

БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПАТОЛОГИИ

© М.А. ФЕРГЮСОН, С.С. ВАЙКАР, 2013

УДК 616.61-008.1-072.72

М.А. Фергюсон, С.С. Вайкар

УСТАНОВЛЕННЫЕ И ВНОВЬ ПРЕДЛАГАЕМЫЕ МАРКЕРЫ ФУНКЦИИ ПОЧЕК*

Michael A. Ferguson, Sushrut S. Waikar. Established and Emerging Markers of Kidney Function. *Clinical Chemistry*. 2012; 58 (4): 680–9.

Division of Nephrology and Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

Address for correspondence: Renal Division, Brigham and Women's Hospital, MRB-4, 75 Francis St, Boston, MA, 02115, Fax 617-732-6392; e-mail: swaikar@partners.org.

Резюме. Существуют различные методы, способные помочь клиницисту оценить функцию почек и их повреждение. Проводимые в настоящее время исследования помогут определить полезность многих новых маркеров и выяснить их роль в лечении пациентов с риском заболевания почек.

M.A. Ferguson, S.S. Waikar

THE ESTABLISHED AND REINTRODUCED MARKERS OF KIDNEY FUNCTIONS

The Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

The article considers different techniques supporting clinician in evaluation of kidney function and kidneys damage. The actual studies data can assist to determine usefulness of many new markers and to clarify their role in treatment of patients with risk of development of kidneys diseases.

Key words: marker, kidney, kidney function

Основания. Почки осуществляют множество функций для поддержания гемостаза. В клинической медицине скорость клубочковой фильтрации (СКФ) служит лучшим индексом общей функции почек, а протеинурия дает дополнительную информацию относительно почечного и общего прогноза. Изучаются возможности многих новых маркеров поражения почек и их функции.

Содержание. Концентрацию креатинина в плазме наиболее часто измеряют при определении СКФ. Цистатин С и β-следовой белок могут со временем стать более информативными тестами, чем креатинин. СКФ можно измерить непосредственно с помощью экзогенных маркеров фильтрации, хотя их роль первоначально ограничена исследовательскими задачами. В будущем можно будет провести неинвазивное измерение СКФ в реальном времени с помощью флюоресцентно-меченых маркеров. Новые биомаркеры повреждения канальцев – нейтрофильный ассоциированный с желатиназой липокалин; молекула-1 повреждения почек; печеночного типа белок, связывающий жирные кислоты; N-ацетил-β-(D) – глюкозаминидаза и интерлейкин-18 – станут доступны для раннего обнаружения острого повреждения почек до или в отсутствие изменения СКФ.

Почки осуществляют многие экскреторные и регулирующие функции, необходимые для поддержания жизни. В нормальных условиях почки не только обеспечивают постоянство внеклеточной среды путем экскреции продуктов обмена и регулированием экскреции с мочой воды и электролитов, но также за счет участия в регулировании артериального давления, образования эритроцитов и метаболизма минералов в костях. Учитывая это, неудиви-

тельно, что в клинической практике используются многие биологические маркеры для мониторинга физиологического состояния почек. Многие из этих маркеров применяются на протяжении десятилетий, но в последние годы было открыто много других биомаркеров, которые способны улучшить оценку функции почек и их повреждение.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) является наиболее важной переменной при оценке пациентов с предполагаемой или известной болезнью почек. рСКФ обычно выражают в миллилитрах в минуту и корректируют по стандартной поверхности тела ($\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot (1,73 \text{ м}^2)^{-1}$). Постоянное или хроническое понижение СКФ обычно сопровождается снижением других параметров функции почек и приводит к изменению водно-электролитного баланса, снижению образования эритроцитов, гипертонии и изменению минерального метаболизма в костях. Как следствие, рСКФ обычно воспринимается как лучшая мера всех функций почек. Точная оценка СКФ позволяет своевременно определить прогноз и осуществлять мониторинг состояния больных с хронической почечной недостаточностью. «Инициатива оценки болезней почек и качества» Национального почечного фонда определила стадии хронической почечной недостаточности на основе уровня рСКФ (табл. 1) [1]. Кроме того, были внесены два предложения по классификации острого поражения почек: критерии «Сети острого поражения почек» (AKIN) и RIFLE (риск, повреждение, недостаточность, утрата, конечная стадия поражения почек) [1, 2], которые основаны на снижении рСКФ, на которое указывают изменения креатинина или

*Перевод статьи публикуется в соответствии с соглашением между редакциями журналов "Clinical Chemistry" и "Клиническая лабораторная диагностика".

Таблица 1

Классификация хронических заболеваний почек

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин ¹ · (1,73 м ²) ⁻¹
I	Повреждение почек (определяемое как функциональные или структурные нарушения) при СКФ ≥ 90	≥ 90
II	Повреждение почек с небольшим снижением СКФ	60–89
III	Умеренное снижение СКФ	30–59
IV	Выраженное снижение СКФ	15–29
V	Почечная недостаточность	< 15 (или диализ)

Примечание. Хроническое заболевание почек определяется как повреждение почек или СКФ > 60 в течение ≥ 3 мес. Поражение почек определяется как патологические нарушения или как маркеры повреждения, включая отклонения результатов тестов в крови, моче или визуальных исследований.

Таблица 2

Определение острого заболевания почек: критерии "Сети острого поражения почек" (AKIN)

Стадия	Критерий креатинина в сыворотке	Критерий выведения мочи
1	Повышение креатинина в сыворотке до ≥ 0,3 мг/100 мл (≥ 26,4 мкмоль/л) или повышение до ≥ 150–200% (от 1,5 до 2 раз) выше базового уровня	< 0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ на > 6 ч
2	Повышение креатинина в сыворотке до ≥ 200–300% (> 2- до 3 раз) выше базового уровня	< 0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ на > 12 ч
3	Повышение креатинина в сыворотке до ≥ 300% (> 3 раз) выше базового уровня (или креатинин в сыворотке > 4 мг/100 мл (> 354 мкмоль/л) с острым повышением по меньшей мере 0,5 мг/100 мл (44 мкмоль/л))	< 0,3 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ на 24 ч или анурия на 12 ч

Примечание. Хроническое заболевание почек определяется как или повреждение почек или СКФ > 60 в течение ≥ 3 мес. Поражение почек определяется как патологические нарушения или как маркеры повреждения, включая отклонения результатов тестов в крови или моче или визуальных исследований.

