии, кардиоваскулярных и ренальных осложнений при гипертензии. Так, при обследовании 60 пациентов с АГ для выявления ассоциации между повышенным уровнем цистатина С в сыворотке крови и поражением органов-мишеней были определены сывороточные уровни цистатина С, клиренс креатинина, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях, скорость экскреции альбумина с мочой. Уровни цистатина С отрицательно коррелировали с клиренсом креатинина ($r = -0,617$) и положительно — со средним значением систолического АД за сутки ($r = 0,308$), ИММЛЖ ($r = 0,528$) и индексом массы тела ($r = 0,539$). И цистатин С, и показатели скорости экскреции альбумина с мочой были независимо связаны со средними показателями систолического АД за сутки. Данное исследование демонстрирует, что цистатин С может быть полезным и подходящим маркером ренальной функции, маркером тяжести кардиоваскулярных и ренальных осложнений и поражения органов-мишеней у пациентов с АГ [66].

Имеются данные о том, что повышение данного маркера можно обнаружить у больных АГ задолго до развития поражения почек, выявляемого стандартными показателями (уровень Кр крови, СКФ) [67], что также доказывает повышение цистатина С в сыворотке крови у пациентов с начальной АГ до появления альбуминурии, как раннего маркера поражения почек и эндотелиальной дисфункции [68]. Немаловажен и тот факт, что определение

СКФ по цистатину С на ранних стадиях АГ — более чувствительный метод для прогнозирования развития альбуминурии, чем определение клиренса креатинина, так как нередко гиперфилтрация при АГ предшествует появлению альбуминурии [69]. Кроме того, сывороточный уровень цистатина С является лучшим прогностическим фактором повышения скорости распространения пульсовой волны у пациентов с АГ, чем альбуминурия [70]. Еще одним фактором стало обнаружение повышенного сывороточного уровня цистатина С у пациентов с тяжелым синдромом обструктивного апноэ во время сна без клинически выраженной ХБП, что позволяет сделать вывод, что цистатин С является маркером раннего повреждения почек, латентного течения ХБП и кардиоваскулярного риска, которые обусловлены синдромом обструктивного апноэ во время сна [71–72].

Таким образом, определение СКФ по цистатину С на ранних стадиях гипертензии является целесообразным для своевременного обнаружения гиперфилтрации и прогнозирования последующего развития альбуминурии.

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, впервые был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, но синтезируется в том числе и иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, клетками почечных канальцев, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов, находящихся в состоянии стресса, например, из-за инфекций, воспаления, при ишемии, при неопластической пролиферации, в тканях, подверженных инволюции [73–74], а в норме экспрессируется этими же клетками организма в очень низких концентрациях.

В настоящее время измерение уровня NGAL в сыворотке крови и в моче используется при диагностике многих неренальных патологий. Измерение NGAL в сыворотке крови может быть полезным для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, его уровни независимо связаны с заболеваниями коронарных артерий, инсулинорезистентностью и систолическим артериальным давлением [75]. Уровень NGAL в сыворотке крови повышен у пациентов с ХСН, является показателем ее тяжести и неблагоприятных исходов [76], а ренальное нарушение у пациентов с ХСН характеризуется не только снижением СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, но и наличием тубулярных повреждений, измеряемых по повышению концентрации NGAL в моче [77–78]. Также уровень сывороточного NGAL является предиктором воз-

никновения хронической сердечной недостаточности у пациентов с АГ [79]. Известно, что высокие уровни NGAL синтезируются при миокардиальной ишемии в коронарных сосудах [80] и кардиомиоцитах и связаны с неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, что доказано в клинических условиях и на экспериментальных моделях крыс [81]. А недавно проведенное исследование показало, что NGAL экспрессируется в атеросклеротических бляшках и может быть вовлечен в процесс возникновения среды для местных и системных провоспалительных процессов при атеросклерозе [82].

Однако лучше всего экспрессия NGAL изучена в качестве биомаркера патологии почек. Долгое время NGAL рассматривался исключительно как маркер клинического ОПП и в настоящее время используется для выявления ОПП различного генеза [83–89].

Но в настоящее время немаловажен и тот факт, что NGAL может служить и ранним маркером начала ХБП различного генеза, хотя в некоторых исследованиях было показано, что уровень NGAL в моче служит только предиктором тяжести уже существующей ХБП [90] и является сильным и независимым маркером прогрессирования ХБП [91–92]. Этот факт подтвержден и данными еще одного исследования, в котором авторы утверждают, что повышение уровня NGAL в крови и его ассоциация с уровнем креатинина крови наблюдаются при уже существующей ХБП у пациентов с АГ и сахарным диабетом [93]. Также известно, что уровень NGAL в крови отражает наличие интерстициального фиброза и изменения базальной мембраны клеток тубулярного эпителия, а уровень NGAL в моче — показатель дистрофии эпителия канальцев у пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита [94]. Измерение уровня данного маркера в моче может стать полезным и неинвазивным методом для обнаружения ренальных нарушений у диабетических пациентов и для ранней диагностики начинающейся диабетической нефропатии [95], а плазменные уровни NGAL выше у пациентов с наличием диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа [96].

