



Перспективы применения NGAL и KIM-1 для диагностики острого почечного повреждения у пациентов, получающих антибактериальную терапию

Е. Ю. НИКИТИН¹, В. Н. ДРОЗДОВ¹, М. А. ВЫЖИГИНА^{1,2}, О. А. ВОРОБЬЕВА¹, А. А. АСТАПОВСКИЙ¹, К. Н. ХАЛАИДЖЕВА¹, Е. В. ШИХ¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

²Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Разработчики клинических практических рекомендаций по острому почечному повреждению «Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (KDIGO) указывают на необходимость введения новых биомаркеров для диагностики острого повреждения почек (ОПП).

Цель: изучение и оценка диагностической значимости уровней липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), и молекулы повреждения почек-1 (KIM-1) у пациентов с ОПП в раннем послеоперационном периоде на фоне антибиотикотерапии.

Материал и методы. У 276 пациентов проведена оценка частоты ОПП в раннем послеоперационном периоде после назначения антибактериальных препаратов. Исследование сывороточных уровней KIM-1 и NGAL, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), креатинина, белка в моче проводили перед началом антибиотикотерапии, через 24–48 ч, у пациентов с ОПП – дополнительно еще через 72–96 ч. Нормальная изначальная экскреторная функция почек была зарегистрирована лишь у 36 (13,04%) больных. У большинства пациентов (242 пациента, 86,96%) диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) различных стадий.

Результаты. Уровни NGAL и KIM-1 в группе пациентов с ОПП до начала антибиотикотерапии были выше, чем в группе с сохранной функцией почек. Однако статистически значимое повышение уровня KIM-1 и NGAL выявлено лишь в группе пациентов с 3А, 3В стадиями ХБП по сравнению с группами пациентов с 1-й и 2-й стадиями ХБП. Второе важное наблюдение состоит в том, что наличие у больных коморбидной патологии привело к высокой частоте развития ОПП при назначении антибиотикотерапии – 35,86% (30–42%; 95%ДИ).

Заключение. Взаимосвязь уровней NGAL и KIM-1 с уровнем клубочковой фильтрации (СКФ), а уровня KIM-1 – с наличием протеинурии как показателей нарушения фильтрационной функции почек позволяет считать, что уровни NGAL и KIM-1 отражают состояние фильтрационной функции почек. Отталкиваясь от данного наблюдения, следует принять, что уровни NGAL и KIM-1 могут быть использованы в качестве маркеров диагностики ОПП у пациентов, получающих антибактериальную терапию. Назначение антибиотикотерапии в послеоперационном периоде у больных с хирургической патологией и нарушенной функцией почек приводит к высокой частоте развития ОПП. Повышение на фоне антибиотикотерапии уровней KIM-1 и NGAL при ОПП предполагает их участие в репаративном процессе.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, молекула повреждения почек-1, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации

Для цитирования: Никитин Е. Ю., Дроздов В. Н., Выжигина М. А., Воробьева О. А., Астаповский А. А., Халаиджева К. Н., Ших Е. В. Перспективы применения NGAL и KIM-1 для диагностики острого почечного повреждения у пациентов, получающих антибактериальную терапию // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 44-51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-44-51

Prospects for the Use of NGAL and KIM-1 for the Diagnosis of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Antibacterial Therapy

E. YU. NIKITIN¹, V. N. DROZDOV¹, M. A. VYZHIGINA^{1,2}, O. A. VOROBIEVA¹, A. A. ASTAPOVSKIY¹, K. N. KHALAIDZHEVA¹, E. V. SHIKH¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Russian Surgery Research Center Named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

ABSTRACT

The developers of Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury titled The Initiative to Improve Global Kidney Disease Outcomes (KDIGO) point at the need of new biomarkers for diagnosis acute kidney injury (AKI).

The objective: to study and evaluate the diagnostic significance of the levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) in patients with AKI in the early postoperative period when antibiotic therapy is used.

Subjects and Methods. AKI frequency was assessed in 276 patients during the early postoperative period after the antibacterial drugs had been prescribed. Serum levels of KIM-1 and NGAL, glomerular filtration rate (GFR), creatinine, protein in urine were tested before the start of antibiotic therapy, in 24–48 hours, and in patients with AKI – additionally in 72–96 hours. The normal initial renal excretory function was registered only in 36 patients (13.04%). The majority of patients (242 patients, 86.96%) were diagnosed with chronic kidney disease of various stages.

Results. NGAL and KIM-1 levels were higher in the group of patients with AKI before start of antibiotic therapy versus the group of patients with preserved renal function. However, a statistically significant increase in the level of KIM-1 and NGAL was found only in the group of patients with stages 3A and 3B of CKD versus the groups of patients with stages 1 and 2 of CKD. The second important observation is that a comorbid pathology in patients led to a high AKI incidence when antibiotic therapy was used – 35.86% (30–42%; 95%CI).