Таблица 3

Определение острой почечной болезни: критерии риска, повреждения, недостаточности, утраты функции, конечной стадии заболевания почек

Стадия	Критерий креатинина сыворотки	Критерий выведения мочи
Риск	Повышение креатинина в сыворотке до ≥ 150–200% (1,5–2 раза) выше базового уровня или снижение СКФ > 25%	< 0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ на > 6 ч
Повреждение	Повышение креатинина в сыворотке до ≥ 200–300% (от 2 до 3 раз) выше базового уровня или снижение СКФ > 50%	< 0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ на > 12 ч
Недостаточность	Повышение креатинина в сыворотке до ≥ 300% (3 раза) выше базового уровня или снижение СКФ > 75%	< 0,5 мл · кг ⁻¹ · ч ⁻¹ на 24 ч или анурия на 12 ч
Утрата функции	Продолжительное сохранение острого заболевания почек равно полной утрате функции почек > 4 нед	
Конечная стадия заболевания почек	Конечная стадия заболевания почек	

выведения мочи (см. табл. 2 и 3). Многие маркеры СКФ могут быть оценены при рутинном исследовании крови. Кроме того, эндогенные и экзогенные маркеры можно измерить, используя методы, основанные на клиренсе. Новые мочевые маркеры поражения почек могут дополнить оценку СКФ и стать предикторами развития острой и хронической почечной недостаточности.

Сывороточные или плазменные маркеры функции почек. Исторически мочевины стала первым маркером, использованным для формальной оценки функции почек. Мочевина является основной формой азотистых шлаков организма. Она служит продуктом обмена белков и аминокислот и почти полностью выводится с мочой. Хотя открыто это было десятилетиями раньше, в 1827 г. Richard Bright первым связал накопление мочевины в крови с ее снижением в моче у больных с заболеваниями почек [3]. Количественное определение азота мочевины в крови было введено в клиническую медицину как диагностический тест в начале 1900-х [3]. Хотя оценка азота мочевины остается широко применяемым тестом при оценке функции почек, в настоящее время признается, что этот тест является субоптимальным маркером для такой цели. Повышение концентрации азота мочевины может наблюдаться при состояниях, не связанных непосредственно с изменением СКФ. Например, мочевины легко реабсорбируется канальцами, особенно при уменьшении объема, приводя к повышению концентрации в плазме, тогда как СКФ сохранена. Кроме того, повышение концентрации азота мочевины может наблюдаться при увеличении потребления с пищей белка, при гиперкатаболизме, приеме кортикостероидов и желудочно-кишечном кровотечении. Поэтому интерпретация концентрации азота мочевины требует весьма тщательно рассмотрения клинической ситуации.

Сывороточный креатинин заменил азот мочевины в оценке функции почек в середине 1900-х годов и остается наиболее широко применяемым лабораторным тестом при оценке СКФ. Креатинин образуется с относительно постоянной скоростью как результат неферментативной дегидратации креатина мышц и поэтому приблизительно пропорционален мышечной массе. Креатинин свободно фильтруется клубочками и не реабсорбируется почечными канальцами, однако он секретируется с разной скоростью. Такие лекарства, как циметидин и триметоприм, тормозят канальцевую секрецию креатинина. Более проблематично утверждение, что канальцевая секреция относительно пропорциональна его клубочковой фильтрации, поскольку функция почки снижена, что приводит к значительному превышению оценки истинной СКФ. Как следствие, повышение креатинина сыворотки может не наблюдаться до момента, когда СКФ существенно снизится. Дополнительные ограничения использования креатинина сыворотки для оценки СКФ возникают в результате существенной внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариабельности образования креатинина. Чтобы учесть эти

Таблица 4

Уравнения для оценки СКФ*

Возрастная группа	Наименование	Уравнение
Взрослые	Cockcroft–Gault	$eCrCl$ (мл/мин) = (140 - возраст в годах) · (масса тела, в кг/72 · SCr) · 0,85 (для женщин)
	MDRD (4-вариабельная, не IDMS-прослеживаемая)	$pСКФ$ [мл · мин ⁻¹ · (1,73 ²) ⁻¹ = 186 · (SCr) ^{-1,154} · (возраст в годах) ^{-0,203} · (0,742, если для женщин) · X1,212, если для афроамериканцев]
	MDRD (IDMS-прослеживаемый креатинин)	$pСКФ$ [мл · мин ⁻¹ · (1,73 ²) ⁻¹ = 175 · (SCr) ^{-1,154} · (возраст в годах) ^{-0,203} · (0,742, если для женщин) · X1,212, если для афроамериканцев]
	Хроническое заболевание почек – EPI (IDMS-прослеживаемый)	$pСКФ$ [мл · мин ⁻¹ · (1,73 ²) ⁻¹ = 141 · min(SCr/k, 1) ^{ex} · max(SCr/k, 1) ^{-1,154} · 0,993 ^{возраст} · (1,018 для женщин) · (1,159, если для афроамериканцев), когда k составляет 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин; α составляет -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин; min указывает минимум S _{сх} /k или 1; max указывает максимум S _{сх} /k или 1]
Дети	Модифицированное уравнение Schwartz	$pСКФ$ (мл · мин ⁻¹ · (1,73 ²) ⁻¹) = (0,413 · рост, в см)/(SCr)

Примечание. *Во всех приведенных уравнениях креатинин сыворотки (SCr) выражен в миллиграммах на 100 мл; eCrCl – оцененный клиренс креатинина; IDMS – изотопное разведение–масс-спектрометрия; СКД-EPI – хроническое заболевание почек эпидемиологическое сотрудничество; MDRD – модифицированная диета при заболевании почек.

вариации, были разработаны несколько уравнений для оценки СКФ, среди которых наиболее примечательны уравнения Cockcroft–Gault, «Модификация диеты при болезнях почек» (MDRD), «Сотрудничество эпидемиологии хронической почечной недостаточности» (СКД-EPI) для взрослых и уравнение Шварца для детей. Хотя эти уравнения обычно повышают достоверность оценки СКФ, они имеют ограничения. Например, уравнение MDRD имеет тенденцию занижать СКФ, особенно при низких концентрациях креатинина, тогда как уравнения Cockcroft–Gault и Шварца известны как завышающие оценку СКФ, особенно при низких концентрациях креатинина. Наконец, уравнения не учитывают разницы, которая может образоваться в результате необычно высокой или необычно низкой мышечной массы, необычной диеты (вегетарианской или с избыточным потреблением мяса) или этнической вариации обследуемых групп, не включенной в их производное.

