

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТОЧНОГО ЦИСТАТИНА С, КРЕАТИНИНА И РЕНАЛЬНОГО ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов, Л.Р. Шайхуллина
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Analysis of changes in the serum concentration of cystatin c, creatinine and renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome

E.M. Mingazova, D.A. Valishin, A.Z. Gilmanov, L.R. Shajhullina
Bashkir State University of Medicine, Ufa, Russia

Резюме

Введение. Острое повреждение почек является частым осложнением геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Объективная оценка степени острого повреждения почек очень важна в определении объема лечебных мероприятий у больных.

Цель. Провести анализ изменений концентрации биохимических маркеров острого почечного повреждения (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в моче, цистатин С и креатинин в сыворотке крови) в различные периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Методы. Больные были разделены на группы с тяжелой ($n=16$) и среднетяжелой ($n=10$) формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом; группа контроля состояла из здоровых людей ($n=10$). Уровень указанных биомаркеров определяли ИФА-методом.

Результаты. Концентрация сывороточного креатинина и цистатина С – маркеров гломерулярной патологии – при геморрагической лихорадке с почечным синдромом существенно повышалась, достигая максимума в олигоанурический период; при этом цистатин С проявлял большую динамичность. Концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в моче, отражающая степень повреждения почечных канальцев, уже в лихорадочный период геморрагической лихорадки с почечным синдромом возрастала в 30–96 раз по сравнению с группой контроля, постепенно снижаясь в дальнейшем.

Выводы. Использование современных биохимических маркеров почечной патологии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, наряду с традиционными показателями, позволяет более дифференцированно подходить к оценке развития патологии почечных структур, доказательно выделять стадии и судить о степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, цистатин С, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острое почечное повреждение.

Abstract

Introduction. Acute kidney injury is a frequent complication of hemorrhagic fever with renal syndrome. The objective evaluation of acute kidney injury severity degree is significant in determining the amount of medical actions at hemorrhagic fever with renal syndrome.

Objective. The shifts of acute kidney injury biomarkers' levels (urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, serum cystatin C and serum creatinine) at different periods of hemorrhagic fever with renal syndrome were evaluated.

Methods. Depending to hemorrhagic fever with renal syndrome severity the patients were divided into groups with severe ($n=16$) and moderate form of hemorrhagic fever with renal syndrome ($n=10$); the control group included 10 healthy individuals. The levels of biomarkers were measured by ELISA.

Results. The serum concentration of creatinine and cystatin C – markers of glomerular pathology – increased significantly in hemorrhagic fever with renal syndrome, peaking at oligouric period; while changes of cystatin C were more rapid. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin level – marker of renal tubular damage – increased 30 to 96 times compared to the control group in fever period of hemorrhagic fever with renal syndrome and gradually decreased thereafter.

Conclusion. The use of modern biochemical markers of renal pathology (sCystatin C, urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in hemorrhagic fever with renal syndrome, along with traditional indicators, allows a more differentiated approach to the assessment of renal pathology and gives additional evidence to highlight stage and severity of the disease.

Key words: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, hemorrhagic fever with renal syndrome, acute kidney injury.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — природно-очаговое вирусное заболевание с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, протекающее с различными клиническими проявлениями в зависимости от формы и степени тяжести заболевания [1]. Территория Республики Башкортостан (РБ) является одним из крупных и активных эндемических очагов ГЛПС. Ежегодно в РБ заболевает в среднем 2500 человек (около 60% больных ГЛПС по РФ) [2]. В последние годы увеличилось количество тяжелых форм болезни, которые нередко протекают с развитием серьезных осложнений — инфекционно-токсического шока (ИТШ), острой почечной недостаточности (ОПН), ДВС-синдрома с подкапсульными разрывами почек, кровоизлияниями в гипофиз, надпочечники, брюшную полость, приводящих иногда к летальному исходу. Значительная заболеваемость ГЛПС среди лиц трудоспособного возраста, развитие тяжелых осложнений, длительная потеря трудоспособности реконвалесцентов, отсутствие эффективных средств этиотропной терапии и специфической профилактики определяют актуальность разработки способов ранней диагностики и прогнозирования тяжести заболевания. Поскольку именно острое почечное повреждение (ОПП) является основной причиной летальных случаев при тяжелых формах ГЛПС, поиск предикторов и ранних маркеров его развития, способствующих своевременной диагностике и адекватной терапии заболевания, является весьма актуальным. Имеющимися диагностическими методами трудно оценить степень повреждения клубочков и канальцев почек, особенно на ранних стадиях болезни. Для решения проблемы ранней диагностики ОПП и оценки его тяжести представляет интерес использование новых биомаркеров с более высокой чувствительностью и специфичностью. Одними из наиболее перспективных среди них считаются цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и мочевая кислота [3, 4].