В настоящее время проведен ряд многочисленных исследований, сообщающих о том, что данный маркер может быть полезен для определения в том числе и при ХБП в результате АГ [97–98], однако это мнение разделяется не всеми, так как в одном проведенном исследовании при измерении экскреции мочевого NGAL у 40 пациентов с резистентной гипертензией его уровень не отличался от уровня группы контроля [99]. Но при этом имеются также

указания, что уровни NGAL и цистатина С в сыворотке крови выше у больных АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [100], а также было показано, что увеличение секреции данного маркера в сыворотке крови и в моче происходит при начальной АГ у детей [101]. В недавно опубликованном исследовании Aksan G. и соавторы (2015) показали значительное увеличение уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с АГ и отсутствием снижения АД в ночные часы, а также у пациентов с нормальными показателями индекса ночного снижения АД, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Также была отмечена корреляция уровня NGAL с уровнем АД по данным суточного мониторирования АД [102]. Увеличение уровня NGAL в моче ассоциировано с увеличением массы миокарда левого желудочка у пациентов с первичной гипертензией, может служить ранним маркером ремоделирования сердечно-сосудистой системы при развитии атеросклероза [103]. Также по результатам недавно проведенного исследования NGAL в сыворотке крови показал более высокую диагностическую ценность при выявлении ранних стадий ХБП у пациентов с АГ, чем сывороточный уровень цистатина С и креатинина [104].

Таким образом, учитывая, что обнаружение NGAL в моче указывает на наличие тубулярной дисфункции, а на более раннем этапе развития АГ характерно именно тубулоинтерстициальное повреждение почек, комплексное измерение NGAL в моче дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, прогностическую информацию о раннем начале и развитии в дальнейшем гипертонической нефропатии.

Еще одним маркером, представляющим огромный интерес для изучения, является KIM-1 (Kidney injury molecule-1) — трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина, локализован преимущественно в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев. Как было показано на экспериментальных моделях, мРНК и белок KIM-1 экспрессируются в больших количествах при регенерации эпителиальных клеток проксимальных канальцев после ишемического воздействия на почки и не всегда сопровождаются повышением содержания азота мочевины и креатинина в крови. В неповрежденной почечной ткани содержится в небольшом количестве [105–107]. После повреждения почечной ткани KIM-1 начинает активно накапливаться в клетках эпителия канальцев, отражает повреждение тубулоинтерстициальной ткани и коррелирует со степенью повреждения почек. После повреждения канальцев почек KIM-1 начинает выводиться с мочой [108].

Наряду с NGAL и цистатином C, KIM-1 также является признанным маркером канальцевого повреждения почек при ОПП различной природы: после кардиохирургических вмешательств [109–110], трансплантации почки [110], после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [112] и другого. Показано, что уровень KIM-1 в моче увеличивается спустя 6–12 часов после начала ОПП [113]. Однако на данный момент KIM-1 исследуется и как маркер повреждения почек при их различных хронических заболеваниях. В ходе эксперимента на моделях мышей было доказано, что устойчивая экспрессия молекулы KIM-1 клетками почечных канальцев в результате их острого повреждения способствует развитию почечного фиброза и прогрессированию ХБП в дальнейшем [114–115]. В своем исследовании Peralta A. и соавторы (2012) показали, что повышенные уровни KIM-1 в моче были ассоциированы с ХБП С3 стадии и быстрым снижением функции почек в последующем, и эта ассоциация не зависела от альбуминурии. Однако в данном исследовании традиционные факторы риска ХБП, такие как диабет и высокое АД, не были связаны с повышением KIM-1. Таким образом, результаты данного исследования показали, что KIM-1 может отражать течение ХБП, потенциально может выявлять лиц, подверженных повышенному риску развития ХБП, и механизмы ее развития могут отличаться от тех, которые связаны с альбуминурией [90]. Waanders F. и соавторы (2009) провели исследование среди группы пациентов с недиабетической протеинурической нефропатией и выявили, что KIM-1 значительно повышен среди пациентов с протеинурией по сравнению с контрольной группой и имеет прямую корреляцию с уровнем протеинурии, снижается в ответ на лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, диуретиками, диетой с ограничением соли. Но даже при достижении целевого уровня белка в моче (менее чем 1 г/л) KIM-1 не достигает нормального значения, что подтверждает продолжающееся повреждение канальцевого аппарата почек [116].

Определение KIM-1 в настоящее время активно используется в качестве маркера кардиоренального синдрома, что подтверждено в экспериментальных моделях [117]. А при обследовании 2011 пациентов с хронической сердечной недостаточностью KIM-1 показал себя наиболее сильным независимым предиктором ухудшения ренальной функции и плохих клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [118]. Напротив, высокий уровень KIM-1 в моче является предиктором возникновения сердечной недостаточности в течение ближайших 12 лет [119–120]. Таким образом,

KIM-1 является потенциальным маркером кардиоренального синдрома с дополнительной прогностической ценностью [121–122].

Остается невыясненным вопрос: возможно ли использование KIM-1 для ранней диагностики поражения почек при АГ? Проведенные исследования доказывают, что KIM-1 является маркером медленно прогрессирующего повреждения почек при АГ при нормальном уровне креатинина и СКФ [36]. Повышение KIM-1 и NGAL в моче при гипертонической нефропатии зафиксировано также в экспериментальном исследовании на моделях спонтанно-гипертензивных крыс, в котором также продемонстрировано их уменьшение после лечения препаратом, блокирующим РААС [123]. Кроме того, в настоящее время широко известно, что избыточное употребление соли ухудшает течение гипертензии и ускоряет процесс повреждения почечных канальцев. Так, Hosohata K. и соавторы (2016) в недавно проведенном экспериментальном исследовании на моделях спонтанно-гипертензивных крыс выявили повышение уровня NGAL и KIM-1 в моче у крыс, находящихся в течение 9–17 недель на диете с повышенным содержанием соли [124]. В исследовании, проведенном Kadioglu T. и соавторами (2016), включавшем 40 пациентов с АГ, существующей не менее 5 лет, и 40 здоровых лиц, были выявлены высокие уровни KIM-1 в моче у лиц с АГ, положительно коррелировавшие с уровнем АД и с продолжительностью АГ, что позволило авторам предположить, что KIM-1 может являться маркером раннего поражения почек при АГ [125].