Исторически значительная вариабельность, связанная с измерением креатинина в сыворотке, обычно приводит к менее точной оценке СКФ в случае, когда концентрация креатинина в сыворотке была в пределах референтного интервала или слегка ниже [4]. В 2008 г. Национальная образовательная программа по болезням почек (NKDEP) в сотрудничестве с Международной федерацией клинической химии и Европейским комитетом Конфедерации клинической химии запустила программу стандартизации креатинина для уменьшения межлабораторной вариации в калибровке тестов для исследо-

вания креатинина [5]. В настоящее время большинство лабораторий применяют тесты, которые при калибровке были метрологически прослежены до метода изотопного разведения – масс-спектрометрии, участвуют в межлабораторных сличениях [4]. Уравнения для оценки СКФ, использующие креатинин, приведены в табл. 4 [6–10]. Подробная инструкция по применению уравнений для оценки СКФ приведена на сайте NKDEP [5].

Низкомолекулярные белки как маркеры СКФ. Измеренные концентрации нескольких низкомолекулярных белков, включая β₂-микроглобулин, цистатин С и β-следовой белок, были изучены как потенциальные маркеры СКФ. Эти белки свободно фильтруются через клубочки, реабсорбируются и катаболизируются, но не секретированы канальцами. Как результат уменьшение СКФ сочетается с повышением концентрации в плазме.

β₂-Микроглобулин является белком массой 11,8 кД, который представляет собой легкую цепь молекулы МНС 1, экспрессируемой на поверхности всех ядерных клеток. Он отделяется от тяжелой цепи в процессе кругооборота клеток и поступает в кровоток как мономер. β₂-Микроглобулин фильтруется клубочками и почти полностью реабсорбируется и катаболизируется клетками проксимальных канальцев [11]. В отличие от креатинина, концентрации в сыворотке не обнаруживают зависимости от возраста и мышечной массы [12]; однако не проявляется отчетливое преимущество по отношению к креатинину в сыворотке при обнаружении небольшого изменения СКФ [13]. Основным фактором, ограничивающим полезность β₂-микроглобулина как маркера функции почек, является его неспецифичность, поскольку, как известно, концентрации β₂-микроглобулина повышаются при многих злокачественных заболеваниях и состояниях воспаления [12, 14].

Цистатин С в сыворотке вызвал в последние годы значительный энтузиазм как перспективный маркер СКФ. Цистатин С является низкомолекулярным белком, содержащим 122 аминокислоты и являющимся членом семейства ингибиторов протеазы цистеина [15]. Он вырабатывается с постоянной скоростью всеми ядерными клетками и свободно фильтруется клубочками, реабсорбируется и катаболизируется, но не секретированы почечными канальцами [15]. В отличие от креатинина концентрация цистатина С в сыворотке независима от возраста, пола и мышечной массы [16]. Цистатин С может быть более надежным показателем, чем основанные на сывороточном креатинине методом оценки СКФ, особенно у пациентов с умеренным снижением СКФ, у которых изменений креатинина в сыворотке обычно не наблюдается (так называемый креатинин-слепой ряд СКФ) [17]. Цистатин С может иметь преимущество перед креатинином в оценке смертности и сердечно-сосудистых исходов [18]. Сообщалось о более быстром повышении цистатина С по сравнению с креатинином при падении СКФ, что позволяет раньше идентифицировать острую почечную недостаточность [19, 20].

Некоторые основанные на уровне цистатина С уравнения для оценки СКФ более просты и более точны, чем уравнения, основанные на уровне креатинина [21]. Недавно разработаны уравнения, включающие как креатинин, так и цистатин С, превосходящие уравнения, использующие эти маркеры по отдельности [22–24]. На концентрацию циркулирующего цистатина С может оказывать влияние введение кортикостероидов и дисфункция щитовидной железы [25]. Кроме того, следует учитывать недостаточную стандартизацию измерения цистатина С. White и соавт. [26] недавно обнаружили,

что имеются существенные различия результатов измерения цистатина С между лабораториями даже при использовании одних и тех же тест-систем, поставленных одним и тем же изготовителем. Рабочая группа МФКХ по стандартизации цистатина С стремится исправить это положение и в сотрудничестве с Институтом референтных материалов и измерений разработала и охарактеризовала референтный материал цистатина С (ERTM-DA471/IFCC) [27].

Недавно в качестве маркера СКФ был изучен β -следовой белок (БСБ). БСБ, известный также как простагландин D2 синтаза, является низкомолекулярным белком, образующимся с постоянной скоростью глиальными клетками центральной нервной системы [28]. Он свободно фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальными канальцами при минимальном выведении вне почек [29]. Недавние исследования позволяют предполагать, что концентрации БСБ в сыворотке на том же уровне, что и креатинин и цистатина С, могут использоваться не только в оценке СКФ, но и в предсказании прогрессирования дисфункции почек [30]. Были разработаны уравнения для оценки СКФ с участием БСБ [31, 32], хотя необходима последующая валидация в различных популяциях. Как и на цистатин С, на концентрацию БСБ может влиять введение кортикостероидов [33]. Потребуется дополнительная работа для подтверждения полезности определения БСБ в рутинной оценке СКФ и для разработки лабораторного референтного материала, чтобы обеспечить внутрिलाбораторную и межлабораторную сопоставимость результатов измерений.

В целом сывороточные маркеры позволяют осуществить адекватную оценку СКФ в большинстве клинических ситуаций. Известны многие преимущества их применения, прежде всего связанные с небольшими техническими потребностями для их исследования, а также с их реальной (креатинин и азот мочевины в сыворотке) и потенциальной (цистатин С и БСБ) способностью осуществлять быструю оценку СКФ. Для исследовательских целей или в клинических ситуациях, при которых оценка СКФ на основе сывороточных маркеров, вероятно, будет неточной, или в случае, если точное измерение СКФ необходимо для принятия клинического решения (например, клиренс для пересадки почки с предельной рСКФ), могут быть использованы технологии, основанные на клиренсе, чтобы обеспечить точную оценку истинного СКФ.

