

© ЦИНЦАДЗЕ Б.Д., 2022

УДК 612.460. [616.611:612.6.05]-053.32

Цинцадзе Б.Д.

Цистатин С и липокалин — эндогенные маркёры клубочковой фильтрации у детей, родившихся недоношенными

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Необходимость поиска новых маркеров функционального состояния почек увеличивается в связи с ростом числа глубоко недоношенных новорождённых. В обзоре проведён анализ публикаций, посвящённых возможностям оценки функции почек с помощью цистатина С и липокалина у детей, рождённых недоношенными. Постоянная скорость продукции цистатина С во всех тканях, его элиминация через почечный клубочковый фильтр, отсутствие секреции в проксимальных канальцах, а также независимость от многих факторов, включая пол, возраст, диету, воспаление, являются идеальными условиями для его использования в качестве эндогенного биохимического маркера клубочковой фильтрации. Установлено, что за счёт биохимических особенностей анализ сывороточных уровней цистатина С является перспективным методом в диагностике острого почечного повреждения у недоношенных новорождённых. Для комплексной оценки функций почек у недоношенных детей может иметь значение совместное одновременное определение уровней липокалина и цистатина С в крови. При этом оценка данных показателей может иметь диагностическую значимость в прогнозировании развития хронической болезни почек у детей, перенёсших в младенчестве острое повреждение почек. Сделан вывод, что отсутствие референсных значений липокалина и цистатина С у недоношенных детей сдерживает клиническое использование их количественного анализа для комплексной оценки функционального состояния почек.

Ключевые слова: дети; недоношенные; цистатин С крови; липокалин; острое почечное повреждение; хроническая болезнь почек

Для цитирования: Цинцадзе Б.Д. Цистатин С и липокалин — эндогенные маркёры клубочковой фильтрации у детей, родившихся недоношенными. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(3): 206–211.
<https://doi.org/10.46563/15609561-2022-25-3-206-211>

Для корреспонденции: Цинцадзе Белла Джемалиевна, аспирант отделения патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tsintsadze.bd@nczd.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.05.2022
Принята к печати 10.06.2022
Опубликована 14.07.2022

Bella D. Tsintsadze

Cystatin C and lipocalin — endogenous markers of glomerular filtration in children born prematurely

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

The need to search for new markers of the functional state of the kidneys is increasing due to the gain in the number of extremely premature infants. The review analyzes publications on the possibilities of assessing kidney function using cystatin C and lipocalin in children born prematurely. The constant rate of cystatin C production in all tissues, its elimination through the renal glomerular filter, the absence of secretion in the proximal tubules, as well as independence from many factors, including gender, age, diet, inflammation are ideal conditions for its use as an endogenous biochemical marker of glomerular filtration. Due to biochemical features, the analysis of serum levels of cystatin C was established to be a promising method in the diagnosis of acute renal injury (AKI) in premature infants. For a comprehensive assessment of kidney function in premature infants, simultaneous determination of lipocalin and cystatin C levels in the blood may be important. At the same time, the evaluation of these indicators may have diagnostic significance in predicting the development of chronic kidney disease in children who underwent AKI in infancy. The absence of reference values of lipocalin and cystatin C in premature infants was concluded to hinder the clinical use of their quantitative analysis for a comprehensive assessment of the functional state of the kidneys.

Keywords: children; premature infants; cystatin from blood; lipocalin (NGAL); acute renal injury; chronic kidney disease

For citation: Tsintsadze B.D. Cystatin C and lipocalin — endogenous markers of glomerular filtration in children born prematurely. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(3): 206–211. (In Russian).
<https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-3-206-211>

For correspondence: Bella D. Tsintsadze, postgraduate student of the Department of early childhood pathology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, tsintsadze@nczd.ru

Information about the author:

Tsintsadze B.D., <https://orcid.org/0000-0002-8021-9592>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author has declared that there are no conflicts of interest