Таким образом, учитывая все имеющиеся на сегодняшний день литературные данные, можно с уверенностью сказать, что KIM-1 может послужить еще одним кандидатом на роль высокочувствительного и специфичного маркера раннего поражения почек при АГ, а также для выявления ХБП на начальных стадиях.

L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, относится к семейству цитоплазматических протеинов, экспрессируется в основном клетками печени в ответ на их повреждение и в небольших количествах — клетками тонкой кишки, попадает в кровь, свободно фильтруется почечными клубочками, полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [126]. Однако было замечено, что L-FABP также экспрессируется в извитой и прямой частях почечных канальцев в ответ на их повреждение, экскретируется с мочой, уменьшая данное повреждение и тубулоинтерстициальный фиброз. Таким образом, повышение уровня L-FABP в моче коррелирует с уровнями белка в моче и креатинина сыворотки крови и отражает

раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и фиброза почечной ткани, что было доказано в исследованиях на моделях трансгенных мышей [127–128]. L-FABP является маркером ОПП и отражает его тяжесть, широко применим для ранней диагностики ОПП в условиях отделения интенсивной терапии, после кардиохирургических вмешательств, трансплантации почки [129–131]. Его экскреция с мочой также увеличивается в условиях ХБП [132–133]. Так, по данным многочисленных исследований уровень L-FABP в моче значительно выше в группе пациентов с легкой ХБП, который увеличивается по мере прогрессирования повреждения почек и ухудшения почечной функции, являясь прогностическим маркером терминальной хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП, что было доказано на моделях мышей и подтверждено в условиях клинической практики [30, 127, 134]. Увеличение уровня L-FABP в моче отражает наличие тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани при диабетической нефропатии [135], показывает ее тяжесть и является фактором риска ее прогрессирования при отсутствии альбуминурии [127]. Примечательно, что применение L-FABP также возможно и для диагностики поражения почек при АГ. В своем исследовании Ishimitsu T. и соавторы (2005) при обследовании 715 мужчин и 193 женщин в возрасте от 30 до 79 лет выявили значительное повышение уровня L-FABP у пациентов с АГ ($5,2 \pm 0,4$ мкг/г, $p = 0,010$), сахарного диабета ($5,5 \pm 0,5$ мкг/г, $P < 0,001$), хронического гепатита ($5,8 \pm 1,0$ мкг/г, $p = 0,022$), тогда как уровень L-FABP у здоровых пациентов составлял $3,6 \pm 0,2$ мкг/г. При этом значения данного маркера положительно коррелировали с уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и уровнем глюкозы крови натощак. Авторы предположили, что экскреция L-FABP с мочой увеличивается при прогрессировании артериосклероза, а именно при АГ и сахарном диабете [136]. Несмотря на то что к настоящему моменту в литературе встречается мало данных об использовании данного маркера для раннего выявления гипертензивной нефропатии, получены убедительные доказательства повышения уровня L-FABP в моче при тубулоинтерстициальном повреждении почек, в том числе и при ХБП различного генеза, что говорит о том, что уровень L-FABP в моче также может быть полезным маркером поражения почек при прогрессировании АГ.

Интерес представляют данные о том, что NGAL, KIM-1 и L-FABP являются маркерами избыточной активации РААС. В исследовании на мышах избыточная минералокортикоидная активность была

ассоциирована с высоким уровнем NGAL [137]. Недавно было также показано, что NGAL является главной мишенью минералокортикоидных рецепторов, а также медиатором профибротических процессов в сердечно-сосудистой системе, так как положительно коррелирует с уровнем альдостерона крови и маркерами фиброза. Так, в исследовании на мышах, дефицитных по гену, кодирующему NGAL и подвергнутых нефрэктомии, воздействию альдостерона и избыточному употреблению соли, не происходило выработки маркеров фиброза и повышения систолического АД. Таким образом, NGAL играет ключевую роль в активации сосудистого фиброза, опосредованного активацией минералокортикоидных рецепторов, и может быть мишенью для лечения фиброза сердечно-сосудистой системы, опосредованного избыточной активацией РААС [138]. В другом исследовании лечение препаратами, блокирующими РААС, в течение 2 месяцев сопровождалось уменьшением концентрации KIM-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [139], что было также показано в исследовании на моделях мышей: лечение мышей с циклоsporин-А-индуцированной нефропатией в течение 28 дней прямым ингибитором ренина — алискиреном показало уменьшение концентрации сывороточных маркеров поражения почек и уровня KIM-1 в моче [140]. L-FABP оказывает ренопротективное действие при альдостерониндуцированном повреждении почек, подавляя избыточную активацию РААС, что доказали Ichikawa D. и соавторы в своих исследованиях на моделях мышей [141–142], уменьшает оксидативный стресс и тубулоинтерстициальное повреждение у трансгенных мышей, которым выполнялись инфузии ангиотензина II [143], а лечение препаратами, блокирующими РААС, в течение 6 и 12 месяцев значительно уменьшает повышенные уровни L-FABP в моче у пациентов с гипертензивной ХБП [144–145]. Уровень L-FABP в моче также коррелировал с уровнем ангиотензинпревращающего фермента и соотношением альбумина/креатинина в моче у пациентов с ХБП различной степени диабетической и недиабетической природы [146].