«Мочевые» маркеры ОПП делятся на 4 группы:

- ферменты, высвобождающиеся из поврежденных тубулярных клеток: щелочная фосфатаза, N-ацетилглюкозаминидаза (NAG), гаммаглутамилтранспептидаза (ГТТ), аланинаминопептидаза, изоферменты глутатионредуктазы;
- белки с низкой молекулярной массой: цистатин С, альфа-1-микроглобулин, бета-2-микроглобулин, ретинол-связывающий белок;
- специфические белки, продуцируемые почками и связанные с развитием ОПП: NGAL, KIM-1, IL-18, белок-61 богатый цистеином;

— структурные и функциональные белки ренальных канальцев: F-actin, Na⁺/H⁺-ion exchange protein isoform-3.

Для расчета объема жидкости, фильтруемой в 1 мин в почечных клубочках (скорость клубочковой фильтрации, СКФ), и ряда других показателей процесса мочеобразования используют методы и формулы, основанные на определении клиренса веществ (clearance — очистка). Для измерения величины СКФ используют физиологически инертные вещества — нетоксичные, не связывающиеся с белками в плазме крови, свободно проникающие через мембрану клубочкового фильтра вместе с безбелковой частью плазмы. Следовательно, концентрация этих веществ в клубочковом фильтрате будет такой же, как в плазме крови. Эти вещества не должны реабсорбироваться и секретироваться в почечных канальцах, тем самым с мочой будет выделяться все количество данного вещества, поступившего в просвет нефрона с ультрафильтратом в клубочках [5]. К веществам, используемым для измерения СКФ, относятся признанные «золотым стандартом» экзогенные маркеры фильтрации (инулин, иогексол, иоталамат и др.), а также эндогенные маркеры (цистатин С, креатинин), более удобные в применении, но менее точные [6].

Традиционно оценка СКФ производится по уровню сывороточного креатинина. Источником креатинина в сыворотке служит метаболизм креатина и креатин-фосфата в мышцах. При нормальном функционировании почек основная масса креатинина фильтруется в клубочках, и около 15% секретируется канальцами [4, 6]. Как маркер СКФ креатинин имеет некоторые недостатки: его уровень в сыворотке и моче связан с массой тела, возрастом, полом, принимаемыми медикаментами и др. При ОПП концентрация креатинина в сыворотке крови начинает расти лишь спустя 24 ч.

Цистатин С (пептид с молекулярной массой 13 кДа) — экстрацеллюлярный ингибитор цистеиновых протеиназ, присутствует во всех жидкостях тела. Биосинтез его детерминируется CST3-геном, который экспрессируется практически во всех клетках тканей и органов, что делает его малозависимым от антропометрических показателей. Цистатин С свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах и полностью метаболизируется в процессе реабсорбции в проксимальных канальцах, поэтому его концентрация в плазме крови показывает обратную корреляцию с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем уровень сывороточного креатинина [7].