Received: May 18, 2022
Accepted: June 10, 2022
Published: July 14, 2022

Необходимость поиска новых маркеров функционального состояния почек увеличивается в связи с ростом числа глубоко недоношенных новорождённых (ННР). Проблемы этой группы детей (инвалидизация, высокая смертность, высокий риск острого повреждения почек (ОПП), высокий риск развития хронической болезни почек у взрослых, родившихся с малой массой тела и др.) имеют особое социальное значение [1, 2]. Ранее было установлено, что формирование гломерулярного аппарата у детей происходит в течение первых 2 лет жизни, после чего функциональную способность почек можно оценивать, как у взрослых [3, 4]. Во время гестации активное формирование паренхимы почек приходится на III триместр беременности, а именно в промежутке с 36-й по 40-ю неделю, в связи с этим у ННР снижена масса нефронов, что является фактором риска развития ОПП [5, 6]. Имеются данные о том, что около 80% случаев ОПП происходят именно у ННР [7]. Риск ОПП у тяжелобольных новорождённых (НР) без первичной почечной недостаточности по-прежнему высок как у доношенных, так и у недоношенных детей [2, 7]. Выявлены высокие показатели частоты хронической болезни почек (ХБП) у выживших детей после неонатального ОПП [7]. Предлагаемые механизмы, лежащие в основе прогрессирования ХБП после ОПП, включают потерю нефронов и гиперфильтрацию, сосудистую недостаточность и дезадаптивные механизмы репарации [8]. С 1980-х гг. в литературе появились работы, посвящённые изучению референсных значений цистатина С для детей [9].

Цистатин С — полипептид с молекулярной массой 13 359 Д, содержащий 120 аминокислотных остатков. Этот белок относится к семейству ингибиторов протеиназ [10]. Впервые вещество было обнаружено в 1961 г. в спинномозговой жидкости и в моче, а в 1962 г. белок выделили из плазмы. В 1982 г. была описана его структура, и уже в 1985 г. появились данные о том, что уровень цистатина С в крови может отражать функциональные возможности почек [11, 12]. Цистатин С вырабатывается во всех ядродержащих клетках организма, при этом скорость его продукции является постоянной величиной и не изменяется под действием внешних факторов [13]. Почка является основным катаболическим органом цистатина С, т.к. этот белок в связи с его низкой молекулярной массой и положительным зарядом при нормальном pH свободно фильтруется клубочками и реабсорбируется, катаболизируется и расщепляется в клетках проксимальных извитых канальцев [14].

Постоянная скорость продукции цистатина С во всех тканях, его элиминация через клубочковый фильтр, отсутствие секреции в проксимальных канальцах, а также независимость от многих внешних факторов, включая пол, возраст, диету, воспаление, являются потенциально идеальными условиями для его использования в качестве эндогенного биохимического маркера клубочковой фильтрации [14]. Установлено, что при тяжёлых повреждениях почек нарушается процесс фильтрации цистатина С, что приводит к его повышению содержания в сыворотке крови, при этом его появление в моче указывает на нарушения реабсорбции

в проксимальных канальцах [15]. Среди взрослых людей без хронических заболеваний цистатин С является прогностическим биомаркером риска смерти, тяжёлой сердечно-сосудистой патологии и хронических заболеваний почек [16]. Считается, что с помощью данного показателя можно выявить нарушения функций почек на бессимптомной стадии, которые не выявляются с помощью сывороточного креатинина или рассчитанной скорости клубочковой фильтрации [17]. По данным метаанализа было выявлено, что уровень цистатина С является наиболее высоким сразу после рождения и находится в диапазоне 1–2 мг/л, не зависит от материнских показателей, гестационного возраста, массы и пола, имеет тенденцию снижаться в течение 1-го года жизни, а также не коррелирует с уровнем креатинина [17]. В течение первых 2 лет жизни медиана уровня цистатина С снижается в зависимости от роста и веса с 1,06 до 0,88 мг/л у мальчиков и с 1,04 до 0,87 мг/л у девочек. У детей 2-го года жизни его уровень в сыворотке крови остаётся стабильным в течение 8 лет. С 11 до 14 лет наблюдается увеличение медианного уровня цистатина С у лиц мужского пола до 0,98 мг/л и его снижение у девочек до 0,86 мг/л. Эти изменения связаны с половым созреванием и ростом (у мальчиков) [18]. В ряде работ предложены нормы содержания цистатина С в крови здоровых детей [19, 20]. А. Nantoinen и соавт. проанализировали биоматериал 58 недоношенных детей, 50 доношенных детей и 299 детей старшего возраста и выявили, что у недоношенных детей сывороточная концентрация цистатина С выше (в среднем 1,88 мг/л), чем у доношенных (в среднем 1,70 мг/л; $p = 0,0145$) [21]. Референсный интервал концентраций цистатина С для недоношенных детей, рассчитанный непараметрически, составил 1,34–2,57 мг/л, а для доношенных — 1,36–2,23 мг/л [21]. Однако пока ещё недостаточно изучено содержание цистатина С у недоношенных детей, особенно у НР с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела при рождении. В работе D. Armangil и соавт. ($n = 108$) принимали участие только недоношенные дети. В 1-е сутки значения цистатина в сыворотке крови колебались от 1,25 до 2,84 мг/л, значительно снижаясь через 3 дня после начала жизни. Уровни цистатина С и креатинина не зависели от пола, массы тела при рождении, уровня гемоглобина и степени гидратации. Показатели креатинина отрицательно коррелировали с гестационным возрастом ($r = -0,25$; $p = 0,009$), обратное наблюдалось в отношении цистатина С. Значимая корреляция была обнаружена между уровнями цистатина С и креатинина на 1-й день жизни ($r = 0,21$; $p = 0,031$), но никакой связи не было обнаружено по образцам крови на 3-и сутки ($r = 0,19$; $p = 0,053$) [22]. Авторами установлено, что концентрации цистатина С значительно снижались к 3-му дню по сравнению с 1-м днём жизни ($p < 0,05$) и не зависели от недели гестации, массы тела при рождении и состояния функции почек матери у недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении [23]. У НР с очень низкой массой тела при рождении средний уровень цистатина С составил $1,96 \pm 0,44$ мг/л в образцах крови, взятых на 1-й день жизни, $1,78 \pm 0,49$ мг/л — на 7-й, $1,71 \pm 0,47$ мг/л — на 28-й. У детей с экстремально низкой массой тела при ро-