Основанные на клиренсе маркеры функции почек. На основе концепции почечного клиренса можно точно оценить СКФ, используя эндогенные или экзогенные соединения. Почечный клиренс специфического вещества представляет собой объем плазмы, который может быть полностью освобожден от этого вещества за единицу времени [34]. Это соотношение выражают следующей формулой:

$$C_x = U_x \cdot V/P_x,$$

где C_x – клиренс вещества x ; U_x – концентрация вещества x в моче; V – скорость потока мочи; P_x – концентрация вещества x в плазме. Н. Smith [13] ввел эту технологию и популяризовал ее применение для неинвазивного измерения СКФ. В своем труде «Почки: структура и функции в состоянии здоровья и при болезнях» Н. Smith описал свойства веществ, пригодных для основанной на клиренсе оценки СКФ:

- 1) способность полностью фильтроваться через клубочки;
- 2) не синтезироваться и не разрушаться в канальцах;
- 3) не реабсорбироваться и не экскретироваться канальцами;

4) быть физиологически инертным, т. е. введение вещества не должно вызывать никакого воздействия на организм.

Кроме этих требований, установленных Н. Smith, идеальное вещество также не должно связываться с белками плазмы, не должно подвергаться внепочечному выведению, а измерение должно быть легким и недорогим.

Инулин, полимер фруктозы, обнаруживаемый в клубнях, является веществом, которое удовлетворяет всем приведенным выше требованиям. Классический метод с использованием клиренса инулина для оценки СКФ, описанный Н. Smith, требует раннего утреннего исследования натощак, водной нагрузки для стимулирования диуреза, катетеризации мочевого пузыря для обеспечения полного сбора мочи, постоянного введения инулина со стабильной скоростью введения и многократного сбора проб мочи и крови с достижением стабильного состояния [3]. Затем рассчитывают клиренс инулина на основе концентрации в плазме, концентрации в моче и скорости потока мочи. Клиренс инулина продолжает рассматриваться как золотой стандарт измерения СКФ, однако он редко применяется в клинике из-за ограниченной доступности инулина и инвазивного характера процедуры. В настоящее время в клинических лабораториях не исследуют инулин. Поэтому используются основанные на клиренсе процедуры измерения СКФ с применением других маркеров.

Повременный сбор мочи применяют для оценки клиренса креатинина, который может рассматриваться как аппроксимация СКФ. Обычно производят суточный сбор мочи с одним взятием пробы крови для измерений креатинина непосредственно до или после сбора мочи. Для госпитализированных пациентов с быстро изменяющейся функцией почек может быть использован сбор мочи за более короткий период времени [35]. Хотя повременный сбор мочи осуществить достаточно просто, имеется ряд практических положений, которые ограничивают измерение и интерпретацию клиренса креатинина. Как описано выше, клиренс креатинина систематически дает избыточную оценку истинного СКФ вследствие секреции креатинина клубочками, особенно при низком уровне СКФ. Поскольку мочевины реабсорбируется, но не секретировается, тогда как креатинин секретировается, но не реабсорбируется, истинная СКФ находится между измеренными клиренсами мочевины и креатинина, что позволяет предположить возможную роль одновременной оценки клиренсов мочевины и креатинина [10]. Основное опасение относительно суточного сбора мочи состоит в недостаточном или избыточном сборе, что существенно ограничивает его достоверность.

Для оценки СКФ могут быть использованы клиренсы плазмы. Исследование обычно заключается в инъекции экзогенного маркера в одиночной дозе болюса и измерении исчезновения маркера из плазмы с помощью серии проб крови на протяжении нескольких часов. В этих методах не применяется сбор мочи и тест обычно выполняется в более короткий период времени, чем при обычно применяемых методах повременного измерения мочевого клиренса креатинина. Маркеры, применяемые в настоящее время, включают радиоактивные (^{99m}Tc -диэтилентриамин пентауксусная кислота (ДТРА), ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -иоталамат) и нерадиоактивные (иогексол и иоталамат) вещества. Одноинъекционные методы для измерения клиренса плазмы каждого из этих маркеров были валидированы против мочевого клиренса инулина [36, 37] для измерения СКФ. Радионуклидные маркеры имеют преимущество простоты измерения, которое мо-

жет быть сопоставлено с недостатками, связанными с радиоактивным воздействием и необходимостью иметь соответствующие устройства для хранения и удаления радиоактивных материалов. Применение немеченых ио-таламата и иогексола исключает сложности, связанные с радиацией [36]. Методы, основанные на однократном взятии крови и сокращенном сроке исследования, были оценены для маркеров клиренса плазмы, хотя аналитическое смещение и неprecизионность могут наблюдаться у пациентов с хронической почечной недостаточностью [38, 39].

Новые методы оценки СКФ. Идеальным функциональным маркером при острой почечной недостаточности является маркер, который допускает измерение СКФ в реальном времени по месту лечения. Хотя такой маркер в настоящее время не применяется в клинической практике, имеются сообщения отдельных групп исследователей относительно многообещающих результатов применения флюоресцентных маркеров в пре-клинических моделях. С. Rabito и соавт. [40] описали новый оптический подход для определения СКФ с использованием флюоресцентного маркера СКФ карбостирил 124-ДТРА-европия с теми характеристиками клиренса, которые имеет ^{125}I -иоталамат. После однократного внутривенного введения маркера крысе постоянное в реальном времени мониторирование клиренса проводилось с применением чрескожного измерения флюоресценции. Позднее D. Schock-Kusch и соавт. [41] исследовали синистрин, меченный FITC – фармацевтическим ингредиентом доступного на рынке маркера СКФ инутеста – в качестве маркера СКФ. У свободно передвигающихся крыс проводилось мониторирование в реальном времени кинетики выведения синистрина, меченного FITC с использованием портативного чрескожного устройства. Результаты измерения клиренса с использованием данного метода оказались сравнимы с результатами обычной технологии клиренса плазмы у здоровых крыс и крыс с поражением почек. E. Wang и соавт. [42] использовали флюоресцентный конъюгат инулина (фильтруемый маркер) и декстран (нефильтруемый маркер) и портативный оптический радиометрический флюоресцентный анализатор для оценки СКФ у собак и свиней. Определение СКФ через 60 мин после введения болуса маркера было сравнимо с результатом, выполненным с применением стандартных методов 6-часового клиренса иогексола из плазмы. Эти разработки вызвали энтузиазм, поскольку доказывают, что определение СКФ в реальном времени достижимо и требуется подтверждение в клинических условиях.