Conclusion. The relationship of NGAL and KIM-1 levels with glomerular filtration rate (GFR) and KIM-1 level with the presence of proteinuria as indicators of impaired renal filtration function suggests that NGAL and KIM-1 levels reflect the state of renal filtration function. Based on this observation, it should be accepted that NGAL and KIM-1 levels can be used as markers for the diagnosis of AKI in patients receiving antibiotic therapy. The prescription of antibiotic therapy in the postoperative period in patients with surgical pathology and renal dysfunction leads to a high AKI incidence. Elevated KIM-1 and NGAL levels in AKI during the antibiotic therapy suggests their involvement in the reparation process.

Key words: acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), proteinuria (PU), glomerular filtration rate (GFR)

For citations: Nikitin E. Yu., Drozdov V. N., Vyzhigina M. A., Vorobieva O. A., Astapovskiy A. A., Khalaidzheva K. N., Shikh E. V. Prospects for the use of NGAL and KIM-1 for the diagnosis of acute kidney injury in patients receiving antibacterial therapy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 4, P. 44-51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-44-51

Для корреспонденции:

Выжигина Маргарита Александровна
E-mail: scorpi1999@mail.ru

Correspondence:

Margarita A. Vyzhigina
Email: scorpi1999@mail.ru

Разработчики клинических практических рекомендаций по острому почечному повреждению (ОПП) «Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» [«Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO)] указывают на необходимость введения новых высокочувствительных биомаркеров, помимо сывороточного креатинина (СК), для ранней диагностики, дифференциального диагноза и прогноза ОПП [7]. По результатам современных экспериментальных и клинических исследований, в качестве перспективных для ранней диагностики ОПП могут рассматриваться такие биомаркеры, как интерлейкин-18 (IL-18), цистатин С, кластерин, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), остеопонтин, молекула повреждения почек-1 (KIM-1) и липокалин, связанный с нейтрофильной желатиной (NGAL) [17]. Изучение данных маркеров ориентировано на улучшение контроля безопасности терапии с целью предупреждения ОПП.

В литературе представлены экспериментальные и клинические данные о функциональном значении NGAL в поражении почек. NGAL представляет собой небольшой секретируемый гликопротеин с молекулярной массой 25 кДа. Первоначально был идентифицирован в зрелых гранулах нейтрофилов, затем выявлен во многих других типах клеток. Описаны физиологические и патофизиологические функции, в которых участвует NGAL: транспорт железа, хемотаксис [1, 4, 12], также данный маркер обладает бактериостатическим эффектом [9]. NGAL может стимулировать дифференциацию и пролиферацию клеток и действовать как фактор роста [11].

По результатам исследования P. Kumpers et al. (2010), в которое включено 109 тяжелобольных пациентов с ОПП, множественная линейная регрессия показала, что уровни концентрации NGAL связаны с тяжестью ОПП и степенью системного воспаления. Уровень NGAL в сыворотке у пациентов с ОПП коррелировал с тяжестью повреждения почек и был выше у умерших (430 [303–942] нг/мл) по сравнению с выжившими (298 [159–506] нг/мл; $p < 0,05$). Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса определил NGAL как независимый предиктор 28-дневной выживаемости (ОР 1,6 (1,15–2,23; 95%ДИ), $p < 0,05$) [8].

По данным K. Mori et al. (2005), при ОПП уровни NGAL увеличиваются в 300 раз в крови (100–3 000 нг/мл) и в 1 000 раз в моче (0,04–40 мг/мл) [9].

KIM-1 представляет собой трансмембранный белок проксимальных канальцев. Его внеклеточный компонент включает домены гликозилированного

муцина и 6-цистеина (последний со структурой, напоминающей иммуноглобулины) [5].

В доклинических токсикологических исследованиях на мелких лабораторных животных диагностическая эффективность KIM-1 в качестве предиктора гистопатологических изменений почечных канальцев сравнивалась с СК. Площадь под ROC-кривой для KIM-1 составляла от 0,91 до 0,99 по сравнению с 0,73 до 0,85 для СК. Определение KIM-1 в моче одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для использования в диагностике почечных повреждений [18].

Опубликованные результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что KIM-1 способствует фагоцитозу в поврежденной почке, превращая проксимальную эпителиальную клетку в фагоцит, запуская тем самым потенциально важные патофизиологические процессы для активного иммунного ответа и процесса восстановления после повреждения [2].

Важно учитывать, что при наличии ОПП экспрессия KIM-1 способствует восстановлению почки, презентации противовоспалительного антигена и подавлению иммунного ответа. В противоположность этому эффекту при хроническом повреждении почки длительная экспрессия KIM-1 стимулирует прогресс воспаления и фиброза [3].

Экспериментально выявленная экспрессия KIM-1 отражает продолжающееся повреждение в различных сегментах почечных канальцев и интерстиция. По этим причинам KIM-1 рассматривается как биомаркер, способный идентифицировать раннее ОПП [16].

