

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ



Исмаилов Сайдимурад Ибрагимович^{1,2}, Хайдаров Алишер Эркинович¹, Мамасиддиков Сарвар Муродович², Нарзиев Мамуржон Жахонгирович², Махмудова Мухаббат Анваровна², Хамраев Гайрат Мамасаидович², Холмуратов Акмаль Абдумаликович², Носиров Рустам Номозович², Собиров Дониёр Муроджонович², Махмудов Кодиржон Олтинбоевич¹, Мардонов Жамшид Нормуротович¹

1 - ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова», Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский государственный стоматологический институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

БОЛАЛАРДА ЎТКИР БУЙРАК ШИКАСТЛАНИШИ ТАШХИСИДА БИОМАРКЕРЛАРНИНГ ЎРНИ

Исмаилов Сайдимурад Ибрагимович^{1,2}, Хайдаров Алишер Эркинович¹, Мамасиддиков Сарвар Муродович², Нарзиев Мамуржон Жахонгирович², Махмудова Мухаббат Анваровна², Хамраев Гайрат Мамасаидович², Холмуратов Акмаль Абдумаликович², Носиров Рустам Номозович², Собиров Дониёр Муроджонович², Махмудов Кодиржон Олтинбоевич¹, Мардонов Жамшид Нормуротович¹

1 - “Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази” Давлат муассасаси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент Давлат Стоматология Институтини, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN

Ismailov Saidimurad Ibragimovich^{1,2}, Khaidarov Alisher Erkinovich¹, Mamasiddikov Sarvar Murodovich², Narziev Mamurjon Jahongirovich², Makhmudova Muhabbat Anvarovna², Khamraev Gayrat Mamasaidovich², Kholmuratov Akmal Abdumalikovich², Nosirov Rustam Nomozovich², Sobirov Doniyor Murodjonovich², Makhmudov Kodirjon Oltinboevich¹, Mardonov Jamshid Normurotovich¹

1 - State Institution “Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov”, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent State Dental Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@rscs.uz

Резюме. Болаларда, кардиоожарроҳлик амалиётидан кейин, ўткир буйрак шикастланишининг ривожланишининг дастлабки босқичларида тагхислаш, реанимация, педиатрия, неонатология ва нефрологиянинг асосий муаммоси бўлиб қолмоқда. Қон зардобиди креатининни, гломеруляр филтрация тезлигини ва диурез миқдорини аниқлаш каби мунтазам усулларга асосланиб, амалий тиббиёт муваффақиятли натижаларга эришмайди. Шу муносабат билан ўткир буйрак шикастланишининг биомаркерларини аниқлаш эрта таххис қўйиш муаммосини ҳал қилишининг асосий нуқталаридан биридир.

Калит сўзлар: болаларда ўткир буйрак шикастланиши, биомаркерлар, кардиоожарроҳлик амалиётлар.

Abstract. Diagnosis of acute kidney injury in children, in the early stages of development, after cardiac surgery, remains the main problem of resuscitation, pediatrics, neonatology, and nephrology. Based on routine methods such as determination of serum creatinine, glomerular filtration rate and urine output, practical medicine does not achieve successful results. In this regard, the determination of biomarkers of acute kidney injury is one of the key points in solving the problem of early diagnosis.

Key words: acute kidney injury in children, biomarkers, cardiac surgery.

Острое повреждение почек характеризуется резким ухудшением функции почек и часто встречается у детей в критическом состоянии. Встречаемость в педиатрических отделениях интенсивной терапии составляет около 30%. Детское острое повреждение почек связано с более высокой заболеваемостью и смертностью и является фактором риска гипертонии и хронической болезни почек в дальнейшей перспективе.

В течение последних нескольких десятилетий многие исследователи занимаются поиском новых биомаркеров для диагностики острого повреждения почек, которые были бы быстрыми, чувствительными, специфичными, недорогими, неинвазивными и не подверженными влиянию клинических факторов.

Креатинин также является одним из показателей острого повреждения почек, однако в своих исследованиях Greenberg J.H. и Parikh C.R. установили, что у 220 обследованных детей с острым повреждением почек после кардиохирургической операции повышение креатинина в сыворотке крови отмечалось только спустя 24-48 часов [1].

На сегодняшний день из известных биомаркеров существует цистатин С, липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), молекула повреждения почек-1, N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, интерлейкин-18, белок печеночного типа, связывающий жирные кислоты, маркеры останова цикла и BPI, содержащий член семьи [2].