Помимо СКФ – важность альбуминурии. Несмотря на высокую концентрацию альбумина в плазме, лишь небольшое количество альбумина в норме появляется в моче, что обусловлено избирательностью барьера клубочкового фильтра в отношении размера и заряда с канальцевой реабсорбцией профильтрованного альбумина. Альбуминурия стала известна врачам с 1800-х годов, в наибольшей мере отмечена в наблюдении Richard Bright при водянке как раньше назывался генерализованный отек, который, как теперь ясно, может быть вызван сердечной недостаточностью, болезнями печени и нефротическим синдромом. Количественное определение протеинурии (большую часть белка в моче обычно составляет альбумин) в настоящее время является центральной частью скрининга и мониторинга болезней почек. Поделив концентрацию альбумина или белка мочи на концентрацию креатинина в моче получают оценку в граммах 24-часовой экскреции альбумина;

этот метод косвенным образом допускает постоянную экскрецию креатинина 1 г/24 ч и может не соответствовать в случае, если быстро изменяется СКФ или имеют место широкая вариация скорости образования креатинина [43]. Альбуминурия является одним из наиболее значимых прогностических биомаркеров исхода заболевания почек и даже сердечно-сосудистой патологии и летальности [44]. В каждом слое рСКФ наибольшее значение протеинурии или альбуминурии указывает на наибольший риск смерти, прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания или болезни почек. Альбуминурия была предложена в качестве дополнительного биомаркера для классификации стадии болезни почек в связи с ее дополнительной предсказательной способностью, помимо рСКФ [45]. Патологические корреляты альбуминурии переменны: у пациентов с нефротическим синдромом диффузные процессы устранения подоцитов с потерей селективности клубочков являются причиной альбуминурии. Небольшие количества альбуминурии могут сопровождать генерализованную эндотелиальную дисфункцию и служит окном в системное заболевание малых сосудов. У других пациентов альбуминурия может быть следствием дисфункции проксимальных канальцев и потерей способности канальцев к реабсорбции. FDA квалифицирует альбуминурию как пре-клинический (т. е. для исследований на животных) биомаркер нефротоксического поражения канальцев на основе тщательно проведенных исследований ряда нефротоксинов у грызунов [46]. Альбуминурия более высока у тех пациентов, у которых развивается острая почечная недостаточность, и может служить дополнительным средством стратификации риска поражения почек [47]. У пациентов с установленным протеинурическим заболеванием почек уменьшение альбуминурии часто используется как суррогатная цель в клинической практике, хотя поддерживающих данных недостаточно для того, чтобы дать окончательные клинические рекомендации или принять альбуминурию как конечную точку в клиническом исследовании [48].

В настоящее время имеется существенная вариабельность в подходе к оценке альбуминурии или протеинурии в клинических ситуациях. Альбумин является доминирующим белком в большинстве случаев тяжелого поражения клубочком и является рекомендуемой мерой ранней диабетической нефропатии. Измерение альбуминурии вместо общего белка может, однако, привести к тому, что будет упущена истинная причина болезни почек, сочетающейся с множественной миеломой, при которой профильтрованные легкие цепи могут быть преобладающим белком. Измерение общего белка вряд ли может быть стандартизовано в связи с разнообразием белков, содержащихся в моче. Другой вопрос – как измерить и представить результат исследования альбуминурии или протеинурии. Суточная моча обычно рассматривается как золотой стандарт для количественного определения альбумина или белка, но эта процедура имеет важные ограничения в связи с частыми ошибками выполнения сбора мочи. В результате многие практики полагаются на отношение альбумина (или белка) к креатинину в случайной порции мочи для оценки; при выражении результата в одинаковых единицах в числителе и знаменателе (например, мг/100 мл на мг/100 мл) отношение примерно отражает количество альбумина (или белка) в граммах, экскретируемых за 24 ч. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, однако, это не всегда легко обеспечить в клинической практике [49]. Нормализация до концентрации креатинина в моче является технологией, использу-