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) — небольшой белок с молекулярной массой 22 кДа, способный связываться со специфическими рецепторами клеточной поверхности и формировать макромолекулярные

комплексы [8]. NGAL выходит в плазму в основном из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но может синтезироваться и секретироваться различными типами клеток. В ответ на повреждение почек у человека и лабораторных животных содержание NGAL резко возрастает как в плазме крови, так и в ткани почек и моче [9–11]. При ОПП «плазменный» NGAL по-прежнему абсорбируется в проксимальных канальцах и в моче не секретруется, а «ренальный» NGAL, синтезирующийся в тонких восходящих окончаниях петли Генле и в собирательных трубках, поступает в мочу. Предполагаемая функция плазменного NGAL состоит в уменьшении тяжести повреждений проксимальных канальцев, функции же его «ренальной» фракции заключаются в бактериостатическом действии (путем связывания ионов железа), стимулировании выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте канальцевого аппарата, которые обычно подвергаются апоптозу при ишемическом ОПП [9–14]. Эти сведения послужили основой использования определения NGAL для ранней диагностики тубулярных повреждений.

Цель исследования – определение степени и динамики гломерулярной патологии по изменениям суточного объема мочи, уровней сывороточного креатинина и цистатина С, а также степени тубулярных повреждений по динамике уровня NGAL в моче у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС в разные периоды заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены 26 больных мужского пола со среднетяжелой (10 человек) и тяжелой (16 человек) формой ГЛПС в возрасте от 20 до 54 лет, находившихся на стационарном лечении в диагностических и реанимационном отделениях Инфекционной клинической больницы (ИКБ) № 4 г. Уфы в 2014 г. Диагноз ГЛПС был серологически

подтвержден методом флюоресцирующих антител (МФА) по 4-кратному нарастанию их титра. В соответствии с классификацией Б.З. Сиротина (1994) выделялись 4 периода ГЛПС, в основном, соответствующих периодам развития ОПН: лихорадочный (I), олигурии (II), полиурии (III) и реконвалесценции (IV). В группу контроля вошли 18 здоровых лиц, сопоставимых с исследуемой группой по полу и возрасту.

Взятие венозной крови у пациентов проводилось натощак, в утренние часы; полученная сыворотка крови замораживалась и хранилась при -20°C до исследования. Концентрация креатинина в сыворотке крови определялась методом Яффе (с пикриновой кислотой), цистатина С и NGAL – иммуноферментным методом с использованием тест-систем Human Cystatin C ELISA фирмы BioVendor и Human NGAL фирмы BioPorto. Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения StatSoft STATISTICA 6 (2004) и вычислением показателей медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75), максимального и минимального значений в группах. Для оценки различий показателей вычислялось значение критерия Манна – Уитни, значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели сывороточного уровня креатинина и суточного количества мочи, приведенные в таблицах 1 и 2, отражают нарушение функции клубочков почек у больных ГЛПС в соответствии с периодом и степенью тяжести заболевания. Суточное количество мочи, указанное в таблицах 1 и 2, можно считать интегральным маркером патологии почек, поскольку оно зависит от функции клубочков и канальцев.

На рисунке 1 показана динамика изменений сывороточного креатинина при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС. Тяжелое течение заболе-

Таблица 1

Уровень сывороточного креатинина и суточный объем мочи у больных тяжелой формой ГЛПС в зависимости от периода болезни (n=16)

Период ГЛПС	Сывороточный креатинин, мкмоль/л		Суточный объем мочи, мл	
	Me [P25 – P75]	min – max	Me [P25 – P75]	min – max
Лихорадочный	130 [121 – 140]	100 – 190	1200 [1037 – 1550]	900 – 1800
Олигурический	525,5 [329 – 593]	138 – 1074	400 [300 – 562,5]	160 – 850
Полиурический	324 [221 – 545]	114 – 807	3600 [3025 – 4975]	1100 – 6300
Ранней реконвалесценции	126,5 [112 – 143]	95 – 154	1425 [1275 – 1800]	1000 – 2000

Me – медиана, max и min – максимальные и минимальные значения показателей, P25 и P75 – процентиля. Все показатели статистически значимо отличаются от уровня контроля ($p < 0,05$).