Однако, помимо рассмотренных выше маркеров, существует огромное количество альтернативных ранних показателей поражения почек, менее доступных для широкомасштабных исследований. Вот некоторые из них: N-ацетилглюкозаминидаза (NAG), интерлейкин-18, уромодулин, β_2 -микроглобулин, ретинолсвязывающий белок 4, сосудисто-эндотелиальный фактора роста (VEGF), человеческий трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), коллаген IV типа. Все они являются маркерами тубулоинтерстициального поражения почечной

ткани. В настоящий момент активно изучается возможность их использования при ОПП, ХБП, а также для выявления поражения почек при АГ.

Таким образом, не вызывает сомнений, что рассмотренные в данном обзоре биомаркеры принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании ХБП при различных заболеваниях почек и обладают достаточно весомым диагностическим потенциалом. Но, несмотря на это, следует отметить, что исследования потенциальных более ранних маркеров поражения почек именно при АГ немногочисленны и имеют ряд существенных ограничений: их характеризуют малая выборка пациентов, наличие у них сопутствующих заболеваний в виде ишемической болезни сердца, отсутствие данных о повышении биомаркеров в зависимости от стадии поражения почек при АГ, оценки связи уровней данных биомаркеров со структурными показателями поражения почек [90, 100, 101]. Вместе с тем клиническая значимость многих потенциальных маркеров ХБП нуждается в уточнении. Необходимы уточнение методологии исследований, более глубокое понимание физиологической и патофизиологической роли биомаркеров, определение их клинической чувствительности и специфичности при поражении различных частей нефрона при гипертонической ХБП. В этой связи представляется актуальным дальнейшее исследование и оценка уровней биомаркеров для оценки формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения при АГ, с целью определения их прогностического значения для больных АГ.

Но в то же время для определения чувствительности и специфичности новых маркеров требуется выполнение проспективного исследования, что достаточно трудновыполнимо в реальных клинических условиях. В этом случае крайне перспективным представляется уловить связь изучаемых биомаркеров и структурных параметров не только с уровнем среднесуточного систолического, диастолического и пульсового АД, но и с другими неблагоприятными характеристиками АГ: вариабельностью АД, индексом ночного снижения АД, длительностью АГ. Интерес представляет изучение взаимосвязи данных биомаркеров с другими показателями, отражающими повреждающее действие высокого АД. Речь идет о центральном аортальном давлении, центральном пульсовом давлении, скорости распространения пульсовой волны, индексе аугментации, используемых в качестве показателей жесткости сосудистой стенки, а также об индексе реактивной гиперемии — показателе эндотелиальной дисфункции.

Кроме того, учитывая ключевую роль активации РААС в развитии и поддержании АГ, интересно было бы посмотреть связь данных биомаркеров с уровнем ренина и альдостерона крови в зависимости от степени АГ.

В связи с этим в настоящее время нами планируется проведение открытого когортного исследования с включением пациентов с неконтролируемой АГ различной степени в течение не менее 1 года после исключения у данных лиц вторичной АГ, наличием возможности отмены антигипертензивных препаратов, в особенности влияющих на РААС на срок до 14 дней, отсутствием значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, заболеваний почек и мочеполовой системы и других сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на исследуемые параметры. Также планируется включить пациентов группы контроля, соответствующих по полу, возрасту пациентам исследуемой группы. У всех пациентов планируется однократная оценка инструментальных и биохимических показателей повреждения почечной ткани, а также оценка офисных и суточных показателей АД, центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны, эндотелиальной дисфункции, показателей активности РААС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
2. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;8(112):7–37. [National guidelines: cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8(112):7–37. In Russian].
3. Вельков В. В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. Клинико-лабораторный консилиум. 2011;2(38):90–100. [Velkov VV. NGAL — “renal troponin”, the early marker of acute kidney injury: relevance for nephrology and cardiosurgery. *Kliniko-laboratorniy Konsilium = Clinical and Laboratory Consilium*. 2011;2(38):90–100. In Russian].
4. Волков А. С., Шевченко О. В., Федотов Э. А., Бородулин В. Б. Цистатин С и NGAL (липокалин 2): маркеры преclinical болезни почек и субclinical острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией. Здоровье и образование в XXI веке. 2012;14(2):36–38. [Volkov AS, Shevchenko OV, Fedotov EA, Borodulin VB. Cystatin C and NGAL (lipocalin 2): markers of preclinical kidney disease and subclinical acute kidney injury in patients with arterial hypertension. *Health and education in XXI century*. 2012;14(2):36–38. In Russian].

5. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473–83. doi: 10.1056/NEJMra054415.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461–70. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
8. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int.* 2011;79(5):555–62. doi: 10.1038/ki.2010.462.
9. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 1). Клинико-лабораторный консилиум. 2010;5(1):25–31. [Velkov VV. Cystatin C: new opportunities and new tasks for laboratory diagnostic (part 1). Clinical and laboratory consilium. 2010;5(1):25–31. In Russian].
10. 2012 KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Official J Int Soc Nephrol.* 2013;3(1):1–150.
11. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(6):e511. doi: 10.1097/MD.0000000000000511.
12. Diercks GF, Stroes ES, van Boven AJ, van Roon AM, Hillege HL, de Jong PE et al. Urinary albumin excretion is related to cardiovascular risk indicators, not to flow-mediated vasodilation, in apparently healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2002;163(1):121–6.
13. 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Official J Intern Soc Nephrol.* 2013;3(1):1–150.
14. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207(4):663–72. doi: 10.1111/apha.12054.
15. Capotondo L, Nicolai GA, Garosi G. The role of color Doppler in acute kidney injury. *Arch Ital Urol Androl.* 2010;82(4):275–9.
16. Meola M, Petrucci I. Ultrasound and color Doppler in nephrology. *Acute kidney injury. G Ital Nefrol.* 2012;29(5):599–615.
17. Meola M, Samoni S, Petrucci I, Ronco C. Clinical scenarios in acute kidney injury: parenchymal acute kidney injury-tubulointerstitial diseases. *Contrib Nephrol.* 2016;188:39–47. doi: 10.1159/000445466.
18. Гаждонова В. Е., Зыкова А. С., Чистяков А. А., Рошупкина С. В., Романова М. Д., Краснова Т. Н. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. *Терапевт. арх.* 2015;87(6):29–33. [Gazhonova VE, Zyкова AS, Chistiakov AA, Roshchupkina SV, Romanova MD, Krasnova TN. Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease. *Ter Arkh.* 2015;87(6):29–33. In Russian].
19. Kimura N, Kimura H, Takahashi N, Hamada T, Maegawa H, Mori M et al. Renal resistive index correlates with peritubular capillary loss and arteriosclerosis in biopsy tissues from patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(6):1114–9. doi: 10.1007/s10157-015-1116-0.
20. Sharafuddin MJ, Raboi CA, Abu-Yousef M, Lawton WJ, Gordon JA. Renal artery stenosis: duplex US after angioplasty and stent placement. *Radiology.* 2001;220(1):168–73. doi: 10.1148/radiology.220.1.r01jl11168.
21. Yuksel UC, Anabtawi AG, Cam A, Poddar K, Agarwal S, Goel S et al. Predictive value of renal resistive index in percutaneous renal interventions for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(10):504–9.
22. Brouwers JJ, van Wissen RC, Veger HT, Rotmans JJ, Mertens B, Visser MJ. The use of intrarenal Doppler ultrasonography as predictor for positive outcome after renal artery revascularization. *Vascular.* 2016; doi: 10.1177/1708538116644871.
23. Galesić K, Brkljčić B, Sabljarić-Matovinović M, Morović-Vergles J, Cvitković-Kuzmić A, Božikov V. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology.* 2000;51(8):667–75.
24. Насруллаев М. Н., Ваганова Г. Р., Баязитова Л. И. Возможности доплерографии в диагностике поражения почек у больных артериальной гипертензией. *Практическая медицина.* 2011;4(52):53–55. [Nasrullaev MN, Vaganova GR, Bayazitova LI. The opportunities of ultrasound dopplerography in diagnostic of renal injury in patients with arterial hypertension. *The Practical Medicine.* 2011;4(52):53–55. In Russian].
25. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res.* 2013;36(3):232–9. doi: 10.1038/hr.2012.162.
26. Geraci G, Mulè G, Geraci C, Mogavero M, D'Ignoto F, Morreale M et al. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):415–22. doi: 10.1177/2047487314524683.
27. Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purification.* 2010;29(4):357–365. doi: 10.1159/000309421.
28. Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, Bishara B. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL): a novel biomarker for acute kidney injury. *Harefuah.* 2011;150(2):111–6, 207, 206.
29. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012;109(6):843–50. doi: 10.1093/bja/aes357.
30. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clin Chim Acta.* 2006;374(1–2):1–7. doi:10.1016/j.cca.2006.05.038.
31. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):337–44. doi: 10.2215/CJN.03530708.
32. Devarajan P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(6):469–79. doi: 10.1053/j.ackd.2010.09.002.
33. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T, Kotani K, Kato Y, Araki R et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):265–73. doi: 10.2215/CJN.04830610.
34. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):595–605. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.020.
35. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(4):255–8. doi: 10.1159/000143726.
36. Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D, Jang HR, Watkins T, Cheadle C et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers

- of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;298(6): F1472–83. doi: 10.1152/ajprenal.00619.2009.
37. Brown WM, Dziegielewska KM. Friends and relations of the cystatin super family — new members and the irevolution. *Protein Science*. 1997;6:5–12. doi: 10.1002/pro.5560060102.
38. Bobek LA, Levine MJ. Cystatins-inhibitors of cysteine proteinases. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1992;3(4):307–32.
39. Dandana A, Gammoudi I, Chalghoum A, Chahed H, Addad F, Ferchichi S et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(3):191–7. doi: 10.1002/jcla.21665.
40. Yanavitski M, Givertz MM. Novel biomarkers in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2011;8(3):206–11. doi: 10.1007/s11897-011-0065-5.
41. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail*. 2008;14(1):19–26. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.09.002.
42. Pérez-Calvo JI, Morales Rull JL, Ruiz Ruiz FJ. Cystatin C: a protein for heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(4):158–62. doi: 10.1016/j.medcli.2009.11.013.
43. Sun TW, Xu QY, Yao HM, Zhang XJ, Wu Q, Zhang JY et al. The predictive value of plasma cystatin C for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Lung*. 2012;41(5):456–62. doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.04.007.
44. Manzano-Fernández S, López-Cuenca A, Januzzi JL, Parra-Pallares S, Mateo-Martínez A, Sánchez-Martínez M et al. Usefulness of β -trace protein and cystatin C for the prediction of mortality in non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;110(9):1240–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.027.
45. Almeida I, Caetano F, Barra S, Madeira M, Mota P, Leitão-Marques A. Estimating glomerular filtration rate in acute coronary syndromes: different equations, different mortality risk prediction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(3):223–30. doi: 10.1177/2048872615576219.
46. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110(16):2342–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000145166.44942.E0.
47. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, Consuegra-Sanchez L, Fernandez JM, Robles NR et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):300–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.022.
48. Kos J, Werle B, Lah T, Brunner N. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer. *Int J Biol Markers*. 2000;15(1):84–9.
49. Dikovskaya MA, Trunov AN, Chernykh VV, Korolenko TA. Cystatin C and lactoferrin concentrations in biological fluids as possible prognostic factors in eye tumor development. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72.eCollection 2013. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21087.
50. Zhang X, Hou Y, Niu Z, Li W, Meng X, Zhang N et al. Clinical significance of detection of cathepsin X and cystatin C in the sera of patients with lung cancer. *Chinese J Lung Cancer*. 2013;16(8):411–6. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.08.04.
51. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(4):389–95. doi: 10.1515/CCLM.1999.064.
52. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol*. 2003;94(2):19–27. doi: 10.1159/000091287.
53. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T et al. Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2006;70(1):204–10. doi: 10.1038/sj.ki.5001502.
54. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N et al. Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):3013–20. doi: 10.1093/ndt/gfm318.
55. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R et al. Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117–22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639.
56. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3283–9. doi: 10.1093/ndt/gfq176.
57. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002;61(4):1453–61. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00253.x.
58. Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ et al. The accuracy of cystatin C and commonly used creatinine-based thods for detecting moderate and mild chronic kidney disease in diabetes. *Diabet Med*. 2007;24(4):443–8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02112.x.
59. Willems D, Wolff F, Mekahli F, Gillet C. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem*. 2009;42(1–2):108–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.10.002.
60. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Clarke S, Power DA, MacIsaac RJ. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;82 Suppl 1: S30–7. doi: 10.1016/j.diabetes.2008.09.032.
61. Zhu Y, Zhang HP, Wang YC, Ren TT, Li J, Xu ML et al. Serum cystatin C level is associated with carotid intima-media thickening and plaque. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(3):265–72. doi: 10.3109/00365513.2015.1006137.
62. Triki S, Fekih O, Hellara I, Neffati F, Douki W, Hamda KB et al. Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(4):438–42. doi: 10.1684/abc.2013.0857.
63. Vigil A, Condés E, Vigil L, Gallar P, Olié A, Ortega O et al. Cystatin C as a predictor of mortality and cardiovascular events in a population with chronic kidney disease. *Int J Nephrol*. 2014;2014:127943. doi: 10.1155/2014/127943.
64. Helmersson-Karlqvist J, Ärnlöv J, Carlsson AC, Härmä J, Larsson A. Increased urinary cystatin C indicated higher risk of cardiovascular death in a community cohort. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):108–13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.020.
65. Helmersson-Karlqvist J, Ärnlöv J, Larsson A. Cystatin C-based glomerular filtration rate associates more closely with mortality than creatinine-based or combined glomerular filtration rate equations in unselected patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(15):1649–57. doi: 10.1177/2047487316642086.
66. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2003;26(11):895–9.
67. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):378–84. doi: 10.1016/j.jash.2011.03.003.
68. Moura Rdo S, Vasconcelos DF, Freitas E, de Moura FJ, Rosa TT, Veiga JP. Cystatin C, CRP, log TG/HDLc and metabolic syndrome are associated with microalbuminuria in hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):54–9. doi: 10.5935/abc.20130210.