ждении средний уровень цистатина С составил $2,00 \pm 0,49$ мг/л на 1-й день жизни, $1,63 \pm 0,38$ мг/л — на 7-й, $1,62 \pm 0,55$ мг/л — на 28-й. По сравнению с сывороточным креатинином и азотом мочевины крови уровень цистатина С не зависел от массы тела при рождении и гестационного возраста. Содержание цистатина С существенно снижалось по сравнению с 1-м днем жизни ($p < 0,05$) [24].

Нужно учитывать, что при расчете СКФ по креатинину показатели СКФ могут быть занижены, поэтому цистатин С является значимым адекватным маркером, отображающим функциональную способность почек у ННР [25, 26]. Это положение было подтверждено С.Л. Abitbol и соавт., которые анализировали показатели СКФ 60 ННР (срок гестации < 37 нед и 40 доношенных НР. При этом было показано, что СКФ, определённая по уровню цистатина С, точно совпадает со значениями, которые рассчитывали по клиренсу инулина [27].

Считается, что преимуществами цистатина С для использования в неонатальной практике являются следующие его свойства:

1) белок не проникает через плаценту, в связи с чем его уровень можно достоверно определить отдельно у матери и плода [28];

2) его молекула не имеет интерференций с другими соединениями, поэтому эндогенный уровень билирубина, кетоновых тел и гемоглобина не влияет на уровень цистатина С [29];

3) наличие воспалительных процессов, изменения пола, массы тела, возраста также не влияют на сывороточный уровень цистатина С [29].

Метаанализ, включавший 24 исследования с участием 1948 НР, показал, что сывороточный уровень цистатина С был значительно увеличен у детей с ОПП, при этом чувствительность метода составила 85%, а специфичность — 61%. При этом была выявлена умеренная прогностическую значимость цистатина С в диагностике ОПП в течение первых 24 ч после поступления больных в стационар. Авторы сделали вывод, что определение уровня цистатина С может быть альтернативой имеющимся методам выявления ОПП [30].

За счёт биохимических особенностей анализ сывороточных уровней цистатина С является перспективным методом в диагностике ОПП у ННР [31]. Известно, что у ННР с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) повышен риск развития ОПП, в связи с чем необходимо выявление достоверного маркера, способного предсказывать ОПП у данной категории пациентов [32]. Так, А.Т. Elmas и соавт. сравнивали уровень цистатина С в сыворотке крови ННР в возрасте 27–29 нед гестации ($n = 28$) с ОРДС и детей референтной группы в возрасте 28–32 недель гестации ($n = 34$) для изучения возможностей его использования в качестве предиктора ОПП. У НР с ОРДС и ОПП уровень цистатина был значительно выше, чем у НР с ОРДС, но без ОПП, и НР в контрольной группе на 3-и сутки после родов. Уровень сывороточного цистатина С имел значимую связь с развитием ОПП у недоношенных с ОРДС, являясь независимым предиктором ОПП у данной группы детей [33]. Аналогичные данные представили Т.М. El-

Gammaсу и соавт. при анализе 75 НР, из которых у 50 был диагностирован ОРДС [34].

В России определение данного показателя не является обязательным, однако считается, что в некоторых случаях это может быть необходимо для уточнения диагноза и выбора тактики лечения недоношенных детей. Эта рекомендация имеет относительно высокий уровень доказательности — 1В [31]. Существует мнение, что при выборе формулы для определения рассчитанной скорости клубочковой фильтрации необходимо учитывать уровень и цистатина С, и креатинина [35]. При этом считается, что цистатин С достоверно отражает состояние почек у недоношенных даже при других сопутствующих формах патологии, например остеопении [36]. Несмотря на то что анализ содержания цистатина С имеет перспективы для повсеместного использования, в России пока недостаточно работ, в которых предложены популяционные референсные нормы, что обуславливает трудности внедрения данного диагностического маркера в клиническую практику.