По данным Jef Van den Eynde и соавт. было исследовано более 58 тыс. пациентов и выявлены различные изменения около 50 биомаркеров в промежутках времени от предоперационного периода до 3 дней после операции. Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов мочи (uNGAL), был наиболее широко описанным маркером (проведено более 20 исследований), за ним следовал интерлейкин-18 (uIL-18) в моче (около 9 исследований), сывороточный цистатин С (sCysC), липокалин, связанный с желатином нейтрофилов сыворотки (более 20 исследований), sNGAL и белок печени, связывающий жирные кислоты (L-FABP) (по 8 исследований). О тридцати биомаркерах сообщалось только один раз. Двадцать девять биомаркеров произошли из мочи (обозначены префиксом «u-»), включая 14 соотношений биомаркера к креатинину (обозначены суффиксом «-/Cr»). Еще 20 биомаркеров были получены из сыворотки, плазмы или цельной крови (обозначаются префиксом «s-» или «сыворотка»). Согласно результатам исследования, в наиболее ранние часы в послеоперационном периоде выявлялся TIMP-2/IGFBP-7 (71,7%), uNGAL (84%), L-FABP (25%) [3].

По данным Садыковой А.Ж. и соавт. была изучена чувствительность и специфичность био-

маркера uNGAL. В дооперационном периоде чувствительность составила 93,3%, а на первые сутки 92,9%, а специфичность до операции составила 90%, а на 3 сутки после операции 89,5%. В связи с чем было сделано заключение, что ценность предиктора uNGAL заключается в своевременном предотвращении вероятности развития необратимого повреждения почек в сравнении с «золотым стандартом» - исследованием креатинина, мочевины, СКФ и способствует снижению развития ОПП и, следовательно, повышению выживаемости новорожденных с ВПС после открытых операций на сердце [4].

Рябушка Е.С. и соавт. изучали эффективность определения биомаркеров цистатина С и uNGAL. Только в одном случае было выявлено повышение цистатина С в 1,5 раза в первые 6 часов после кардиохирургического вмешательства. А содержание uNGAL в первые 6 часов после оперативного вмешательства превышал от 10 до 450 раз. Отсюда было сделано заключение, что именно uNGAL является ранним биомаркером острого повреждения почек, в отличие от цистатина С [5].

Shanshan Shi и соавт. в своих трудах по изучению биомаркеров чувствительных к острому повреждению почек, дают заключение, что uNGAL определяется в послеоперационном периоде от 2 до 12 часов, sCys C через 2-8 часов после операции, uL-FABP через 2-6 часов после операции, uKIM-1 через 6-12 часов, uIL-18 через 4-12 часов после кардиохирургического вмешательства [6].

Определение того или иного биомаркера острого почечного повреждения зависит так же от применяемой шкалы. Этому свидетельством являются исследования проведенные в 2011-2019 года со стороны Krawczeski (uNGAL, sNGAL) [7], Cantinotti (uNGAL, BNP, uNGAL/urinary creatinine ratio) [8], Ricci (uNGAL) [9], Peco-Antic (sCys C, sNGAL, uNGAL, uKIM-1, uL-FABP) [10], Hassinger (sCys C) [11], Zappitelli (Urine albumin to creatinine ratio) [12], Hazle (uNGAL, uIL-18, uKIM-1, sCys C) [13], Seitz (uNGAL, sCys C) [14], Zheng (uMA, NAG and α1-MG-MG, uNGAL and uIL-18) [15], Mamikonian (uNGAL) [16], Alcaraz (uNGAL, uNGAL/Cr) [17], Bojan (uNGAL, urine creatinine normalized uNGAL) [18], Herbert (uNGAL, sCys C) [19], Tew (Nadir value of platelet) [20], Reiter (uNGAL) [21], Gist (uTIMP2*IGFBP-7, uKIM-1) [22], Burra (Serum phosphorus) [23], Volovelsky (Serum FGF23) [24], Schroeder (sNGAL) [25].

Yuichiro Toda и соавт. в своей работе описывают, что через 2 часа после кардиохирургического вмешательства у детей определялись множество биомаркеров, таких как neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), cystatin-C, liver type fatty

acid-binding protein (L-FABP), and interleukin (IL)-18. Однако, их широкое применение в практической медицине ограничено в связи с высоким затратами для их определения [26].

Острое повреждение почек привлекает внимание из-за своей высокой распространенности и в связи с плохими исходами. Проводятся множество исследований с целью выявления новых биомаркеров и эффективных фармакологических вмешательств, и на сегодняшний день достигнуты значительные улучшения. Однако, к сожалению, не многие из них нашли применение в реальной клинической практике.

Несмотря на большое количество исследований, в практической медицине широкое применение находят такие критерии острого повреждения почек, как скорость клубочковой фильтрации, сывороточный креатинин и объем мочи. Учитывая тот факт, что начальные проявления острого повреждения почек выявить тяжело, внедрение определения биомаркеров в комплексе с критериями играют решающую роль.

