

Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии

О.Л. Чугунова¹, С.Б. Амергулова², Л.А. Коваленко^{2,3}, Г.Н. Суходолова¹, О.И. Ярошевская¹, В.В. Длин⁴, П.В. Шумилов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им Н.Ф. Филатова ДЗМ», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Early diagnosis of acute kidney injury in children with poisoning of chemical etiology

O.L. Chugunova¹, S.B. Amergulova², L.A. Kovalenko^{2,3}, G.N. Sukhodolova¹, O.I. Yaroshevskaya¹, V.V. Dlin⁴, P.V. Shumilov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Filatov Children's City Hospital of Moscow Health Department, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования. Оптимизация диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии на основании использования ранних маркеров поражения почек.

Материалы и методы. Обследованы 120 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с отравлениями химической этиологии. Применяли общепринятые методы оценки функции почек, а также определяли концентрацию в моче ранних маркеров острого повреждения почек: липокалина-2, молекулы повреждения почек 1-го типа. Все дети госпитализированы в отделение токсикологии в 1-е сутки после воздействия отравляющего вещества. В качестве контрольной группы обследованы 20 практически здоровых детей в возрасте от 1 до 18 лет.

Результаты. На момент поступления острое повреждение почек установлено только у 1 (0,8%) больного вследствие выявления азотемии, но при этом у 35 (29,2%) детей обнаружено повышение одного или нескольких маркеров в моче. На 3-и сутки из 35 детей с повышением ранних маркеров острого повреждения почек в моче в 1-е сутки отравления у 32 отмечено увеличение уровня сывороточного креатинина, снижение кровотока по данным доплерографии сосудов почек, что позволило диагностировать острое повреждение почек 1-й и 2-й стадий. Среди детей, имевших при поступлении нормальный уровень ранних маркеров в моче, случаев развития острого повреждения почек не выявлено. Таким образом, из 120 пациентов, госпитализированных с отравлениями химической этиологии, острое повреждение почек зарегистрировано у 32 (26,7%).

Вывод. Выявление повышенной экскреции с мочой липокалина-2 и молекулы повреждения почек 1-го типа, определенных в 1-е сутки после отравления, может служить ранним предиктором острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии (чувствительность 78% и 87,5% соответственно, специфичность — 96,2% в обоих случаях).

Ключевые слова: дети, острое повреждение почек, NGAL, KIM-1, отравления химической этиологии.

Для цитирования: Чугунова О.Л., Амергулова С.Б., Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н., Ярошевская О.И., Длин В.В., Шумилов П.В. Ранняя диагностика острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(6): 50–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-50-60

Purpose. The study aims at optimizing the diagnosis of acute kidney injury in children with poisoning of chemical etiology based on the use of early markers of kidney damage.

Materials and Methods. The study enrolled 120 patients aged 1–18 years with poisoning of chemical etiology. Routine methods of kidney function estimation were supplemented by an investigation of urinary concentration of acute kidney injury early markers: lipocalin-2, kidney injury molecule-1. All children were hospitalized in a toxicology unit on the 1st day after exposure to toxic substance. Twenty practically healthy children aged 1–18 years were examined as control group.

Results. Only one patient (0.8%) had acute kidney injury determined as increased serum creatinine at the time of admission, but at the same time 35 children (29.2%) had increased levels of one or more urinary markers. By the 3rd day 32 of those 35 children with increased urinary markers developed acute kidney injury stages 1 or 2, determined as significant rise of serum creatinine and decrease of renal blood flow according to Doppler ultrasound. On the contrary, no patient with initially normal level of urinary markers developed acute kidney injury. Thus, 32/120 patients hospitalized with poisoning of chemical etiology, developed acute kidney injury (26.7%).

Conclusion. Increased urinary excretion of lipocalin-2 and kidney injury molecule-1 at the first day of acute chemical poisoning can be estimated as predictive marker of acute kidney injury development.

Key words: children, acute kidney injury, NGAL, KIM-1, chemical poisoning.