Маркеры функции почек

Маркер	Описание	Метод	Ограничения
Эндогенные маркеры:			
азот мочевины крови	Азотистый конечный продукт обмена белка Функциональный маркер	Проба крови	Реабсорбируется с переменной скоростью Переменная скорость образования Уровни зависят от почечных и непочечных факторов
креатинин	Побочный продукт распада мышц Функциональный маркер	Проба крови Мочевой клиренс Уравнение для оценки СКФ	Секретируется с переменной скоростью Значительная межиндивидуальная вариабельность образования Пониженная чувствительность при малых значениях СКФ
цистатин С	Функциональный маркер	Проба крови/мочи Уравнение для оценки СКФ	Ограниченная доступность Требуется стандартизация тестов
β_2 -микроглобулин	Фильтруемый низкомолекулярный белок Функциональный маркер Сниженная реабсорбция проксимальными канальцами при остром заболевании почек	Проба крови/мочи	Субоптимальная специфичность как маркера СКФ Нестабильность может ограничивать полезность исследования мочи
β -следовой белок (БСБ)	Фильтруемый низкомолекулярный белок Функциональный маркер	Проба крови Уравнение для оценки СКФ	Ограниченная доступность
альбумин в моче	Прогностический маркер болезни почек	Проба мочи	Может быть повышен вне состояния болезни
N-ацетил- β -(D)-глюкозаминидаза	Повышение экскреции с мочой при острой болезни почек	Проба мочи	Субоптимальная специфичность в отношении острого повреждения почек при некоторых клинических состояниях
молекула-1 повреждения почек	Увеличено образование при остром повреждении почек Потенциальный маркер прогрессирования хронической почечной недостаточности	Проба мочи	Продолжается изучение для оценки диагностических пределов, влияния чувствительности/специфичности на применение в клинике
нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиной	Увеличено образование при остром повреждении почек Потенциальный маркер прогрессирования хронической почечной недостаточности	Проба мочи/крови	Продолжается изучение для оценки диагностических пределов, влияния чувствительности/специфичности на применение в клинике
интерлейкин-18	Увеличено образование при остром повреждении почек	Проба мочи	Продолжается изучение для оценки диагностических пределов, влияния чувствительности/специфичности на применение в клинике
печеночного типа белок, связывающий жирные кислоты	Усиленная транслокация в просвет канальцев при остром повреждении почек, маркер прогрессирования хронической почечной недостаточности	Проба мочи	Продолжается изучение для оценки диагностических пределов, влияния чувствительности/специфичности на применение в клинике
Экзогенные маркеры:			
инулин	Инертный полисахарид Золотой стандарт для измерения СКФ	Мочевой клиренс	Трудно выполнять Дорог Ограниченная поставка
иогексол	Рентгенографический агент	Плазменный клиренс	Требуется тесты ВПЖХ Противопоказан при аллергии на препараты йода
иоталамат	Рентгенографический агент Радионуклид	Плазменный клиренс	Нерadioактивное исследование требует применения ВПЖХ Противопоказан при аллергии на препараты йода Иоталамат с радиоактивной меткой требует специальных условий хранения и удаления
^{99m}Tc -ДТПА	Радиофармацевтический агент	Плазменный клиренс	Недоступен в США Требуется специальных условий хранения и удаления радиоактивных материалов
^{51}Cr -ЭДТА	Радиофармацевтический агент	Плазменный клиренс	Требуется специальных условий хранения и удаления радиоактивных материалов
Другие:			
йодированный контрастный материал	Функциональное изображение	Компьютерная томография	Рентгеновское воздействие Риск токсичности контрастного материала
контрастный материал гадолиния	Функциональное изображение	Магнитный резонанс	Воздействие гадолиния при магнитно-резонансном воздействии Риск фиброза нефрогенной системы у лиц с хронической почечной недостаточностью или острым заболеванием почек

карбостирил 124-DTPA-Eu	Флюоресцентный маркер	Оптический мониторинг	Требует клинического подтверждения
FITC-синистрин	Флюоресцентный маркер	Чрескожный оптический мониторинг	Требует клинического подтверждения
FITC-инулин + Техас красный декстран	Флюоресцентный маркер	Оптический радиометрический анализ	Требует клинического подтверждения

мой как попытка рассчитать широкий ряд скоростей тока мочи меж- и внутрииндивидуально, но косвенно приближаясь к постоянному уровню экскреции приблизительно 1 г в день в период исследования [43]. В настоящее время нет референтной методики для определения альбумина в моче и нет референтных материалов для альбумина и креатинина в моче [50]. NKDEP и IFCC предпринимают усилия для стандартизации и представления результата определения альбумина в моче, что позволит в будущем прояснить имеющиеся проблемы.

Анализ в группе участников исследования «Снижения конечной точки при инсулиннезависимом сахарном диабете с антагонистом ангиотензина II лозартаном» (RENAL) сравнивали белок в суточной моче, альбумин в суточной моче и отношение альбумин/креатинин в их ассоциации со снижением функции почек [51]. Исследователи обнаружили, что отношение альбумин/креатинин является лучшей мерой для предсказания событий в почках у пациентов с диабетом 2-го типа и нефрологической патологией. Возможные причины включают вариабельность полноты сбора суточной мочи и прогностическую значимость самой экскреции креатинина с мочой [52] в связи с такими важными биологическими переменными, как мышечная масса и адекватность питания. В итоге альбуминурия или протеинурия служат существенным дополнением при стратификации индивидуального риска хронической почечной недостаточности. Отношение альбумин/креатинин лучше в первой утренней порции мочи, является предпочтительным тестом у пациентов с сахарным диабетом. Отношение белок/креатинин, возможно, более приемлемый тест для пациентов без диабета. Сбор суточной мочи обычно не является обязательным за исключением некоторых ситуаций (например, необходимость точного определения скорости экскреции альбумина или белка при длительном лечении пациентов болезнью клубочков и тяжелой протеинурией, у которых на принятие клинического решения может быть оказано влияние).

Структурное и функциональное изображение почек. Ультрасонография почек имеет важное значение при оценке пациентов с установленной или предполагаемой острой или хронической почечной недостаточностью. Размер почек, экзогенность, утончение коры, присутствие или отсутствие гидронефроза могут быть легко установлены с помощью ультразвука. Более сложное структурное изображение с использованием МРТ может быть полезно у пациентов с аутосомальной доминантной поликистозной болезнью почек, чтобы определить скорость роста кист и снижения функции почек [53]. Измерение СКФ также может быть осуществлено на основе многочисленных протоколов, основанных на динамической компьютерной томографии и МРТ [54]. Такие подходы являются привлекательными, поскольку они имеют уникальную способность показать детали одновременно относительно структуры, перфузии и функции. Кроме того, возможны определения СКФ одиночной почки и раздельной функции. Существующим в настоящее время ограничением определения СКФ с

помощью КТ и МРТ является требование применения йодных и гадолиниевых контрастных агентов соответственно. Ни то, ни другое неприемлемо у пациентов с выраженной почечной недостаточностью вторично по отношению к риску контрастной нефропатии и нефрогенного системного фиброза.

Помимо СКФ – меры повреждения почек. В последнее время внимание было привлечено к ранней идентификации повреждения почек которое может предшествовать или даже не сопровождаться падением СКФ. Точно так же, как падение сердечной деятельности не обязательно определяет инфаркт миокарда, а гипоальбуминемия и коагулопатия не связаны только с поражением печени, СКФ может оказаться несоответствующим или неединственным показателем поражения почек. Ограничение внимания только такими функциональными почечными маркерами, как СКФ, может ограничить возможности включения стратегий, которые способны предотвратить краткосрочные или долгосрочные функциональные потери. Этой цели могут в наибольшей степени соответствовать маркеры повреждения почек. В результате интенсивных исследований последних десятилетий удалось идентифицировать и охарактеризовать ряд мочевых и сывороточных маркеров, которые обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью в отношении поврежденных почек. Наибольшее внимание привлекают N-ацетил-β-(D)-глюкозаминидаза, нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиной, молекула-1 повреждения почек, интерлейкин-18 и печеночного типа белок, связывающий жирные кислоты. Необходимы дальнейшие исследования для полного определения полезности этих маркеров, однако уже сейчас есть основания ожидать, что эти маркеры способны улучшить понимание патофизиологии почек и помочь в разработке таргетных вмешательств для уменьшения повреждения и предупреждения снижения функции почек. В данном обзоре эти маркеры не рассматриваются, однако в недавно опубликованных блестящих обзорах E. Siew и соавт. [55] и R. Fassett и соавт. [56] содержатся детальные сведения об этих биомаркерах острой и хронической почечной недостаточности соответственно.