Липокалин — ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) белок с молекулярной массой 25 кДа, впервые был обнаружен датскими учёными в 1983 г. [37]. Известно большое число белков данного семейства, которые активно используются во многих областях медицины в качестве маркеров определённых форм патологии: орозомукоид, α -микроглобулин, апо-липопротеин D, ретинол-связывающий белок, белок системы комплемента C8 γ , простагландин D-синтаза и преальбумин слезы [38]. По механизму действия NGAL является бактериостатиком, данная функция осуществляется за счёт связывания с сидерофорами бактерий, что определяет торможение их роста [39]. При различных условиях внешней среды липокалин может обладать про- и антиапоптотическими свойствами [40]. Активность липокалина зависит от доставки его в комплексе с сидерофором в проксимальный каналец, а также наличия железа в данном соединении [41]. Кроме того, в комплексе с сидерофором и железом липокалин индуцирует мезенхимально-эпителиальный переход (образование нефрона) в эмбриональной ткани почки *in vitro* и защищает зрелую паренхиму от ишемически-реперфузионного повреждения *in vivo* при введении однократной дозы NGAL в проксимальные каналцы [42]. Считается, что экспрессия липокалина быстро индуцируется в нефроне в ответ на повреждение почечного эпителия, при этом его уровень в сыворотке крови возрастает примерно в 12 раз, а в моче — в 25–100 раз. При этом было показано, что при ОПП NGAL, синтезированный дистальными каналцами, выводится с мочой, а липокалин крови проходит фильтрацию в клубочках и реабсорбируется в проксимальных каналцах [42]. Выявлена сильная корреляция между концентрациями NGAL в сыворотке крови и моче, т.е. высокие уровни NGAL в сыворотке крови свидетельствуют о нарушении фильтрационной способности почек [43]. Эти авторы продемонстрировали диагностические возможности липокалина в качестве специфического маркера повреждения почек, показав его экспрессию повреждёнными клетками и соответствующее увеличение уровней NGAL в моче на мышинной модели, в которой была выявлена повышенная экспрессия NGAL *in vivo* после

повреждения при ишемии–реперфузии [43]. Источниками мочевого NGAL оказались специфические клетки дистального канальца нефрона. Уровень липокалина в выделенных клетках *in vivo* увеличивался при индуцированном повреждении, а также изменялся в динамике в ответ на антибактериальные препараты.

Позднее К. McMahon и соавт. изучили динамику этого показателя на модели с полиорганной недостаточностью, при этом экспрессия NGAL увеличивалась в лёгких, печени, селезёнке, трахее и почках. Эти данные позволили полагать, что данный маркер не всегда может быть эффективен в прогнозировании ОПП при подозрении на сепсис [44]. Так, в работе А. Yilmaz и соавт. чувствительность и специфичность NGAL ($n = 89$) составили 97 и 76% соответственно (площадь под кривой (AUC) = 0,979). Высокая диагностическая значимость была выявлена для показателя среднего соотношения липокалина мочи и креатинина (uNGAL/Cr) — чувствительность и специфичность составили 98 и 76% соответственно (AUC = 0,992) [45]. G. Krzemieñ и соавт., в свою очередь, также установили высокий диагностический потенциал NGAL для выявления инфекций мочевых путей (AUC = 0,81) [46]. E. Pargavicini и соавт. выявили существенное повышение содержания липокалина крови ($p < 0,05$) в первые 5 сут после рождения у 65 недоношенных с подтверждённым сепсисом [47]. Однако пока отсутствуют работы, в ходе которых были бы определены референсные нормы для данного показателя, в частности, у недоношенных детей. Роль липокалина в развитии гломерулярного аппарата почек увеличивает вероятность того, что референсный диапазон у недоношенных может отличаться от остальных детей [48]. Начальные средние значения 95-го и 99-го перцентилей, их стандартные ошибки, а также 95-процентные доверительные интервалы содержания липокалина были равны $33,1 \pm 13,0$ (7,7; 58,6) нг/мл и $67,5 \pm 15,1$ (37,9; 97,1) нг/мл соответственно. Однако это исследование было ограничено малым размером выборки и отсутствием детей с массой тела при рождении < 750 г и гестационным возрастом < 27 нед [49].