В метаанализе, включающем 11 рандомизированных клинических исследований, чувствительность KIM-1 в моче для диагностики ОПП составила 74,0%, а специфичность – 86,0%. Анализ подгрупп показал, что параметры популяции и время обнаружения были ключевыми факторами, влияющими на эффективность KIM-1 при диагностике ОПП [13].

В связи с высокими уровнями специфичности и чувствительности KIM-1 при раннем повреждении почек, выявляемыми в процессе изучения, к нему привлечено особое внимание исследователей. Данный биомаркер может быть использован для выявления почечной дисфункции, вызванной нефротоксичными препаратами. В связи с этими обстоятельствами авторами предпринято данное исследование.

Исходя из вышеизложенных данных, потенциальное изменение уровней изучаемых биомаркеров

может являться следствием их действия как эндогенных терапевтических агентов, осуществляющих протективную и репаративную функцию.

Цель исследования: изучение и оценка диагностической значимости NGAL и KIM-1 у пациентов с ОПП в раннем послеоперационном периоде на фоне антибиотикотерапии.

Материалы и методы

В данном проспективном исследовании у 276 больных отделений урологии и колопроктологии в ближайшем послеоперационном периоде оценена частота ОПП (критерии «Клинических практических рекомендаций», KDIGO) [6]. Исследования выполняли до и после назначения антибактериальных препаратов. С целью терапии и профилактики послеоперационных осложнений использовали антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов, карбапенемов, фторхинолонов, амоксициллина и клавулановой кислоты, амикацина, метронидазола, доксициклина, джозамицина, фосфомицина.

Свидетельством ОПП служило повышение уровня СК на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч, повышение СК более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если об этом повышении известно или предполагается, что повреждение произошло в течение предшествующих 7 дней) или диурез $< 0,5$ мл \cdot кг⁻¹ \cdot ч⁻¹ в течение 6 ч.

Для исследования и анализа группы пациентов составляли на основе ранжирования в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП), оцениваемой согласно классификации стадий ХБП «Программы контроля качества лечения заболеваний почек Инициативы по улучшению качества исходов заболеваний почек» [Kidney Disease Outcome sQuality Initiative (KDOQI)] [10].

Нормальная экскреторная функция почек была зарегистрирована у 36 (13,04%) больных. У большинства пациентов диагностировано то или иное снижение экскреторной почечной функции: ХБП 1-й стадии – у 34 (12,32%); 2-й стадии – у 122 (44,2%); 3А стадии – у 54 (19,57%); 3В стадии – у 30 (10,87%).

Показаниями к назначению антибиотиков служили: профилактика периоперационных осложнений – 209 (75,7%) пациентов, инфекции области хирургических вмешательств – 36 (13%), нозокомиальная пневмония – 12 (4,4%), инфекция мочевыводящих путей – 19 (6,9%).

У большинства пациентов наблюдалась сопутствующая соматическая патология: у 109 (39,5%) пациентов – артериальная гипертензия, у 75 (27,2%) – ишемическая болезнь сердца, у 36 (13%) – постинфарктный кардиосклероз, у 12 (4,4%) – стенокардия напряжения, у 41 (14,9%) пациента – сахарный диабет 2-го типа, ожирение – у 64 (23,2%) пациентов. Фармакотерапию сопутствующих заболеваний в период проведения исследования не изменяли.

Критериями исключения служили: прием пациентом иммуносупрессивной, противовирусной терапии (антиретровирусная терапия, лечение гепатита С) или прохождение инструментальных исследований, предполагающих введение контрастных веществ.

Исследование уровня сывороточных концентраций KIM-1 и NGAL, а также креатинина, уровня протеинурии, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили перед назначением антибиотика и через 24–48 ч, а у пациентов с ОПП – еще дополнительно через 72–96 ч.

Для уточнения значений NGAL и KIM-1, характерных для ОПП, мы сгруппировали по 60 пациентов по принципу случая с наличием или отсутствием перед исследованием ОПП: основная группа – больные с ОПП; контрольная группа – больные без ОПП. По основным клиническим параметрам, назначенным антибиотикам, сопутствующей терапии и экскреторной функции почек до начала антибиотикотерапии пациенты данных групп не отличались (табл. 1).

В связи с отсутствием общепринятых референсных значений данных биомаркеров были проведены