Кроме того, повышение концентрации в моче фильтруемых низкомолекулярных белков, включая β₂-микроглобулин, α₁-микроглобулин, цистатин С и ретинолсвязанный белок, отражает дефекты путей канальцевой реабсорбции, которые могут быть затронуты при остром повреждении канальцев. Специфичность этих маркеров в отношении острого повреждения может быть субоптимальной, поскольку повышение концентрации в моче может наблюдаться при многих клинических ситуациях. Наибольшее внимание привлекают значительная клубочковая протеинурия (насыщенные пути реабсорбции) и хронические тубулопатии (дефекты путей реабсорбции). В табл. 5 приведены некоторые способы оценки функций почек, доступные в настоящее время или разрабатываемые.

Помимо СКФ – оценка других аспектов функции почек. Фильтрация продуктов обмена из кровотока явля-

ется жизнеспасающей функцией почек, но не только. Осложнения острой и хронической недостаточности почек многообразны и оказывают влияние на многие системы органов: например, анемия, болезни костной ткани, метаболический ацидоз, дизнатриемия и избыточный объем. Оценки эндокринной функции почек (1 α -гидроксилирование 25-гидроксивитамина D), гематологической функции (продукция эритропоэтина), регулирование кислотно-основного обмена (ацидификация мочи, реабсорбция бикарбоната), контроль тонуса (выведение воды), регулирование объема (экскреция натрия и воды) могут однажды привести к выводу о развитии осложнений. Более того, СКФ может не служить точным маркером некоторых осложнений болезней почек. С. Hsu и соавт. [57] оценили перекрестную ассоциацию между СКФ (как измеренной, так и оцененной) и хорошо известными осложнениями хронической почечной недостаточности, включая анемию, гиперкалиемию, метаболический ацидоз и гиперфосфатемию. Лни обнаружили, что ни один из маркеров СКФ, включая клиренс иоталамата, не обнаруживает четкого сочетания с осложнениями хронической почечной недостаточности и что относительная сила ассоциации варьирует с различными исходами, что порождает философский вопрос: действительно ли измеренная СКФ служит соответствующим золотым стандартом. Как оценить многообразные аспекты функции почек в клинической практике – остается нерешенным вопросом.

Заключение. Функцию почек обычно оценивают с помощью оцененной СКФ с использованием креатинина сыворотки. Были предложены и другие эндогенные маркеры фильтрации, включая цистатин С и БСБ, которые, возможно, имеют преимущества перед креатинином в оценке СКФ, раннем обнаружении острой почечной недостаточности и оценке прогноза. СКФ может быть непосредственно измерена с использованием мочевого или плазменного клиренса экзогенных маркеров фильтрации. Прямое измерение СКФ обычно используется для исследовательских целей или в редких клинических ситуациях, в случае если эндогенные маркеры фильтрации могут оказаться ненадежны или когда необходимо точное определение СКФ (например, пересадка почки от донора с маргинальной СКФ). Экскреция альбумина или белка с мочой служит дополнительным тестом функции почек и может предоставить добавочную независимую информацию относительно почечного и сердечно-сосудистого прогноза. Новые биомаркеры функции и поражения почек обещают модернизацию диагностических подходов к острым и хроническим болезням почек, однако для их введения в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8: R204–12.
- Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., Molitoris R.A., Ronco C., Warnock D.G., Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11: R31.
- Smith H.W. The kidney: structure and function in health and disease. New York: Oxford University Press, Inc.; 1951.
- Myers G.L., Miller W.G., Coresh J., Fleming J., Greenberg N., Greene T. et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin. Chem*. 2006; 52: 5–18.
- National Kidney Disease Education Program. http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/estimate_report_gfr.htm (Assessed October 2011).
- Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009; 20: 629–37.
- Levey A.S., Coresh J., Greene T., Marsh J., Stevens L.A., Kusek J.W., Van Lente F. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin. Chem*. 2007; 53: 766–72.
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.I., Castro A.F. 3rd, Friedman H.I. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med*. 2009; 150: 804–12.
- Cockcroft D.W. Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31–41.
- Levey A.S., Bosch J.P., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med*. 1999; 130: 461–70.
- Miyata T., Jadoul M., Kurokawa K., Van Ypersele de Strihou C. Beta-2-microglobulin in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1998; 9: 1723–35.
- Filler G., Priem F., Lepage N., Sinha P., Vollmer I., Clark H. et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin. Chem*. 2002; 48: 729–36.
- Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary beta-trace protein. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 299: F1407–23.
- Delanghe J.R. How to estimate GFR on children. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24: 714–6.
- Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin. Chem*. 2002; 48: 699–707.
- Filler G., Bokenkamp A., Hofmann W., Le Bricon T., Martinez-Bru C., Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR – history, indication, and future research. *Clin. Biochem*. 2005; 38: 1–8.
- Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin. Biochem*. 2007; 40: 153–61.
- Shlipak M.G., Sarnak M.J., Katz R., Fried L.F., Seliger S.L., Newman A.B. et al. Cystatin C and a risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: 2049–60.
- Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J., Goring F., Pietruck F., Janssen O. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004; 66: 1115–22.
- Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J., Endre Z.H. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25: 3283–9.
- Hojis R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol*. 2008; 70: 10–7.
- Ma Y.C., Zuo L., Chen J.H., Luo Q., Yu X.Q., Li Y. et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurement. *Kidney Int*. 2007; 72: 1535–42.
- Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H., Feldman H.I., Froissart M., Kusek J. et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analyses of 3418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51: 395–406.
- Tidman M., Sjoström P., Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23: 154–60.
- Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann. Clin. Lab. Sci*. 2006; 36: 387–94.
- White C.A., Rule A.D., Collier C.P., Akbari A., Lieske J.C., Lepage N. et al. The impact of interlaboratory differences in cystatin C assay measurement on glomerular filtration rate estimation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011; 6: 2150–6.
- Grubb A., Blirup-Jensen S., Lingstrom V., Schmidt C., Althaus H., Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2002; 48: 1619–21.