T.K. Huynh и соавт. включили в свою работу анализ 50 ННР (26–33 нед гестации) с массой тела при рождении 790–1490 г. Медиана, 95-й и 99-й перцентили и диапазон объединённых значений NGAL составили 5, 50, 120 и 2–150 нг/мл соответственно. Большая вариабельность и высокие квантильные уровни липокалина наблюдались у девочек по сравнению с мальчиками. Авторы сообщили о том, что их данные сходятся с полученными ранее значениями для детей и взрослых [50]. Эти данные были подтверждены в работе А.Т. Elmas и соавт., в ходе которой были определены медианы NGAL на 1-е сутки после рождения: 19,80 (8,6–25,7), 9,25 (1,42–30,3) и 7,95 (1,60–27,8) нг/мл в 1-й (28–29 нед гестации), 2-й (30–32 нед) и 3-й группах (33–34 нед) соответственно. На данный момент считается, что использование NGAL в качестве скринингового метода у детей, входящих в группы риска развития ОПП, может быть полезным в качестве вспомогательного инструмента для предсказания развития и степени тяжести заболевания [51].

Анализ уровней липокалина показал значимую чувствительность в качестве маркера ОПП у НР,

включая ННР, причём уровень NGAL был статистически значимо ($p < 0,05$) выше у детей, родившихся на ранних сроках гестации и имевших наименьшую массу тела при рождении [52]. Диагностический потенциал липокалина для выявления ОПП был подтверждён в метаанализе, включавшем 13 исследований ($n = 1629$), AUC для NGAL в моче и сыворотке составила 0,94 и 0,90 соответственно [53]. Одним из факторов риска возникновения ОПП у НР является интранатальная асфиксия, которая в 30–70% случаев приводит к нарушениям функций почек [54]. В метаанализе, проведённом на основе 11 исследований ($n = 652$), была определена суммарная чувствительность NGAL, которая составила 82% для сыворотки крови и 90% для мочи, специфичность — 87 и 73% соответственно, при этом AUC составила 0,912 и 0,899 соответственно, что указывает на высокую прогностическую ценность данной модели [55].

Существует гипотеза о том, что NGAL является ранним биомаркером ишемического повреждения почек после оперативных вмешательств с использованием искусственного кровообращения [56]. J. Mishra и соавт. обследовали 20 детей, у которых развился ОПП после операции на открытом сердце. Концентрации NGAL в моче увеличивались через 2 ч после вмешательства. Однофакторный анализ показал значимую корреляцию между наличием ОПП и концентрациями NGAL в моче и сыворотке крови через 2 ч после операции. При многофакторном анализе содержание NGAL в моче через 2 ч после искусственного кровообращения было мощным независимым предиктором ОПП. Данная модель выявила высокую чувствительность и специфичность (99,8 и 100% соответственно) [57].

В ряде других работ было предложено использовать определение уровней липокалина в комбинации с цистатином С. Например, в исследовании S. Seitz и соавт. ($n = 139$) повышение уровней цистатина С сопровождалось высокой корреляцией со степенью тяжести ОПП (чувствительность 80% и специфичность 60%), а концентрации NGAL тесно коррелировали с длительностью искусственного кровообращения, временем пережатия аорты и содержанием лактата в крови. Кроме того, была обнаружена значимая корреляция между уровнем NGAL мочи и продолжительностью пребывания в стационаре и длительностью искусственной вентилиции лёгких. Установлено, что у пациентов после операции на сердце NGAL мочи указывает на степень повреждения нескольких систем органов, включая почки, а концентрация цистатина С является прогностическим маркером повреждения почек [58].

Данные С. Herbert и соавт. ($n = 17$) подтвердили, что уровень послеоперационного сывороточного цистатина С является более специфичным и чувствительным маркером ОПП у детей, перенёсших кардиохирургические операции [59]. При этом интерпретация изменений содержания NGAL у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении и сердечно-сосудистыми пороками пока является нерешённой проблемой: данные когортного исследования А. Sellmer и соавт. ($n = 32$) показали, что у детей с подтверждённым открытым артериальным протоком уровень липокалина не имеет значимой про-

гностической ценности в отношении развития почечного повреждения [60]. Некоторые авторы полагают, что высокий уровень NGAL в сыворотке крови при рождении может быть не только показателем состояния почек, но и ранним чувствительным маркером бронхолегочной дисплазии у недоношенных, что затрудняет его использование у детей с этой формой патологии [61].

В отдельную категорию следует выделить детей, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Клинически была выявлена независимая связь между перегрузкой жидкостью в начале ЗПТ и плохим исходом, при этом предполагается, что ранний диализ может улучшить выживаемость пациентов [62]. Одноцентровое проспективное исследование «Take Focus» [63] было посвящено изучению возможностей использования анализа NGAL для раннего выявления ОПП у детей ($n = 2100$) с целью прогнозирования его тяжести, что необходимо для оптимизации начала проведения инфузионной терапии и диализа.