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients enrolled in the study

Показатель	Больные с ОПП	Больные без ОПП
Возраст [Мо; 95%ДИ]	60 (60,0–66,0)	60,0 (59,0–65,0)
Женщины	12 (20%)	12 (20%)
Мужчины	48 (80%)	48 (80%)
Принимаемые антибиотики		
Цефалоспорины	36 (60%)	35 (58,3%)
Ванкомицин	7 (11,67%)	7 (11,67%)
Амоксициллин + клавулановая кислота	9 (15%)	9 (15%)
Карбапенемы	7 (11,67%)	8 (13,3%)
Амикацин	5 (8,3%)	5 (8,3%)
Фторхинолоны	5 (8,3%)	5 (8,3%)
Метронидазол	2 (3,3%)	2 (3,3%)
Доксициклин	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Стадия ХБП		
ХБП 1	20 (33,3%)	20 (33,3%)
ХБП 2	24 (40%)	24 (40%)
ХБП 3	16 (26,6%)	16 (26,6%)
Количество больных с протеинурией	30 (50%)	30 (50%)
Средний уровень протеинурии, г/л [Мо; 95%ДИ]	0,3 (0,21–0,35)	0,31 (0,18–0,33)
СКФ до назначения антибиотиков, мл/мин [Мо; 95%ДИ]	68,9 (63,1–85,9)	78,4 (66,8–83,7)
СКФ через 24–48 ч, мл/мин [Мо; 95%ДИ]	45,0 (43,7–48,3)	63,9 (62,9–83,1)
СКФ через 72–96 ч, мл/мин [Мо; 95%ДИ]	79,2 (62,4–80,8)	77,2 (71,3–82,9)

исследования KIM-1 и NGAL у 30 здоровых добровольцев (15 мужчин и 15 женщин) среднего возраста – $31,2 \pm 2,7$ года. По результатам исследований в данной группе за норму был принят 99%-ный ДИ среднего значения. Для уровня KIM-1 референсные значения составили 29,6 (25,0–34,2; 99%ДИ) пг/мл, для NGAL соответственно 69,4 (65,5–73,7; 99%ДИ) нг/мл (табл. 2), что соответствует данным литературы [6].

Таблица 2. Медианы значений NGAL и KIM-1 у здоровых добровольцев (n = 30)

Table 2. Median NGAL and KIM-1 values in healthy volunteers (n = 30)

Показатель	Значение
Возраст, лет	31,2 ± 2,7
KIM-1, пг/мл [Мо; 99%ДИ]	29,6 (25,0–34,2)
NGAL, нг/мл [Мо; 99%ДИ]	69,4 (65,5–73,7)

Исследование концентрации NGAL и KIM-1 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи реактивов: для NGAL – «Human lipocalin-2/NGAL ELISA» (Bio Vendor, Чехия), для KIM-1 – «Human Serum TIM-1/KIM-1/NAVCN Quantikine ELISA» (R&D Systems, США). Уровень креатинина в крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия «Advia-1800» (Siemens, США), использовали коммерческие оригинальные реагенты для биохимических анализаторов серии «Advia» (Siemens, США). Уровень протеинурии в моче определяли на автоматическом анализаторе «CLINITEK Novus» (Siemens Healthcare Diagnostics, США) с использованием кассет «CLINITEK Novus 10» (Siemens Healthcare Diagnostics, США). Расчет СКФ производили по формуле СКД-EPI [10].

Предпринятое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 01-21 от 22.01.2021 г.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc, версия 18.11 для Windows XP Vista.

Для определения нормальности распределения в группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова, при $p < 0,05$ гипотеза нормальности распределения отвергалась. В случае нормального распределения значения представлялись в виде средней (M) и среднего квадратичного отклонения (σ) и/или ошибки средней (m). При ненормальном распределении значения представляли в виде медианы (Mo) и 95%-ного достоверного интервала для медианы (95%ДИ). Для установления разницы между группами при ненормальном распределении использовали критерии Манна – Уитни, при сравнении в зависимых группах – критерий Уилкоксона. Разность распределения качественных признаков

оценивали по значению χ^2 или по значению критерия z. Взаимосвязь между показателями оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона (r_p). Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На фоне антибиотикотерапии, проводимой в ближайшем послеоперационном периоде, ОПП развилось у 99 (35,9%) из 276 больных (30,23–41,87; 95%ДИ). Среди них у 91 (91,9%) пациента диагностировано ОПП 1-й стадии, у 8 (8,1%) – 2-й стадии.

Уровни NGAL и KIM-1 и фильтрационная функция почек до начала антибактериальной терапии

До назначения антибактериальных препаратов у всех пациентов, включенных в исследование, уровень NGAL значительно колебался – от 10,0 до 241,7 нг/мл, медиана значений – 80,2 нг/мл (76,9–94,6; 95%ДИ). Уровень KIM-1 находился в интервале от 7,7 до 151,7 пг/мл, медиана значений составила 55,6 пг/мл (45,7–73,7; 95%ДИ). Медианы значений NGAL и KIM-1 были выше референсных значений, определенных в группе здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

В связи с выявленными колебаниями значений NGAL и KIM-1 изучена значимость динамики этих показателей в зависимости от фильтрационной функции почек.

С учетом того, что пациенты имели различное функциональное состояние почек по уровню СКФ, мы оценили уровни KIM-1 и NGAL в зависимости от стадии ХБП (табл. 3). Повышение уровня KIM-1 и NGAL ассоциировалось с повышением тяжести и стадии ХБП. Статистически значимое повышение уровня KIM-1 и NGAL выявлено лишь при стадиях 3А, 3В по сравнению со стадиями 1 и 2 ($p < 0,05$). Указанное наблюдение позволяет предположить, что высокий уровень данных показателей является маркером сниженной фильтрационной функции почек.