For citation: Chugunova O.L., Amergulova S.B., Kovalenko L.A., Sukhodolova G.N., Yaroshevskaya O.I., Dlin V.V., Shumilov P.V. Early diagnosis of acute kidney injury in children with poisoning of chemical etiology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(6): 50–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-50-60

Нефротоксичность в строгом смысле слова — это повреждение, нанесенное токсичными веществами непосредственно почечным клеткам. Концепция нефротоксичности известна более 80 лет, однако интерес к нефротоксинам наиболее резко возрос за последние два десятилетия. Основное внимание было сосредоточено на фармацевтических препаратах и ятрогенном воздействии, однако нефротоксины могут находиться и в природных веществах, особенно в средствах бытовой химии. Большинство из этих агентов, независимо от механизма действия, объединяет возможность развития острого повреждения почек. К сожалению, терапевтические возможности ограничены и в настоящее время не существует методов лечения, способных обратить вспять нефротоксическое острое повреждение почек, за исключением предотвращения нефротоксического воздействия, раннего выявления повреждения и смягчения тяжести заболевания [1].

В настоящее время в России ежегодно регистрируются 2–3 случая отравления на 1000 детей, а по числу летальных исходов химические отравления занимают 4-е место, превышая общее число умерших от детских инфекций [2, 3]. Около 3% всех случаев госпитализаций детей приходится на отравления различными химическими веществами и лекарственными препаратами [4]. Клиническая картина поражения

почек у пациентов с лекарственной токсичностью зависит от тяжести повреждения и может варьировать от легкой бессимптомной потери растворимых веществ с мочой до быстрой и угрожающей жизни утраты выделительной функции с развитием острого повреждения почек [5]. В популяции госпитализированных по поводу острого повреждения почек причиной его развития служат нефротоксические воздействия примерно в 16% случаев у детей и в 25% случаев у взрослых [6].

В более широком смысле нефротоксичность можно рассматривать как любое (прямое либо опосредованное) воздействие, которое отрицательно влияет на структуру или функцию почек. В этом контексте важно отметить, что все нефротоксичные агенты можно классифицировать по основным механизмам повреждения [1]:

1. *Развитие острого повреждения почек вследствие изменений системной и/или внутривисцеральной гемодинамики.* Снижение перфузии клубочка может произойти при передозировке гипотензивных препаратов или при изменении внутривисцеральной гемодинамики. Последнее может произойти при употреблении нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов кальцинеина. Особенно восприимчивы к этому типу повреждения пациенты с гиповолемией, вазодилатацией и/или системным снижением перфузии.

2. *Прямое токсическое воздействие на канальцы.* Высокая концентрация токсинов в ткани почек и как следствие высокий риск повреждения обусловлены как обильным кровоснабжением почек, так и реабсорбцией токсина из ультрафильтрата в канальцах. К лекарственным препаратам с прямой нефротоксичностью относятся аминогликозиды, амфотерицин, цисплатин, ифосфамид, ингибиторы кальцинеина, метотрексат, кокаин, рентгеноконтрастные агенты.

3. *Тубулоинтерстициальный нефрит.* Некоторые лекарственные препараты могут вызвать гиперчувствительность или аллергическую реакцию, которая проявляется как острый тубулоинтерстициальный нефрит, отличительными чертами которого служат обратимый отек и воспаление интерстиция, а также признаки тубулопатии. Острый тубулоинтерстициальный нефрит чаще всего возникает через 7–10 дней приема лекарственного препарата, при этом его риск не зависит напрямую от дозы и длительности приема препарата. Среди причин острого лекарственного тубулоинтерстициального нефрита на первом месте стоят антибиотики, ингибиторы протонной помпы и нестероидные противовоспалительные препараты, но теоретически любой лекарственный препарат может быть причиной развития острого тубулоинтерстициального нефрита [7].

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Чугунова Ольга Леонидовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–1547–0016
e-mail: ol_chugunova@nqil.ru

Суходолова Галина Николаевна — д.м.н., проф. кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7838–4612

Ярошевская Ольга Ильинична — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3463–2124

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–9567–6761

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Амергулова Светлана Борисовна — к.м.н., врач-нефролог отделения урологии Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, ORCID: 0000–0003–4105–0832

Коваленко Лилия Анатольевна — к.м.н., врач-токсиколог отделения токсикологии Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, доц. кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–6704–1830
123001 Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3050–7748

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

4. *Повреждение почек вследствие образования кристаллов.* Многие лекарственные препараты (или их метаболиты) плохо растворимы в воде и в случае их высокой концентрации в моче при определенных значениях pH способны образовывать кристаллы. Повреждающее действие кристаллов может реализоваться как блокада канальцев с развитием острого повреждения почек или как воздействие, инициирующее хроническое тубулоинтерстициальное воспаление с фиброзом. Кристаллы в моче способны образовывать такие препараты, как метотрексат, ацикловир, сульфаниламиды. Из нелекарственных отравлений можно назвать отравление этиленгликолем, когда его прямая нефротоксичность усиливается повышенным образованием кристаллов оксалата кальция в канальцах почек.