69. Palatini P, Benetti E, Zanier A, Santonastaso M, Mazzer A, Cozzio S et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(4):309–14. doi: 10.1159/000235949.
70. Ozkok A, Akpinar TS, Tufan F, Kaya O, Bozbey HU, Atas R et al. Cystatin C is better than albuminuria as a predictor of pulse wave velocity in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):222–6. doi: 10.3109/10641963.2013.804548.
71. Kato K, Takata Y, Usui Y, Shiina K, Asano K, Hashimura Y et al. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction. *Respir Med.* 2011;105(4):643–9. doi: 10.1016/j.rmed.2010.11.024.
72. Jiang Q, Li TP, Pang B, Wang X, Wang YF. Severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with latent renal dysfunction: analysis of 238 cases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016;36(3):339–44.
73. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):407–13. doi: 10.1681/ASN.2006080882.
74. Marchewka Z, Tacik A, Piwowar A. KIM-1 and NGAL as potential biomarkers for the diagnosis and cancer progression. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016;70:329–36.
75. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):203–7. doi: 10.1530/EJE-07-0633.
76. Bolignano D, Basile G, Parisi P, Coppolino G, Nicocia G, Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res.* 2009;12(1):7–14. doi: 10.1089/rej.2008.0803.
77. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):997–1000. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.001.
78. Poniatowski B, Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(2):77–80. doi: 10.1159/000208989.
79. Bielecka-Dabrowa A, Gluba-Brzózka A, Michalska-Kasiczak M, Misztal M, Rysz J, Banach M. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):10715–33. doi: 10.3390/ijms160510715.
80. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):136–42. doi: 10.1161/01.ATV.0000193567.88685.f4.
81. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(10):1229–36. doi: 10.1093/eurheartj/ehp088.
82. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, Kaun C, Rauscher S, Gröger M et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is associated with symptomatic carotid atherosclerosis and drives pro-inflammatory state in vitro. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(5):623–31. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.01.009.
83. Padhy M, Kaushik S, Girish MP, Mohapatra S, Shah S, Koner BC. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta.* 2014;435:48–52. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.016.
84. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):287–92. doi:10.1159/000093961.
85. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M et al. Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(6):408–15. doi:10.1159/000109102.
86. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(3):582–8.
87. Kidher E, Harling L, Ashrafian H, Naase H, Chukwuemeka A, Anderson J et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:89. doi: 10.1186/1749–8090–9.
88. Пролетов Я. Ю., Саганова Е. С., Смирнов А. В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. *Нефрология.* 2014;18(4):25–35. [Proletov IaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Nephrology.* 2014;18(4):25–35. In Russian].
89. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika 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.* 2009;47(1):79–82. doi: 10.1515/CCLM.2009.004.
90. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, Sabbisetti V, Siscovick D, Sarnak M et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6):904–11. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.05.014.
91. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(4):255–8. doi: 10.1159/000143726.
92. Patel ML, Sachan R, Verma A, Kamal R, Gupta KK. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2016;26(2):125–30. doi: 10.4103/0971–4065.157799.
93. Ezenwaka CE, Idris S, Davis G, Roberts L. Measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with non-communicable diseases: any additional benefit? *Arch Physiol Biochem.* 2016;122(2):70–4. doi: 10.3109/13813455.2016.1140212.
94. Kraydaschenko OV, Abramov AV, Dolinnaya MA. Role of biomarkers in estimation of renal tubulointerstitial tissue damage in patients with chronic glomerulonephritis. *Lik Sprava.* 2015;(3–4):61–5.
95. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Fazio MR, Nicocia G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009;32(2):91–8. doi: 10.1159/000209379.
96. Chung JO, Park SY, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016; doi: 10.1111/dme.13141.

97. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E, Malyszko JS, Poniatowski B, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2008;30(6):625–8. doi: 10.1080/08860220802134607.
98. Chaudhary K, Phadke G, Nistala R, Weidmeyer CE, McFarlane SI, Whaley-Connell A. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease. *Curr Diab Rep.* 2010;10(1):37–42. doi: 10.1007/s11892-009-0080-z.
99. Prkacin I, Ozvald I, Cavrić G, Balenović D, Bulum T, Flegar-Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension. *Coll Antropol.* 2013;37(3):821–5.
100. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS, Pawlak K, Dobrzycki S. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(2):153–6. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00899.x.
101. Blumczynski A, Sołtysiak J, Lipkowska K, Silska M, Poprawska A, Musielak A et al. Hypertensive nephropathy in children — do we diagnose early enough? *Blood Press.* 2012;21(4):233–9. doi: 10.3109/08037051.2012.666393.
102. Aksan G, İnci S, Nar G, Sığirci S, Gedikli Ö, Soyulu K et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med.* 2015;38(2): E53–62.
103. Leoncini G, Mussap M, Viazi F, Fravega M, Degrandi R, Bezante GP et al. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension. *Clin Chim Acta.* 2011;412(21–22):1951–6. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.043.
104. Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, Rahimipour A, Nasiri M. Iran Comparative assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Biomed J.* 2015;19(2):76–81.
105. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135–42.
106. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2): F517–29. doi: 10.1152/ajprenal.00291.2005.
107. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(1):108–114. doi: 10.1038/ki.2009.96.
108. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):556–61. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834008d3.
109. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2154–65. doi: 10.2215/CJN.00740110.
110. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1079–88. doi: 10.2215/CJN.10971012.
111. Szeto CC, Kwan BC, Lai KB, Lai FM, Chow KM, Wang G et al. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;4(12):2329–2337. doi: 10.2215/CJN.01910310.
112. Добронравов В. А., Смирнов К. А., Афанасьев Б. В., Галкина О. В., Смирнов А. В. Острое повреждение почек и канальцевые биомаркеры при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевт. арх.* 2016;88(6):14–20. [Dobronravov VA, Smirnov KA, Afanas'ev BV, Galkina OV, Smirnov AV. Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation. *Ter Arkh.* 2016;88(6):14–20. In Russian].
113. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med.* 2011;31(2):72–80. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.2.72.
114. Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V, Grgic I, Naini SM, Wang N et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest.* 2013;123(9):4023–35. doi: 10.1172/JCI45361.
115. Hisamichi M, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Hirata K et al. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury. *Biomarkers.* 2016;30:1–9. doi: 10.2215/CJN.01910310.
116. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(1):16–25. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.021.
117. Lekawanvijit S, Kompa AR, Zhang Y, Wang BH, Kelly DJ, Krum H. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(9):1884–93. doi: 10.1152/ajpheart.00967.2011.
118. Damman K, Masson S, Hillege HL, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Rossignol P et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):417–24. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.007.
119. Driver TH, Katz R, Ix JH, Magnani JW, Peralta CA, Parikh CR et al. Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):49–56. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.432.
120. Carlsson AC, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, Lind L, Ingelsson E, Larsson TE et al. Urinary kidney injury molecule 1 and incidence of heart failure in elderly men. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(4):441–6. doi: 10.1093/eurjhf/hfs187.
121. Vernuccio F, Grutta G, Ferrara F, Novo G, Novo S. Cardiorenal syndrome: the role of new biochemical markers. *Recent Prog Med.* 2012;103(12):559–63. doi: 10.1701/1206.13356.
122. Bouquegneau A, Krzesinski JM, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;443:100–7. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.041.
123. Heijnen BF, Van Essen H, Schalkwijk CG, Janssen BJ, Struijker-Boudier HA. Renal inflammatory markers during the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2014;37(2):100–9. doi: 10.1038/hr.2013.99.
124. Hosohata K, Yoshioka D, Tanaka A, Ando H, Fujimura A. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake. *Hypertens Res.* 2016;39(1):19–26. doi: 10.1038/hr.2015.103.
125. Kadioglu T, Uzunlulu M, Yigit Kaya S, Oguz A, Gonenli G, Isbilen B et al. Urinary kidney injury molecule-1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2016;68(5):456–61.

126. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:361078. doi: 10.1155/2013/361078.
127. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Matsui K, Yokoyama T, Kimura K. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(6):539–44. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01469.x.
128. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Hoshino S, Yasuda T, Kimura K. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol.* 2009;174(6):2096–106. doi: 10.2353/ajpath.2009.080780.
129. Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(6):425–40.
130. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(6):545–9. doi: 10.1097/MCC.0b013e32833e2fa4.
131. McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;77(8):657–9. doi: 10.1038/ki.2010.5.
132. Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Nakao K. Disease biomarkers for CKD. *Nihon Rinsho.* 2012;70(5):864–8.
133. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2015;445:85–90. doi: 10.1016/j.cca.2015.03.017.
134. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N, Sugaya T, Yasuda T, Tatsunami S et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(2):195–203. doi: 10.1007/s10157-015-1144-9.
135. Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J et al. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2009;112(3):148–56. doi: 10.1159/000214210.
136. Ishimitsu T, Ohta S, Saito M, Teranishi M, Inada H, Yoshii M et al. Urinary excretion of liver fatty acid-binding protein in health-check participants. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9(1):34–9. doi: 10.1007/s10157-004-0331-x.
137. Latouche C, El Moghrabi S, Messaoudi S, Nguyen Dinh Cat A, Hernandez-Diaz I et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a novel mineralocorticoid target in the cardiovascular system. *Hypertension.* 2012;59(5):966–72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187872.
138. Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, Latouche C, El Moghrabi S, Berger T et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a novel mineralocorticoid biotarget, mediates vascular profibrotic effects of mineralocorticoids. *Hypertension.* 2015;66(1):158–66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05431.
139. Nielsen SE, Rossing K, Hess G, Zdunek D, Jensen BR, Parving HH et al. The effect of RAAS blockade on markers of renal tubular damage in diabetic nephropathy: u-NGAL, u-KIM1 and u-LFABP. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(2):137–42. doi: 10.3109/00365513.2011.645055.
140. Saraswat MS, Addepalli V, Jain M, Pawar VD, Patel RB. Renoprotective activity of aliskiren, a renin inhibitor in cyclosporine A induced hypertensive nephropathy in dTG mice. *Pharmacol Rep.* 2014;66(1):62–7. doi: 10.1016/j.pharep.2013.08.005.
141. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Shibagaki Y, Yasuda T, Katayama K et al. Renoprotective effect of renal liver-type fatty acid binding protein and angiotensin II type 1a receptor loss in renal injury caused by RAS activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306(6):655–63. doi: 10.1152/ajprenal.00460.2013.
142. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Shibagaki Y, Yasuda T, Hoshino S et al. Human liver-type fatty acid-binding protein protects against tubulointerstitial injury in aldosterone-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(2):114–21. doi: 10.1152/ajprenal.00469.2014.
143. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Hoshino S, Igarashi-Migitaka J et al. Renal liver-type fatty acid binding protein attenuates angiotensin II-induced renal injury. *Hypertension.* 2012;60(4):973–80. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199828.
144. Nakamura T, Inoue T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y et al. Renoprotective effect of telmisartan in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(7):662–72. doi: 10.1080/10641960802443373.
145. Nakamura T, Fujiwara N, Kawagoe Y, Sugaya T, Ueda Y, Koide H. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(9):790–6. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02319.x.
146. Abe M, Maruyama N, Oikawa O, Maruyama T, Okada K, Soma M. Urinary ACE2 is associated with urinary L-FABP and albuminuria in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(5):421–7. doi: 10.3109/00365513.2015.1054871.

Информация об авторах

Миронова Светлана Алексеевна — аспирант очной формы обучения научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии (НИО АГ) ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зварту Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО АГ ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник Университета ИТМО;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; директор Института трансляционной медицины, руководитель международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине» Университета ИТМО.

Author information

Svetlana A. Mironova, MD, PhD, Student, Department for Arterial Hypertension, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Senior Researcher, ITMO University;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre; Director of the Institute of Translational Medicine, Head, International Laboratory «Decision support system in medicine», ITMO University.