Проведена оценка зависимости уровня биомаркеров NGAL и KIM-1 от такого показателя функцио-

Таблица 3. Медианы значений NGAL и KIM-1 до назначения антибиотиков (n = 276)

Table 3. Median NGAL and KIM-1 values before administration of antibiotics (n = 276)

Стадия ХБП	NGAL (нг/мл) Мо (95%ДИ)	KIM-1 (пг/мл) Мо (95%ДИ)
1 (n = 68)	74,24 (70,2–127,5)	58,4 (33,0–128,5)
2 (n = 124)	78,0 (75–101)	43,1 (25,7–70,3)
3А (n = 54)	86,2 (77,6–139,0) ^{1,2}	116,6 (43,7–304,7) ^{1,2}
3В (n = 30)	95,17 (76,09–103,80) ^{1,2}	130,45 (10,56–151,7) ^{1,2}

Примечание:

- 1 – статистически значимая разница по сравнению с больными с ХБП 1, $p < 0,005$ по критерию Уилкоксона;
- 2 – статистически значимая разница по сравнению с больными с ХБП 2, $p < 0,005$ по критерию Уилкоксона

нального состояния почек, как протеинурия. Критерием протеинурии являлось выделение белка в моче более чем 0,144 г/л. Протеинурия была выявлена у 85 (30,8%) пациентов из 276, получавших антибиотиков. Уровень протеинурии колебался от 0,144 до 3 г/л, причем у 10,6% из всех пациентов с выявленной протеинурией уровень белка составил 1 г/л и более. У больных с протеинурией медиана значений NGAL составила 80,1 нг/мл (75,7–121,9; 95%ДИ) против 80,2 нг/мл (76,9–95,4; 95%ДИ) у больных без протеинурии, статистически значимой разницы не обнаружено ($p > 0,05$). Взаимосвязи между уровнем протеинурии и концентрацией NGAL и KIM-1 в крови не выявлено, коэффициенты корреляции составили $r_p = 0,286$, $p = 0,432$ и $r_p = 0,302$, $p = 0,341$ соответственно.

У группы пациентов с протеинурией значение медианы уровня KIM-1 в крови составило 87,62 пг/мл (55,56–145,72; 95%ДИ) против 46,88 пг/мл (34,1026–67,3144; 95%ДИ) у больных без протеинурии. Выявленная разница является статистически значимой ($p < 0,05$). Таким образом, одним из потенциальных факторов, повлиявших на динамику KIM-1, могло быть наличие протеинурии еще до назначения антибиотиков.

Изменение уровня KIM-1 при назначении антибиотиков

До назначения антибиотиков уровень KIM-1 в группе пациентов с ОПП был выше, чем в группе пациентов без ОПП, разница значений была статистически значима ($p < 0,05$) (рис. 1).

В группе пациентов с ОПП отмечался рост уровня маркера с момента назначения антианти-

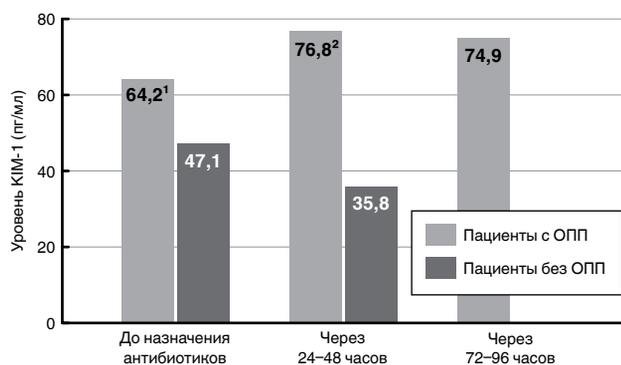


Рис. 1. Изменение концентрации KIM-1 у групп пациентов.

- 1 – статистически значимая разница по сравнению с группой пациентов без ОПП до назначения антибиотиков, $p = 0,002$;
- 2 – статистически значимая разница по сравнению с группой пациентов с ОПП до назначения антибиотиков, $p = 0,012$

Fig. 1. Changes in KIM-1 concentration in the groups of patients.

- 1 – Statistically significant difference compared to the group of patients without AKI before administration of antibiotics, $p = 0.002$;
- 2 – Statistically significant difference compared to the group of patients with AKI before administration of antibiotics, $p = 0.012$

ка с 64,2 пг/мл (36,7–114,9; 95%ДИ) до 76,8 пг/мл (65,7–121,6; 95%ДИ) спустя 24–48 ч ($p < 0,05$) и затем некоторая тенденция к снижению до значения медианы 74,9 пг/мл (7,9–324,9; 95%ДИ) (рис. 1). Статистически значимых изменений уровня KIM-1 в группе пациентов без ОПП спустя 24–48 ч не обнаружено, показатель снизился с 47,1 пг/мл (46,1–61,2; 95%ДИ) до 35,8 пг/мл (16,2–62,6; 95%ДИ) ($p > 0,05$).