Уровень сывороточного креатинина и суточный объем мочи у больных среднетяжелой формой ГЛПС в зависимости от периода болезни (n=10)

Период ГЛПС	Сывороточный креатинин, мкмоль/л		Суточный объем мочи, мл	
	Me [P25–P75]	min–max	Me [P25–P75]	min–max
Лихорадочный	112,5 [103,5–125]	89–129	1250 [1150–1500]	1000–2000
Олигурический	187 [165–219]	118–275	710 [700–900]	200–1800
Полиурический	143 [136–186,5]	108–238	3700 [2500–5825]	1100–6500
Ранней реконвалесценции	99,5 [91–110]	68–122	1400 [1100–1550]	900–1800
Контроль (n = 18)	75,5 [72–88]	65,5–100	1400 [1300–1450]	1200–1750

Обозначения те же, что и в таблице 1.

вания закономерно сопровождалось существенным ростом уровня креатинина в сыворотке крови. Поскольку показатели креатинина достаточно инерционны, в лихорадочный период его концентрация лишь в 1,7 раза превышала верхнюю референтную границу, достигала максимума в период олигурии (рост почти в 7 раз по отношению к контролю) и постепенно снижалась в дальнейшем, оставаясь повышенной даже в период ранней реконвалесценции. Степень роста уровня креатинина в первые два периода ГЛПС, в целом, соответствовала тенденции к снижению количества мочи, хотя сдвиги последнего показателя были меньшими: среднесуточный диурез уменьшался до 400 мл (минимально – до 160 мл).

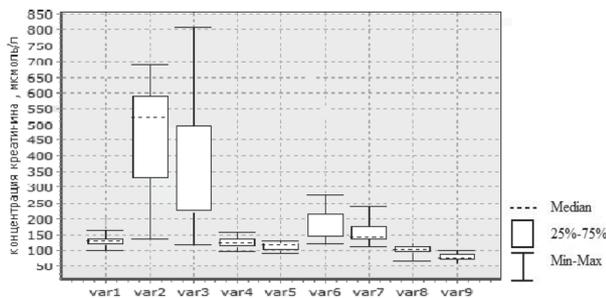


Рис. 1. Динамика концентрации креатинина в сыворотке крови больных ГЛПС в лихорадочном (var1,5), олигурическом (var2,6), полиурическом (var3,7) периодах и периоде ранней реконвалесценции (var4,8). Var1–4 – тяжелое течение ГЛПС; var5–8 – среднетяжелое течение ГЛПС; var9 – контрольная группа

Впоследствии отмечалась выраженная полиурия (по среднему диурезу), а в периоде реконва-

лесценции суточный объем мочи практически соответствовал показателям контрольной группы.

У пациентов со среднетяжелым течением ГЛПС отклонение показателей от нормы было менее выраженным: медиана значений креатинина превышала медиану группы контроля в лихорадочном периоде в 1,5 раза, в периоде олигурии – в 2,5 раза и в периоде полиурии – в 1,9 раза, что значительно меньше, чем в группе тяжелых больных. Рост уровня креатинина в крови больных ГЛПС соответствует активации катаболизма в период лихорадки, резкому снижению СКФ в период олигурии, ограничению почечных функций в полиурический период и постепенной нормализации функциональной активности почек и метаболического статуса организма в дальнейшем.

Снижение суточного количества мочи в олигурическом периоде заболевания и выраженное увеличение диуреза в полиурическом периоде ГЛПС соответствуют классической картине renalной ОПН. Следует отметить, что, в отличие от креатинина, медианы суточного диуреза при тяжелой и среднетяжелой форме заболевания мало отличались друг от друга, что можно связать с не столь значительно зависящим от тяжести заболевания нарушением концентрационной функции канальцев, вызванным инфекционным процессом. «Инерционность» сывороточного креатинина подтверждается и его повышенным в 1,3–1,7 раза уровнем по сравнению с контролем в период ранней реконвалесценции, когда показатели диуреза практически восстанавливались.