Предполагается, что полученные данные приведут к появлению алгоритма ведения детей с ОПП, интегрирующего отдельные инструменты прогнозирования в один комплексный подход, в который будет входить определение вероятности возникновения перегрузки жидкостью $> 10\%$ и развития ОПП в педиатрической популяции. На практике это позволит прогнозировать ОПП и определить сроки вмешательства у критически больных детей разного возраста, включая недоношенных, в зависимости от их группы риска [63].

Таким образом, несмотря на то, что NGAL является достоверным маркером ОПП, его применение пока не нашло распространения у недоношенных детей ввиду ограниченного количества и противоречивости имеющихся данных о наличии или отсутствии корреляций липокалина с гестационным возрастом, постнатальным возрастом и полом [45, 50, 52, 64]. Кроме того, отсутствуют популяционные исследования с определением референсных значений цистатина С и липокалина у ННР в России при их несомненной актуальности. Для комплексной оценки функций почек у недоношенных детей может иметь значение совместное определение липокалина и цистатина С [65]. При этом оценка данных показателей может иметь диагностическую значимость в прогнозировании развития ХБП у детей, перенёсших в младенчестве ОПП, что является актуальной проблемой в связи с улучшением выживаемости недоношенных детей и необходимостью применения скрининговых методов для своевременного выявления хронизации процесса.

Литература/References

1. Chaturvedi S., Ng K.H., Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(2): 227–41. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3298-9>
2. Duzova A., Bakaloglu A., Kalyoncu M., Poyrazoglu Y., Delibas A., Ozkaya O., et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(8): 1453–61. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1541-y>
3. Piepsz A., Tondeur M., Ham H. Revisiting normal (51)Cr-ethylene-diaminetetraacetic acid clearance values in children. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006; 33(12): 1477–82. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0179-2>
4. Faa G., Gerosa C., Fanni D., Nemolato S., Locci A., Cabras T., et al. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010; 23(Suppl. 3): 129–33. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.510646>
5. Rodriguez M.M., Gómez A.H., Abitbol C.L., Chandar J.J., Duara S., Zilleruelo G.E. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004; 7(1): 17–25. <https://doi.org/10.1007/s10024-003-3029>
6. Iacobelli S., Guignard J.P. Maturation of glomerular filtration rate in neonates and infants: an overview. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(6): 1439–46. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04632-1>
7. Branagan A., Costigan C.S., Stack M., Slagle C., Molloy E.J. Management of acute kidney injury in extremely low birth weight infants. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 867715. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.867715>
8. Kuo J., Akison L.K., Chatfield M.D., Trnka P., Moritz K.M. Serum and urinary biomarkers to predict acute kidney injury in premature infants: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J. Nephrol.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01307-y>
9. Randers E., Krue S., Erlandsen E.J., Danielsen H., Hansen L.G. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin. Chem.* 1999; 45(10): 1856–8.
10. Barrett A.J., Davies M.E., Grubb A. The place of human γ -trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 120(2): 631–6. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)91302-0](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)91302-0)
11. Grubb A., Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1982; 79(9): 3024–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.9.3024>
12. Simonsen O., Grubb A., Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1985; 45(2): 97–101. <https://doi.org/10.3109/00365518509160980>
13. Hidayati E.L., Utami M.D., Rohsiswatmo R., Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(1): 181–6. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04668-3>
14. Grubb A. Cystatin C is indispensable for evaluation of kidney disease. *EJIFCC.* 2017; 28(4): 268–76.
15. Hidayati E.L., Utami M.D., Rohsiswatmo R., Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(1): 181–6. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04668-3>
16. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J., Fried L.F., Newman A.B., Stehman-Breen C., et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145(4): 237–46. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00003>
17. Kandasamy Y., Smith R., Wright I. M. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14(3): 318–22. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e318271f4a5>
18. Ziegelasch N., Vogel M., Müller E., Tremel N., Jurkutat A., Löf-fler M., et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34(3): 449–57. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4087-z>
19. Sethi S.K., Bunchman T., Chakraborty R., Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney. Res. Clin. Pract.* 2021; 40(1): 40–51. <https://doi.org/10.23876/j.krccp.20.074>
20. Uemura O., Ushijima K., Nagai T., Yamada T., Hayakawa H., Nabeta Y., et al. Reference serum cystatin C levels in Japanese children. *Clin. Exp. Nephrol.* 2010; 14(5): 453–6. <https://doi.org/10.1007/s10157-010-0314-z>
21. Harmoinen A., Ylinen E., Ala-Houhala M., Janas M., Kaila M., Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr. Nephrol.* 2000; 15(1-2): 105–8. <https://doi.org/10.1007/s004670000421>
22. Armangil D., Yurdakök M., Canpolat F.E., Korkmaz A., Yiğit S., Gül-sevin T. Determination of reference values for plasma cystatin C and comparison with creatinine in premature infants. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23(11): 2081–3. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0867-1>
23. Renganathan A., Warner B.B., Tarr P.I., Dharnidharka V.R. The progression of serum cystatin C concentrations within the first month of life after preterm birth—a worldwide systematic review. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(7): 1709–18. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04543-1>
24. Monzani A., Crespi I., Genoni G., Edefonti A., Montini G., Bello-mo G., et al. Kidney-Detrimental factors and estimated glomerular filtration rate in preterm newborns: the role of nutrition. *Nutrients.* 2020; 12(3): 651. <https://doi.org/10.3390/nu12030651>
25. Schwartz G.J., Schneider M.F., Maier P.S., Moxey-Mims M., Dharnidharka V.R., Bradley A., et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney. Int.* 2012; 82(4): 445–53. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.169>