Изменение уровня NGAL при назначении антибиотиков

Уровень NGAL перед назначением антибиотика был статистически значимо ниже у пациентов с ОПП 76,7 нг/мл (75,3–80,3; 95%ДИ) против 122 нг/мл (82,5–172,2; 95%ДИ) у больных без ОПП ($p < 0,05$). Динамика уровня NGAL на фоне приема антибиотиков у пациентов с ОПП и сохранной функцией почек представлена на рис. 2.

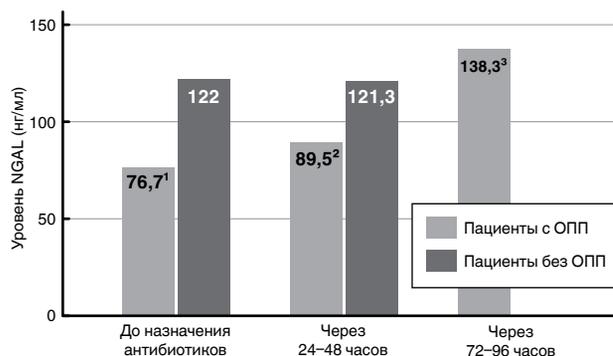


Рис. 2. Изменение концентрации NGAL у групп пациентов.

- 1 – статистически значимая разница в сравнении групп пациентов с ОПП / без ОПП в исходном состоянии перед назначением АБТ, $p = 0,002$;
- 2 – статистически значимая разница в сравнении групп пациентов с ОПП / без ОПП в исходном состоянии и по истечении 24-48 часов после АБТ, $p = 0,002$;
- 3 – статистически значимая разница в сравнении групп пациентов с ОПП / без ОПП в исходном состоянии и по истечении 96 часов после АБТ, $p = 0,001$

Fig. 2. Changes in NGAL concentration in the groups of patients

- 1 – Statistically significant difference when comparing the groups of patients with AKI/without AKI at the baseline before administration of antibiotic therapy, $p = 0.002$;
- 2 – Statistically significant difference when comparing the groups of patients with AKI/without AKI at the baseline and 24-48 hours after the antibiotic therapy start, $p = 0.002$;
- 3 – Statistically significant difference when comparing the groups of patients with AKI/without AKI at the baseline and 96 hours after the antibiotic therapy start, $p = 0.002$

В группе пациентов с ОПП отмечался рост уровня маркера с момента назначения антибиотика с 76,7 нг/мл (75,3–80,3; 95%ДИ) до 89,5 нг/мл (78,8–98,6; 95%ДИ) спустя 24–48 ч ($p < 0,05$) и

далее до 138,3 нг/мл (114,2–155,8; 95%ДИ) через 72–96 ч ($p < 0,05$). В группе пациентов с сохранной функцией почек уровень NGAL статистически значимо не менялся: 122,0 нг/мл (82,5–172,2; 95%ДИ) до назначения антибиотиков и 121,3 нг/мл (100,4–169,4; 95%ДИ) спустя 24–48 ч.

Обсуждение

Выявленные в нашем исследовании значения уровней KIM-1 и NGAL, зарегистрированные у добровольцев, совпадают с данными других авторов. Так, в исследовании X. Jiang et al. выявлено, что в контрольной группе здоровых добровольцев уровни KIM-1 и NGAL составили $34,32 \pm 10,86$ и $76,15 \pm 8,61$ нг/мл соответственно [6], что сопоставимо с результатами для группы добровольцев в нашем исследовании (табл. 2).

Частота развития ОПП в нашем исследовании оказалась значительно выше, чем указанная в источниках литературы. Настоящее исследование свидетельствует о том, что ОПП развилось у 99 (35,9%) из 276 больных (30,23–41,87; 95%ДИ). Согласно результатам анализа крупных когортных исследований, показатели развития ОПП у госпитализированных взрослых составили 21,6% (19,3–24,1; 95%ДИ) [14]. Изначально сниженная фильтрационная функция почек, а также наличие хирургической патологии у всех пациентов в нашем исследовании могли привести к более высокой частоте ОПП на фоне антибиотикотерапии среди всех пациентов, включенных в исследование.

Особенностью данного исследования было его проведение у группы больных с хирургическими заболеваниями и разнообразной сопутствующей соматической патологией, получающих широкий спектр медикаментозной терапии еще до проведения антибиотикотерапии, что могло привести к нарушению фильтрационной функции почек (снижение СКФ и высокая частота протеинурии). На этом фоне еще до начала антибиотикотерапии уровни KIM-1 и NGAL были выше соответствующих значений здоровых добровольцев (табл. 3). Выявленные изменения свидетельствуют о том, что уровень таких маркеров, как KIM-1 и NGAL, отражает изменения фильтрационной функции почек.