Литература:

1. Greenberg J.H., Parikh C.R. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of AKI in Children: One Size Does Not Fit All // CJASN. – 2017. – Vol. 12(9). – P. 1551-1557.
2. Cho, Myung Hyun. "Pediatric acute kidney injury: focusing on diagnosis and management." *Childhood Kidney Diseases* 24.1 (2020): 19-26.
3. Van den Eynde, Jef, et al. "Biomarkers of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of diagnostic test accuracy." *European Journal of Pediatrics* 181.5 (2022): 1909-1921.
4. Садыкова, А. Ж., et al. "Применение биомаркера uNGAL в ранней диагностике кардиохирургически-ассоциированного острого почечного повреждения у новорожденных." *Reproductive Medicine* 2 (55) (2023): 82-88.
5. Рябушко, Е. С., and Д. А. Фурманчук. "Диагностика острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца с использованием цистатина с сыворотки крови и NGAL мочи." *Молодежный сборник научных статей «Научные стремления* 20 (2016): 36-37.
6. Shi, Shanshan, Jiajie Fan, and Qiang Shu. "Early prediction of acute kidney injury in neonates with cardiac surgery." *World Journal of Pediatric Surgery* 3.2 (2020).
7. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr* 2011;158:1009–15.
8. Cantinotti M, Storti S, Lorenzoni V, et al. The combined use of neutrophil gelatinase-associated

lipocalin and brain natriuretic peptide improves risk stratification in pediatric cardiac surgery. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2009–17.

9. Ricci Z, Netto R, Garisto C, et al. Whole blood assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:667–70.

10. Peco-Antić A, Ivanišević I, Vulićević I, et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Clin Biochem* 2013;46:1244–51.

11. Hassinger AB, Backer CL, Lane JC, et al. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified rifle class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:435–40.

12. Zappitelli M, Coca SG, Garg AX, et al. The association of albumin/creatinine ratio with postoperative AKI in children undergoing cardiac surgery. *CJASN* 2012;7:1761–9.

13. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:861–7.

14. Seitz S, Rauh M, Gloeckler M, et al. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss Med Wkly* 2013;143:w13744.

15. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol* 2013;34:880–6.

16. Mamikonian LS, Mamo LB, Smith PB, et al. Cardiopulmonary bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and Children*. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e111–9.

17. Alcaraz AJ, Gil-Ruiz MA, Castillo A, et al. Postoperative neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin predicts acute kidney injury after pediatric cardiac Surgery*. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:121–30.

18. Bojan M, Basto Duarte MC, Ermak N, et al. Structural equation modelling exploration of the key pathophysiological processes involved in cardiac surgery-related acute kidney injury in infants. *Crit Care* 2016;20:171.

19. Herbert C, Patel M, Nugent A, et al. Serum cystatin C as an early marker of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin-positive acute kidney injury resulting from cardiopulmonary bypass in infants with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2015;10:E180–8.

20. Tew S, Fontes ML, Greene NH, et al. Natural history of nonimmunemediated thrombocytopenia and acute kidney injury in pediatric open-heart surgery. *Paediatr Anaesth* 2017;27:305–13.

21. Reiter K, Balling G, Bonelli V, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects inflammation and is not a reliable renal biomarker in neonates and infants after cardiopulmonary bypass: a prospective case-control study. *Cardiol Young* 2018;28:243–51.
22. Gist KM, Cooper DS, Wrona J, et al. Acute kidney injury biomarkers predict an increase in serum milrinone concentration earlier than serum Creatinine-Defined acute kidney injury in infants after cardiac surgery. *Ther Drug Monit* 2018;40:186–94.
23. Burra V, Nagaraja PS, Singh NG, et al. Early prediction of acute kidney injury using serum phosphorus as a biomarker in pediatric cardiac surgical patients. *Ann Card Anaesth* 2018;21:455–9.
24. Volovelsky O, Terrell TC, Swain H, et al. Pre-Operative level of FGF23 predicts severe acute kidney injury after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33:2363–70.
25. Schroeder LW, Buckley JR, Stroud RE, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with acute kidney injury and clinical outcomes in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric Critical Care Medicine* 2019;20:957–62.
26. Toda, Yuichiro, and Kentaro Sugimoto. "AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart

diseases—recent developments in diagnostic criteria and early diagnosis by biomarkers." *Journal of intensive care* 5.1 (2017): 1-7.

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ

*Исмаилов С.И., Хайдаров А.Э., Мамасиддиқов С.М.,
Нарзиев М.Ж., Махмудова М.А., Хамраев Г.М.,
Холмуратов А.А., Носиров Р.Н., Собиров Д.М.,
Махмудов К.О., Мардонов Ж.Н.*

Резюме. *Диагностика острого повреждения почек у детей, на ранних стадиях развития, после кардиохирургических вмешательств, остается главной проблемой реаниматологии, педиатрии, неонатологии, нефрологии. Основываясь на рутинных методах, таких как определение сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и объема диуреза, практическая медицина не достигает успешных результатов. В связи с этим определение биомаркеров острого повреждения почек является одним из ключевых моментов в решении проблемы ранней диагностики.*

Ключевые слова: *острое повреждение почек у детей, биомаркеры, кардиохирургические вмешательства.*