В таблице 3 и на рисунке 2 представлена динамика сывороточной концентрации цистатина С в различные периоды ГЛПС при тяжелой и среднетяжелой формах заболевания.

**Концентрация цистатина С (нг/мл) в сыворотке крови больных ГЛПС
в зависимости от периода и степени тяжести заболевания**

Период ГЛПС	Тяжелая форма, n = 16		Среднетяжелая форма, n = 10	
	Me [P25 – P75]	min – max	Me [P25 – P75]	min – max
Лихорадочный	1,78 [1,23 – 2,68]	1,06 – 7,55	1,15 [1,03 – 2,19]	0,84 – 3,19
Олигурический	4,91 [3,10 – 6,22]	0,75 – 10,2	2,21 [1,70 – 3,06]	1,24 – 3,10
Полиурический	2,51 [1,44 – 4,51]	0,68 – 5,72	2,13 [1,88 – 2,59]	1,10 – 7,92
Контроль (n = 10)	Me [P25 – P75] = 0,90 [0,79 – 1,05]; min – max = 0,64 – 1,58			

Обозначения те же, что в таблицах 1, 2.

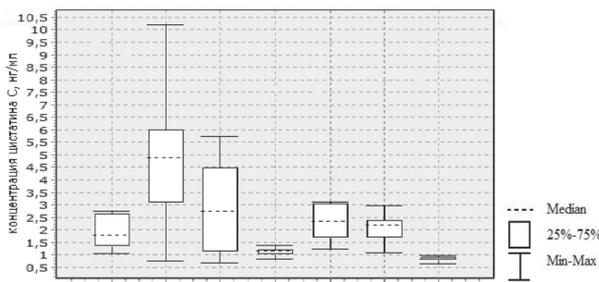


Рис. 2. Сывороточная концентрация цистатина С (нг/мл) в сыворотке крови больных ГЛПС в лихорадочном (var1,4), олигурическом (var2,5) и полиурическом (var3,6) периодах. Var1 – 3 – тяжелое течение ГЛПС; var4 – 6 – среднетяжелое течение ГЛПС; var7 – контрольная группа

Уровень цистатина в контрольной группе соответствовал справочным референтным значениям, что позволяет считать полученные данные валидными (правдоподобными). Как видно из приведенных данных, изменения показателей цистатина С, в целом, соответствовали креатининовым, но проявляли некоторые особенности. Так, степень повышения уровня цистатина С в сыворотке при тяжелой форме ГЛПС была несколько выше в лихорадочном периоде (197% от контроля против 172% у креатинина), существенно повышалась, но не достигала «креатининового максимума» в период олигурии (545% от контроля для цистатина, 696% – для креатинина) и быстрее снижалась в полиурический период (279% по отношению к контролю для цистатина С, 429% – для креатини-

на). При среднетяжелой форме тенденции сдвигов были, в целом, сходными, но показатели цистатина С несколько «отставали» от креатинина в ранние сроки ГЛПС, соответствовали ему в период олигурии и немного превышали его в полиурический период. С учетом данных о более высокой чувствительности и специфичности цистатина С в отношении нарушений клубочковой фильтрации, но, вместе с тем, о росте его сывороточного уровня в острую фазу заболеваний, можно предположить, что при тяжелом течении ГЛПС цистатин С по сравнению с креатинином быстрее реагирует на повреждение почечных клубочков и быстрее снижается в полиурическую фазу, но проявляет несколько иные тенденции при среднетяжелом течении заболевания – отстает в лихорадочной фазе и, напротив, несколько задерживается в полиурической. При интерпретации цистатиновых данных следует помнить не только о снижении СКФ, но и о развитии системного воспаления и возможном увеличении продукции цистатина С как дополнительной причине повышения его уровня в крови.

Между показателями креатинина и цистатина С отмечалась прямая корреляционная связь средней силы при средней ($r = 0,4$) и тяжелой ($r = 0,35$) формах заболевания. Интересно, что между уровнем цистатина С (зависит от функции клубочков) и суточным количеством мочи (определяется функцией как клубочков, так и канальцев) во все периоды ГЛПС корреляция практически отсутствовала.