У больных с ОПП уровень NGAL до получения антибактериальной терапии был статистически значимо ниже. С учетом того, что экспрессия уровня NGAL при повреждении почек стимулирует репарацию почечного эпителия и способствует его восстановлению, можно предположить: предшествующее назначению антибиотиков почечное повреждение истощает функциональные возможности почки к восстановлению и увеличивает риск развития ОПП [15].

Рост уровня NGAL у больных с ОПП отмечался уже в первые 24–48 ч после назначения антибиотиков и сохранялся при последующем наблюдении через 72–96 ч после развития ОПП. Одновремен-

но повышался уровень клубочковой фильтрации с 45,0 мл/мин / 1,73 м² (43,7–48,3) через 24–48 ч до 79,2 мл/мин / 1,73 м² (62,4–80,8) через 72–96 ч. На этом фоне отмечено разрешение ОПП. Данное наблюдение дополнительно свидетельствует как о диагностической функции NGAL (рис. 2), так и возможной репаративной его роли, на что указывает совпадение во времени роста уровня маркера со временем разрешения ОПП. Основанием для такого предположения является описание таких функций данного маркера в литературе, как способность к стимулированию дифференциации и пролиферации клеток, способность действовать как фактор роста [11, 12].

Схожей была динамика уровня KIM-1 у больных с ОПП, развившимся после назначения антибактериальных препаратов. Исходный уровень KIM-1 у больных с ОПП статистически значимо не различался с его уровнем у пациентов без ОПП ($p > 0,05$) (рис. 1). Однако развитие ОПП сопровождалось значительным повышением уровня KIM-1 в первые 24–48 ч от назначения антибиотиков. Этот уровень сохранялся высоким и через 72–96 ч. Данное наблюдение следует толковать как участие KIM-1 непосредственно в репаративном процессе в поврежденных тканях почек, что соответствует его функциональному назначению, а именно: усиление клиренса апоптотических телец, ускорение восстановления тканей почки. Наше наблюдение подтверждается исследованиями J. V. Bonventre, L. Yang [2].

Выводы

- Назначение антибиотикотерапии в послеоперационном периоде у больных с хирургической патологией при исходно нарушенной фильтрационной функции почек сопровождается высокой частотой развития ОПП.
- Взаимосвязь уровней NGAL и KIM-1 с уровнем клубочковой фильтрации позволяет предположить, что высокие уровни NGAL и KIM-1 отражают изначально сниженную фильтрационную функцию почек.
- Более высокий уровень KIM-1 у пациентов с изначально наличием протеинурии в сравнении с его уровнем у пациентов без протеинурии показывает, что уровень KIM-1 может являться маркером наличия протеинурии.
- Высокий уровень экспрессии NGAL у пациентов на этапе, предшествующем назначению антибиотиков, свидетельствует о снижении функциональных возможностей почек к восстановлению и повышению риска развития ОПП.
- Повышение на фоне антибиотикотерапии уровней KIM-1 и NGAL при ОПП может свидетельствовать об их участии в репаративном процессе, подтверждаемом в источниках литературы.
- Выраженная динамика уровней NGAL перед назначением антибиотика (в группах с ОПП и без