28. Bokenkamp A., Franke I., Schlieber M., Duker G., Schmitt J., Buderus S. et al. Beta-trace protein – a marker of kidney function in children: «Original research communication – clinical investigation». *Clin. Biochem.* 2007; 40: 969–75.
29. Vynckler L.L., Flore K.M., Delanghe S.E., Delanghe J.R. Urinary beta-trace protein as a new renal tubular marker. *Clin. Chem.* 2009; 55: 1241–3.
30. Spanaus K.S., Kollerits B., Ritz E., Hersberger M., Kronenberg F., von Eskardstein A. Serum creatinine, cystatin C and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary non-diabetic chronic kidney disease. *Clin. Chem.* 2010; 55: 740–9.
31. Poge U., Gerhardt T., Stoffel-Wagner B., Palmedo H., Klehr H.U., Sauerbruch T., Woitas R.P. Beta-trace protein-based s for calculation of GFR in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 608–15.
32. White C.A., Akbari A., Doucette S., Fergusson D., Hussain N., Dinh L. et al. A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. *Clin. Chem.* 2007; 53: 1965–8.
33. Abbink F.C., Laarman C.A., Braam K.I., van Wijk J.A., Kors W.A., Bouman A.A. et al. Beta-trace protein is not superior to cystatin C for the estimation of GFR in patients receiving corticosteroids. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 299–305.
34. Israni A.K., Kasiske B.L. Laboratory assessment of kidney disease: clearance, urinalysis and kidney biopsy. In: Brenner B.M., ed. *Brenner and Rector's the kidney*. Vol. I. 8th ed. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2008: 724–56.
35. Baumann T.J., Staddon J.E., Horst H.M., Bivins B.A. Minimum urine collection periods for accurate determination of creatinine clearance in critically ill patients. *Clin. Pharm.* 1987; 6: 393–8.
36. Stevens L.A., Levey A.S. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Am. J. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 2305–13.
37. Endre Z.H., Pickering J.W., Walker R.J. Clearance and beyond: the complimentary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am. J. Physiol. Renal. Physiol* 2011; 301: F697–707.
38. Schwartz G.J., Abraham A.G., Furth S.L., Warady B.A., Munoz A. Optimizing iohexol plasma disappearance curves to measure the glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010; 77: 65–71.
39. Agarwal R., Bills J.E., Vigazu P.M., Abraham T., Gizaw A.B., Light R.P. et al. Assessment of iothalamate plasma clearance: duration of study affects quality of GFR. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 77–85.
40. Rabito C.A., Chen Y., Schomacker K.T., Modell M.D. Optical, real time monitoring of the glomerular filtration rate. *Appl. Opt.* 2005; 44: 5956–65.
41. Scock-Kusch D., Xie Q., Shulhevish Y., Hesser J., Stsepankou D., Sadick M. et al. Transcutaneous assessment of renal function in conscious rats with a device for measuring FITC-sinistrin disappearance curves. *Kidney Int.* 2011; 79: 1254–8.
42. Wang E., Meier D.J., Sandoval R.M., Von Hendy-Willson V.E., Pressler B.M., Bunch R.M. et al. A portable fiberoptic ratiometric fluorescence analyzer provides rapid point-of-care determination of glomerular filtration rate in large animals. *Kidney Int.* 2012; 81: 112–7.
43. Walkar S.S., Sabbiseti V.S., Bonventre J.V. Normalization of urinary biomarkers in creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2010; 78: 486–94.
44. Van der Velde M., Matsutshita K., Coresh J., Astor B.C., Woodward M., Levey A. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardio-vascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohort. *Kidney Int.* 2011; 79: 1341–52.
45. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., El Nahas M., Astor B.C., Matsutshita K. et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease in KRIGO Controverse Conferenc report. *Kidney Int.* 2011; 80: 17–28.
46. Yu Y., Jin H., Holder D., Ozer J.S., Villarreal S., Shughrue P. et al. Urinary biomarkers trefoil Factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28: 470–7.
47. Grams M.E., Astor B.C., Bash L.D., Matsutshita K., Wang Y., Coresh J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1757–64.
48. Johnson K.R. Strengths and weaknesses of renal markers as risk factors and surrogate markers. *Kidney Int.* 2011; 79: 1272–4.
49. Witte E.C., Lambers Heerspink H.J., de Zeeuw D., Bakker S.J., de Jong P.E., Gansvoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 436–43.
50. Miller W.G., Bruns D.E., Hortin G.L., Sandberg S., Aakre K.M., McQueen M.J. et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin. Chem.* 2009; 55: 24–38.
51. Lambers Heerspink H.J., Gansvoort R., Brenner B.M., Cooper M.E., Parving H.H., Shahinfar S., de Zeeuw D. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 1355–60.
52. Ix J.H., de Boer I.H., Wassel C.L., Criqui M.H., Shlipak M.G., Whoolley M.A. Urinary creatinine excretion rate and mortality in persons with coronary artery disease: the Hearth and Soul Study. *Circulation.* 2011; 123: 1295–303.
53. Grantham J.J., Torres V.E., Chapman A.B., Guay-Woodford L.M., Bae K.T., King B.F. et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2122–30.
54. Durand E., Chaumet-Riffaud P., Grenier N. Functional renal imaging: new trends in radiology and nuclear medicine. *Semin. Nucl. Med.* 2011; 41: 61–72.
55. Siew E.D., Ware L.B., Ikizler T.A. Biological markers of acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 810–20.
56. Fassett R.G., Venuthurupalli S.K., Gobe G.C., Coombes J.S., Cooper M.A., Hoy W.E. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.* 2011; 80: 806–21.
57. Hsu C.Y., Probert K., Xie D., Hamm L., He J., Miller E. et al. Measured GFR Does Not outperform Estimated GFR in Predicting CKD-related Complications. *Am. J. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1931–7.

Поступила 05.03.13