Концентрация NGAL в моче была определена у 20 больных ГЛПС в лихорадочный, олигоанурический и полиурический периоды (табл. 4).

Таблица 4

**Концентрация NGAL (нг/мл) в моче больных ГЛПС
в зависимости от периода и степени тяжести заболевания**

Период ГЛПС	Тяжелая форма, n = 12		Среднетяжелая форма, n = 8	
	Me [P25 – P75]	min – max	Me [P25 – P75]	min – max
Лихорадочный	287,7 [115,5 – 408,5]	47,5 – 835	89,5 [45,5 – 144,5]	28 – 312,5
Олигурический	51,3 [43 – 112]	16,5 – 139	29,75 [24 – 46,5]	6 – 80,5
Полиурический	18,5 [16,5 – 40]	0,5 – 115	16 [4,5 – 19,5]	2,5 – 24
Контроль (n = 11)	Me [P25 – P75] = 3 [0,5 – 4,45]; min – max = 0,5 – 8,5			

Обозначения те же, что и в таблицах 1 – 3.

Группу со среднетяжелым течением заболевания составили 8 больных и 12 человек с тяжелой формой болезни.

На рисунке 3 показана динамика уровня NGAL в моче пациентов в разные периоды ГЛПС, на рисунках 4–5 – то же в сравнении с другими почечными биомаркерами.

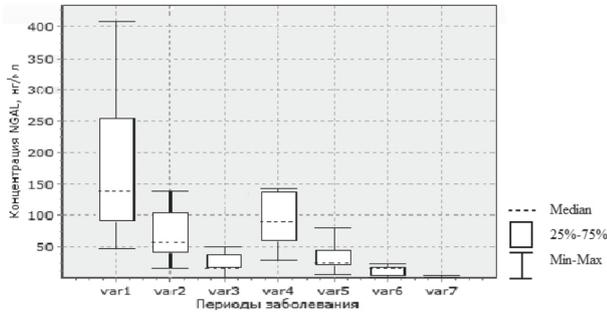


Рис. 3. Концентрация NGAL (нг/мл) в моче больных ГЛПС в лихорадочном (var1,4), олигурическом (var2,5) и полиурическом (var3,6) периодах. Var1–3 – тяжелое течение ГЛПС; var4–6 – среднетяжелое течение ГЛПС; var7 – контрольная группа

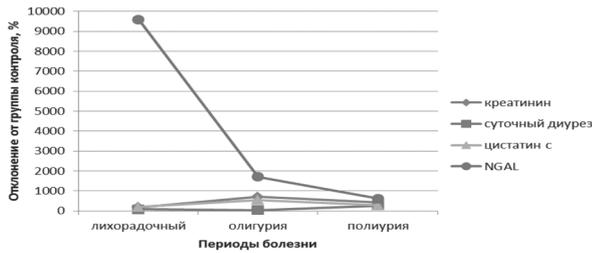


Рис. 4. Динамика показателей креатинина, цистатина С, NGAL, суточного диуреза при тяжелом течении ГЛПС

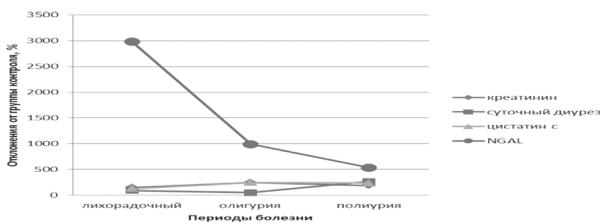


Рис. 5. Динамика показателей креатинина, цистатина С, NGAL, суточного диуреза при среднетяжелом течении ГЛПС

Как видно из таблицы 4 и рисунков 3–5, динамика показателей ренального NGAL, отражающая степень «стресса»/повреждения клеток почечных канальцев, имела значительные отличия от маркеров дисфункции клубочков – креатинина и цистатина С. Так, уровень NGAL в моче при тяжелой форме ГЛПС достигал максимальных значений в лихорадочном периоде (9590% от контроля против 172%