26. Hasson D., Menon S., Gist K.M. Improving acute kidney injury diagnostic precision using biomarkers. *Pract. Lab. Med.* 2022; 30: e00272. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2022.e00272>
27. Abitbol C.L., Seehunvong W., Galarza M.G., Katsoufis C., Francoeur D., Defreitas M., et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J. Pediatr.* 2014; 164(5): 1026–31.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.044>
28. Bardallo Cruzado L., Pérez González E., Martínez Martos Z., Bermudo Guitarte C., Granero Asencio M., Luna Lagares S., et al. Serum cystatin C levels in preterm newborns in our setting: Correlation with serum creatinine and preterm pathologies. *Nefrologia.* 2015; 35(3): 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.05.004>
29. Treiber M., Pecovnik-Balon B., Gorenjak M. Cystatin C versus creatinine as a marker of glomerular filtration rate in the newborn. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2006; 118(Suppl. 2): 66–70. <https://doi.org/10.1007/s00508-006-0555-8>
30. Nakhjavan-Shahraki B., Yousefifard M., Ataei N., Baikpour M., Ataei F., Bazargani B., et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 120. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0539-0>
31. Hidayati E.L., Utami M.D., Rohsiswatno R., Tridjaja B. Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2021; 36(1): 181–6. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04668-3>
32. Villacrés S.M., Medar S.S., Aydin S.I. Acute kidney injury in children With acute respiratory failure. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2018; 57(11): 1340–8. <https://doi.org/10.1177/0009922818779222>
33. Elmas A.T., Tabel Y., Elmas O.N. Serum cystatin C predicts acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(3): 477–84. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2331-5>
34. El-Gammay T.M., Shinkar D.M., Mohamed N.R., Al-Halag A.R. Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2018; 78(5): 352–7. <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1472803>
35. Cho S.Y., Lee H.J., Suh J.T., Cho B.S., Suh J.S. Cystatin C/creatinine ratio in pediatric kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2011; 15(6): 976–7. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0535-9>
36. Korkut S., Memur Ş., Halis H., Baştuğ O., Korkmaz L., Özdemir A., et al. A study of the relationship between cystatin C and metabolic bone disease in preterm infants. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2018; 10(2): 119–24. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2088>
37. Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengeløv H., Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(14): 10425–32.
38. Xu S., Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000; 1482(1-2): 298–307. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(00\)00163-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(00)00163-1)
39. Wu Y., Wang H., Pei J., Jiang X., Tang J. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37(2): 275–87. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05251-0>
40. Mishra J., Mori K., Ma Q., Kelly C., Yang J., Mitsnefes M., et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15(12): 3073–82. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000145013.44578.45>
41. Mori K., Lee H.T., Rapoport D., Drexler I.R., Foster K., Yang J., et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(3): 610–21. <https://doi.org/10.1172/JCI23056>
42. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A., Li J.Y., Paragas N., Nicholas T., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15(4): 442–9. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>
43. Zappitelli M., Washburn K.K., Arikian A.A., Loftis L., Ma Q., Devarajan P., et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit. Care.* 2007; 11(4): R84. <https://doi.org/10.1186/cc6089>
44. McMahon K.R., Chui H., Rassekh S.R., Schultz K.R., Blydt-Hansen T.D., Mammen C., et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 to detect pediatric cisplatin-associated acute kidney injury. *Kidney360.* 2021; 3(1): 37–50. <https://doi.org/10.34067/KID.0004802021>
45. Yilmaz A., Sevketoğlu E., Gedikbasi A., Karyagar S., Kiyak A., Mulazimoglu M., et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(12): 2387–92. <https://doi.org/10.1007/s00467-009-1279-6>
46. Krzemień G., Pańczyk-Tomaszewska M., Kotuła I., Demkow U., Szmigielska A. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin for predicting acute pyelonephritis in infants with urinary tract infection. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2019; 44(1): 45–50. <https://doi.org/10.5114/cej.2019.84016>