ОПП) и KIM-1 (после назначения антибиотика при ОПП) позволяет считать, что данные показатели могут быть использованы в качестве маркеров развития ОПП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Bao G., Clifton M., Hoette T. M. et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex // *Nat. Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 602–609. Doi:10.1038/nchembio.402.
- Bonventre J. V., Yang L. Kidney injury molecule-1 // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 16. – P. 556–561. doi:10.1097/MCC.0b013e32834008d3.
- Brooks C. R., Bonventre J. V. KIM-1/TIM-1 in proximal tubular cell immune response // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – P. 44059. doi:10.18632/oncotarget.6623.
- Goetz D. H., Holmes M., Borregaard N. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition // *Mol. Cell.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1033–1043. doi:10.1016/s1097-2765(02)00708-6.
- Ichimura T., Bonventre J. V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 4135–4142. doi: 10.1074/jbc.273.7.4135.
- Jiang X., Sui W. Serum KIM-1, NGAL, and NAG Levels and correlation with the diagnostic value in patients with fracture traumatic shock // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2021. – 3063229. doi:10.1155/2021/3063229.
- Kellum J. A., Lameire N., Aspelin P. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Inter., Suppl.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–138. doi:10.1159/000339789.
- Kümpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14. – P. R9. doi:10.1186/cc8861.
- Mori K., Lee H. T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 610–621. doi:10.1172/JCI23056.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39 (2 Suppl. 1). – P. S1–S266. PMID: 11904577.
- Schmidt-Ott K. M., Mori K., Li J. Y. et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 407–413. doi:10.1681/ASN.2006080882.
- Schroll A., Eller K., Feistritz C. et al. Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality: innate immunity // *Eur. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 42. – P. 3346–3357. doi:10.1002/eji.201142351.
- Shao X., Tian L., Xu W. et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – P. e84131. doi:10.1371/journal.pone.0084131
- Susantitaphong P., Cruz D. N., Cerda J. et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1482–1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
- Tong Z., Wu X., Ovcharenko D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor // *Biochem J.* – 2002. – Vol. 391. – P. 441–448. doi: 10.1042/BJ20051020.
- Tsigou E., Psallida V., Demponeras C. et al. Role of new biomarkers: Functional and structural damage // *Crit. Care Res. Pract.* – 2013. – 361078. doi:10.1155/2013/361078.
- Vaidya V. S., Ferguson M. A., Bonventre J. V. Biomarkers of acute kidney injury // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 463–493. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
- Vaidya V. S., Ozer J. S., Dieterle F. et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies // *Nat. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 478–485. doi:10.1038/nbt.1623.
- Bao G., Clifton M., Hoette T.M. et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat. Chem. Biol.*, 2010, vol. 6, pp. 602–609. Doi:10.1038/nchembio.402.
- Bonventre J.V., Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2010, vol. 16, pp. 556–561. doi:10.1097/MCC.0b013e32834008d3.
- Brooks C.R., Bonventre J.V. KIM-1/TIM-1 in proximal tubular cell immune response. *Oncotarget.*, 2015, vol. 6, pp. 44059. doi:10.18632/oncotarget.6623.
- Goetz D.H., Holmes M., Borregaard N. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol. Cell.*, 2002, vol. 10, pp. 1033–1043. doi:10.1016/s1097-2765(02)00708-6.
- Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J. Biol. Chem.*, 1998, vol. 273, pp. 4135–4142. doi: 10.1074/jbc.273.7.4135.
- Jiang X., Sui W. Serum KIM-1, NGAL, and NAG levels and correlation with the diagnostic value in patients with fracture traumatic shock. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2021, 3063229. doi:10.1155/2021/3063229.
- Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Inter., suppl.* 2012, vol. 2, pp. 1–138. doi:10.1159/000339789.
- Kümpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit. Care*, 2010, vol. 14, pp. R9. doi:10.1186/cc8861.
- Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, no. 3, pp. 610–621. doi:10.1172/JCI23056.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, vol. 39 (2 suppl. 1), pp. S1– S266. PMID: 11904577.
- Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y. et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, vol. 18, pp. 407–413. doi:10.1681/ASN.2006080882.
- Schroll A., Eller K., Feistritz C. et al. Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality: innate immunity. *Eur. J. Immunol.*, 2012, vol. 42, pp. 3346–3357. doi:10.1002/eji.201142351.
- Shao X., Tian L., Xu W. et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, pp. e84131. doi:10.1371/journal.pone.0084131
- Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J. et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013, vol. 8, no. 9, pp. 1482–1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
- Tong Z., Wu X., Ovcharenko D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J.*, 2002, vol. 391, pp. 441–448. doi: 10.1042/BJ20051020.
- Tsigou E., Psallida V., Demponeras C. et al. Role of new biomarkers: Functional and structural damage. *Crit. Care Res. Pract.*, 2013, 361078. doi:10.1155/2013/361078.
- Vaidya V.S., Ferguson M.A., Bonventre J.V. Biomarkers of acute kidney injury. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2008, vol. 48, pp. 463–493. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615.
- Vaidya V.S., Ozer J.S., Dieterle F. et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat. Biotechnol.*, 2010, vol. 28, pp. 478–485. doi:10.1038/nbt.1623.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 915–58–01.

Никитин Евгений Юрьевич

аспирант кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: E.U.Nikitin@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5274-1570>

Дроздов Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: vdrozdo@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Выжигина Маргарита Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
аналитик отдела науки и образования НМИЦ по профилю
«анестезиология и реаниматология».
E-mail: scorpi1999@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Воробьева Ольга Андреевна

аспирант кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: Asturia777@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

Астаповский Александр Алексеевич

аспирант кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: al.astapovskii@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

Халаиджева Ксения Николаевна

аспирант кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>

Ших Евгения Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
E-mail: chih@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov
University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.
Phone: +7 (495) 915–58–01.

Evgeniy Yu. Nikitin

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology
and Propaedeutics of Internal Diseases.
Email: E.U.Nikitin@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5274-1570>

Vladimir N. Drozdov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department
of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal
Diseases.
Email: vdrozdo@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Margarita A. Vyzhigina

Doctor of Medical Sciences, Professor, Analyst in the Field of
Anesthesiology and Intensive Care of Department of Science
and Education, National Medical Research Center
Email: scorpi1999@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6024-0191>

Olga A. Vorobieva

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology
and Propaedeutics of Internal Diseases.
Email: Asturia777@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9292-4769>

Aleksandr A. Astapovskiy

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology
and Propaedeutics of Internal Diseases.
Email: al.astapovskii@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

Ksenia N. Khalaidzheva

Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology
and Propaedeutics of Internal Diseases.
Email: Kseniyakhalaidzheva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>

Evgeniya V. Shikh

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology
and Propaedeutics of Internal Diseases.
Email: chih@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>