у креатинина), в период олигурии несколько уменьшался, все же превышая «креатининовый максимум» (1710% от контроля для NGAL, 696% – для креатинина) и продолжал медленно снижаться в полиурический период (616% от уровня контроля для NGAL, 429% – для креатинина). При среднетяжелой форме тенденции сдвигов были в целом сходными, но менее выраженными. Из полученных данных видно, что ренальный NGAL, отражающий ответ клеток канальцев на ишемическую реперфузию, быстрее и в гораздо большей степени реагировал на развитие ОПП по сравнению с сывороточным креатинином, что соответствует общим диагностическим характеристикам NGAL и может использоваться в диагностических целях для ранней оценки степени повреждения канальцев. По литературным данным, пороговый уровень мочевого NGAL, позволяющий с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать развитие явного ОПП либо ассоциирующийся с ним, составляет около 350 нг/мл, что и наблюдалось в группе больных с тяжелой формой ГЛПС. Вместе с тем, резкое повышение концентрации NGAL в моче по сравнению с предшествующим результатом у того же пациента, может свидетельствовать о повреждении почек, даже если критический уровень не превышен [8].

Вероятно, вследствие фазности развития патологических изменений различных структур почек при ГЛПС и, как следствие, временной диссоциации показателей NGAL и креатинина с цистатином С, между ними наблюдалась отрицательная корреляционная связь: слабая недостоверная между NGAL и цистатином С при тяжелой ($r = -0,05$) и среднетяжелой ($r = -0,20$) формах ГЛПС, средняя достоверная – между NGAL и креатинином при тяжелой ($r = -0,34$) и средней степени тяжести заболевания ($r = -0,6$).

Таким образом, использование современных биохимических маркеров почечной патологии при ГЛПС, наряду с традиционными показателями, позволяет более дифференцированно подходить к оценке развития патологии почечных структур, доказательно выделять стадии и судить о степени тяжести заболевания.

Выводы

1. Уровень маркеров нарушения клубочковой фильтрации (сывороточный креатинин, цистатин С) при ГЛПС достигает максимальных значений в период олигоанурии, что не позволяет отнести их к ранним диагностическим и прогностическим признакам острого повреждения почек. При тяжелой форме ГЛПС уровень цистатина С изменяется более динамично и проявляет мень-

шую инерционность; следовательно, цистатин С может считаться более информативным по сравнению с креатинином.

2. Концентрация uNGAL (биомаркера тубулярного повреждения почек) значительно возрастает в лихорадочный период ГЛПС и постепенно снижается в дальнейшем, отражая динамику повреждения/репарации клеток почечных канальцев. Учитывая литературные данные о диагностической значимости NGAL как одного из наиболее ранних маркеров ОПП, результаты проведенного исследования подтверждают клиническую целесообразность и высокую информативность исследования уровня NGAL в моче для подтверждения развития и определения степени тяжести ОПП при ГЛПС (преимущественно в части повреждения почечных канальцев).

3. Выявленные изменения уровня uNGAL у больных ГЛПС в динамике заболевания могут быть основанием для рассмотрения вопроса о целесообразности включения этого показателя в стандарты и протоколы ведения больных с ГЛПС (особенно тяжелых форм) для констатации развития ОПП, прогнозирования течения и исхода болезни.