5. *Лекарственно-индуцированная тромботическая микроангиопатия.* Конечный общий механизм любой тромботической микроангиопатии заключается в образовании тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах (артериолах и капиллярах) с развитием ишемии и дисфункции ряда органов, в том числе почек. Среди разнообразных причин повреждения эндотелия сосудов особо выделяется воздействие таких лекарственных препаратов, как циклоспорин, хинин, такролимус, интерферон, клопидогрел и кокаин [8].

6. *Повреждение клубочков/подоцитопатия.* Некоторые агенты способны вызвать повреждение клубочков, в первую очередь подоцитов, с развитием протеинурии вплоть до нефротического синдрома. В частности, литий способен вызывать не только нефрогенный несахарный диабет, но и значительную протеинурию, которая, как считается, связана с повреждением эпителиальных клеток почек [9, 10]. Подобное воздействие оказывают ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin — мишень для рапамицина у млекопитающих), в частности сиролимус [11]. Нестероидные противовоспалительные препараты обычно вызывают интерстициальный нефрит, однако при их применении также описаны подоцитопатия и нефротический синдром.

7. *Осмотический нефроз.* В определенных ситуациях повреждение может произойти в случае, если пациентам вводят гиперонкотические растворы. Механизмы воздействия включают прямое повреж-

ждение канальцев и/или изменение фильтрационного давления. Чаще всего поражение подобного типа вызывается манитолом [1].

Важно отметить, что одно и то же вещество может вызвать разные нефротоксические эффекты. В частности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов способствует развитию как острого повреждения почек вследствие нарушения внутрипочечной гемодинамики, так и острого тубулоинтерстициального нефрита, сосочкового некроза, хронической анальгетической нефропатии [12].

Концепция острого повреждения почек как более широкого понятия, по сравнению с острой почечной недостаточностью, связана с тем, что даже умеренно выраженная дисфункция почек способна усугубить тяжесть состояния больного и ухудшить прогноз заболевания [1]. В последние два десятилетия принято подразделять дисфункцию почек на стадии, основываясь на степени повышения креатинина в сыворотке крови и снижения диуреза. Наиболее современной классификацией острого повреждения почек является классификация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 г., включая ее педиатрическую и неонатальную модификации (табл. 1) [13].

Опасность острого повреждения почек обусловлена как риском развития угрожающих жизни состояний на его высоте, так и возможными последствиями в отдаленные сроки. S. Menon и соавт. [14] (2014) обследовали 100 детей, у которых развилось нефротоксическое острое повреждение почек, и обнаружили, что при катамнестическом исследовании спустя 6 мес у этих детей с высокой частотой встречались протеинурия (68,5%), артериальная гипертензия (37,6%) и скорость клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м² (23,4%). По сравнению с контрольной группой детей без острого повреждения почек у детей, перенесших нефротоксическое острое повреждение почек, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации была достоверно ниже, протеинурия более выражена, а частота развития артериальной гипертензии выше [14].

Общепринятыми критериями диагностики острого повреждения почек служат повышение уровня креатинина в сыворотке и степень снижения

Таблица 1. Стадии острого повреждения почек по KDIGO [13]

Table 1. Stages of acute kidney injury according to KDIGO [13]

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Диурез
1-я	Повышен в 1,5–1,9 раза по сравнению с исходным либо >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/ч за 6–12 ч
2-я	Повышен в 2,0–2,9 раза по сравнению с исходным	<0,5 мл/кг/ч за период более 12 ч
3-я	Повышен в 3 раза от исходного. Повышение >4 мг/дл (>353,6 мкмоль/л). Начало заместительной почечной терапии. Для больных младше 18 лет — скорость клубочковой фильтрации <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,3 мл/кг/ч за период более 24 ч или анурия длительнее 12 ч

диуреза. Однако при ориентации исключительно на эти показатели ранняя диагностика острого повреждения почек не всегда возможна, поскольку уровень креатинина в сыворотке в первые 2 сут после воздействия повреждающего фактора на почки может оставаться в пределах референсных значений. Исследование перспективных новых маркеров в моче и сыворотке крови поможет установить острое повреждение почек в первые 24 ч от его развития еще до повышения сывороточного креатинина [15]. Перспективными в настоящее время представляются следующие маркеры.