47. Parravicini E., Nemerofsky S.L., Michelson K.A., Huynh T.K., Sise M.E., Bateman D.A., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a promising biomarker for late onset culture-positive sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 2010; 67(6): 636–40. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181da75c1>
48. Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J., Sise M.E., Canetta P.A., Barasch N., et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(11): 810–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00003>
49. Parravicini E., Lorenz J.M., Nemerofsky S.L., O'Rourke M., Barasch J., Bateman D. Reference range of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low-birth-weight infants: preliminary data. *Am. J. Perinatol.* 2009; 26(6): 437–40. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214242>
50. Huynh T.K., Bateman D.A., Parravicini E., Lorenz J.M., Nemerofsky S.L., Sise M.E., et al. Reference values of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 2009; 66(5): 528–32. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b33d3d>
51. Ronco C., Legrand M., Goldstein S.L., Hur M., Tran N., Howell E.C., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective. *Blood Purif.* 2014; 37(4): 271–85. <https://doi.org/10.1159/000360689>
52. Lavery A.P., Meinen-Derr J.K., Anderson E., Ma Q., Bennett M.R., Devarajan P., et al. Urinary NGAL in premature infants. *Pediatr. Res.* 2008; 64(4): 423–8. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318181b3b2>
53. Filho L.T., Grande A.J., Colonetti T., Della E.S.P., da Rosa M.I. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury diagnosis in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(10): 1979–88. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3704-6>
54. Capelli I., Vitali F., Zappulo F., Martini S., Donadei C., Cappuccilli M., et al. Biomarkers of kidney injury in very-low-birth-weight preterm infants: influence of maternal and neonatal factors. *In Vivo.* 2020; 34(3): 1333–9. <https://doi.org/10.21873/invivo.11910>
55. Suchojad A., Tarko A., Smertka M., Majcherczyk M., Brzozowska A., Wroblewska J., et al. Factors limiting usefulness of serum and urinary NGAL as a marker of acute kidney injury in preterm newborns. *Ren. Fail.* 2015; 37(3): 439–45. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.996109>
56. Yuan S.M. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr. Neonatol.* 2019; 60(1): 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.007>
57. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q., Kelly C., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365(9466): 1231–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X)
58. Seitz S., Rauh M., Gloeckler M., Cesnjevar R., Dittich S., Koch A.M. Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin: biomarkers for acute kidney injury after congenital heart surgery. *Swiss. Med. Wkly.* 2013; 143: w13744. <https://doi.org/10.4414/smww.2013.13744>
59. Herbert C. Patel M., Nugent A., Dimas V.V., Guleserian K.J., Quigley R., et al. Serum cystatin C as an early marker of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive acute kidney injury resulting from cardiopulmonary bypass in infants with congenital heart disease. *Congenit. Heart Dis.* 2015; 10(4): 180–8. <https://doi.org/10.1111/ehd.12253>
60. Sellmer A., Bech B.H., Bjerre J.V., Schmidt M.R., Hjortdal V.E., Esberg G., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the evaluation of patent ductus arteriosus and AKI in very preterm neonates: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2017; 17(1): 7. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0761-0>
61. Inoue H., Ohga S., Kusuda T., Kitajima J., Kinjo T., Ochiai M., et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Early Hum. Dev.* 2013; 89(6): 425–9. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.12.011>
62. Sutherland S.M., Zappitelli M., Alexander S.R., Chua A.N., Brophy P.D., Bunchman T.E., et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55(2): 316–25. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.048>
63. Roy J.P., Krallman K.A., Basu R.K., Chima R.S., Fei L., Wilder S., et al. Early sequential risk stratification assessment to optimize fluid dosing, CRRT initiation and discontinuation in critically ill children with acute kidney injury: taking focus 2 process article. *J. Clin. Trials.* 2020; 10(6): 435.
64. Elmas A.T., Tabel Y., Ipek S. Determination of reference values for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in premature infants. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014; 27(2): 187–91. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.806900>
65. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3(3): 844–61. <https://doi.org/10.2215/cjn.05191107>