Литература

1. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. — Хабаровск, 1994. — 300 с.
2. Онищенко, Г.Г. Современное состояние геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, Г.Г. Онищенко // Материалы Всерос. научно-практич. конф. «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики». — Уфа, 2006. — С. 4—14.
3. Lisowska — Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood. Purif.* 2010 Jan; 29 (4): 357 — 365.
4. Trof R. J., Di Maggio F., Leemreis J., et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006 Sep; 26 (3): 245-253.
5. Покровский, В. М. Выделительная система / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротко // Физиология человека : учебник для студентов медвузов. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Медицина, 2003. — Ч. 2., гл. 12. — С. 450—552.
6. Смирнов, А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор — цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. — 2005. — № 3. — С. 16—27.
7. Nejat M., Pickering J. W., Walker R. J., et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3283-3289.
8. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментных анализов in vitro «NGAL быстрый ИФА тест» (NGAL Rapid ELISA Kit) производства BioPorto Diagnostics A/S, Дания.
9. Sachin S. S., Dinna C., Bobek I., Chang Y. C., et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology.* 2010 March; 42 (1): 141-150.
10. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark. Med.* 2010 Jan; 4 (2): 265-280.
11. Doi K., Katagiri D., Negishi K. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney. *Kidney Int.* 2012; 82: 1114-20.
12. Lattanzio M. R., Nelson P. Acute Kidney Injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *JAOA.* 2009; 109 (1): 13-19.
13. Yong G., Kui-Po Y. Prognostic significance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. Experimental and Therapeutic Medicine.* 2011 Aug; 2 (6): 1133-1139.
14. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009; 24 (11): 3349—3354.

References

1. Sirotin B. Z. Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom / B. Z. Sirotin. — Habarovsk, 1994. — 300 s.
2. Onishhenko G. G., Tkachenko E. A. Sovremennoe sostojanie gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom / E. A. Tkachenko, G. G. Onishhenko // Materialy Vseros. nauchno-praktich. konf. «Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom: istorija izuchenija i sovremennoe sostojanie jepidemiologii, patogeneza, diagnostiki, lechenija i profilaktiki». — Ufa, 2006. — S. 4-14.
3. Lisowska — Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood. Purif.* 2010 Jan; 29 (4): 357 — 365.
4. Trof R. J., Di Maggio F., Leemreis J., et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006 Sep; 26 (3): 245-253.
5. Pokrovskij V. M. Vydritel'naja sistema / V. M. Pokrovskij, Korot'ko G. F. // Fiziologija cheloveka: uchebnik dlja studentov medvuzov 2-e izd., dop. i pererab. — M.: Medicina, 2003. — Ch. 2., gl. 12. — S. 450-552.
6. Smirnov A. V. Problema ocenki skorosti klubochkovoj fil'tracii v sovremennoj nefrologii: novyj indikator — cistatin S / A. V. Smirnov, I. G. Kajukov // Nefrologija. — 2005. — №3. — C.16-27.
7. Nejat M., Pickering J. W., Walker R. J., et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3283 — 3289.
8. Instrukcija po primeneniju nabora reagentov dlja immunofermentnyh analizov in vitro «NGAL bystryj IFA test» (NGAL Rapid ELISA Kit) proizvodstva BioPorto Diagnostics A/S, Danija.
9. Sachin S. S., Dinna C., Bobek I., Chang Y. C., et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology.* 2010 March; 42 (1): 141-150.
10. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark. Med.* 2010 Jan; 4 (2): 265-280.
11. Doi K., Katagiri D., Negishi K. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney. *Kidney Int.* 2012; 82: 1114-20.
12. Lattanzio M. R., Nelson P. Acute Kidney Injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *JAOA.* 2009; 109 (1): 13-19.
13. Yong G., Kui-Po Y. Prognostic significance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. Experimental and Therapeutic Medicine.* 2011 Aug; 2 (6): 1133-1139.

14. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24 (11): 3349–3354.

Авторский коллектив:

Мингазова Эльвира Минаксановна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета; тел.: 8(347)917-443-30-33, e-mail: mingazovae@mail.ru

Валишин Дамир Асхатович – заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(347)917-754-86-45, e-mail: DAMIRVAL@YANDEX.RU

Гильманов Александр Жанович – заведующий кафедрой лабораторной диагностики с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(347)927-237-55-82, e-mail: alex_gilm@mail.ru

Шайхуллина Лиана Робертовна – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(347)917-404-63-79, e-mail: Liashaih@mail.ru