Липокалин-2 (NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin — нейтрофильный липокалин, ассоциированный с желатиназой) — белок с небольшой молекулярной массой 25 кДа, состоящий из 178 аминокислот и принадлежащий к семейству липокалинов. Его экспрессия повышается при остром повреждении почек [16]. Данный маркер образуется во всех клетках организма, а его синтез усиливается при попадании клеток в «стрессовые» условия. Из плазмы крови NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, а затем в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза и расщепляется. В связи с этим экскреция с мочой плазменного NGAL возможна только при повреждении проксимальных канальцев почки, ведущему к снижению реабсорбции липокалина и, что важнее к увеличению синтеза NGAL в клетках самих канальцев. Ген *NGAL* в клетках почек — один из наиболее активируемых вскоре после острой травмы, ишемического или токсического повреждения органа. Уровень NGAL в моче и сыворотке крови больных с острым повреждением почек коррелирует с уровнем креатинина в крови и данными гистологического исследования почечных структур у больных с острым повреждением почек [17–19]. У некоторых пациентов при нормальном уровне креатинина в плазме крови увеличение концентрации NGAL может указывать на субклиническое острое повреждение почек и быть индикатором высокого риска неблагоприятного исхода.

Молекула повреждения почек 1-го типа (KIM-1 — Kidney Injury Molecule-1) с молекулярной массой 90 кДа — форма внешнего иммуноглобулинового домена трансмембранного гликопротеина 1-го типа, локализованного преимущественно в люминальных мембранах клеток проксимального канальца. Молекулы KIM-1 не обнаруживаются в нормальных тканях почки, но экспрессируются на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения. При этом увеличение концентрации KIM-1 в сыворотке крови опережает рост уровня мочевины и креатинина [20]. В клетках проксимальных канальцев молекула повреждения почек служит рецептором, участвующим в окислении липопротеидов и включа-

ющим в процессы обезвреживания веществ, обладающих токсическими и иммуномодулирующими свойствами [21].

Острое повреждение почек любого генеза (ишемического, токсического и др.) вызывает в клетках проксимальных канальцев быструю экспрессию гена *KIM-1*, избыточное накопление белка с последующим отщеплением его внешнего домена, который секретируется в каналец и специфически отражает тяжесть тубулоинтерстициального поражения ткани почек [22]. Концентрация KIM-1 в моче начинает увеличиваться спустя 6 ч после развития острого повреждения почек и быстро нарастает в течение суток [23, 24].

На современном этапе актуально обнаружение новых биомаркеров, которые позволяют выявлять нефротоксичность на ранних стадиях и прогнозировать ее долгосрочные последствия [25]. Актуальна также задача по оценке диагностической значимости отдельных маркеров при остром повреждении почек различной природы.

Цель исследования: оптимизация диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии тяжелой и среднетяжелой степени на основании использования ранних маркеров поражения почек.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения токсикологии Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова. Основную группу составили 120 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных в течение года в отделение токсикологии с отравлениями различными химическими веществами тяжелой и среднетяжелой степени. Группа контроля включала 20 детей в возрасте 1–18 лет, проходивших обследование в стационаре дневного пребывания Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова в связи с неврологической патологией (синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства вегетативной нервной системы и др.) и не имевших ранее диагностированной патологии органов мочевой системы. Во всех случаях получено информированное согласие родителей/опекунов ребенка на дополнительное обследование, направленное на диагностику острого повреждения почек.

Критериями включения пациентов во все подгруппы основной группы исследования служили следующие: 1) возраст от 1 года до 18 лет; 2) тяжелое и среднетяжелое состояния при поступлении, обусловленные отравлением химическим веществом (в том числе лекарственными препаратами) при поступлении; 3) отсутствие хронического заболевания органов мочевой системы (включая врожденные аномалии развития мочевыводящей системы, хроническую болезнь почек и хроническую почеч-

Таблица 2. Уровни маркеров острого повреждения почек в моче у детей контрольной группы (n=20)
Table 2. Levels of acute kidney injury markers in urine of children in control group (n=20)

Маркер	Медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	95% доверительный интервал
KIM-1, пг/мл	88,0	[52,5; 134,0]	160,4
NGAL, нг/мл	1,05	[0,81; 7,69]	2,78

Таблица 3. Распространенность повышения ранних маркеров острого повреждения почек в моче и частота развития острого повреждения почек у детей с химическими отравлениями различной этиологии в зависимости от вида отравляющего вещества
Table 3. Rate of increased early acute kidney injury markers in urine and rate of acute kidney injury in children with chemical poisoning of various etiologies in relation to the type of toxic substance

Вид отравления	N	Пациенты с повышением маркеров ОПП в первый день воздействия n (%)	Больные, развившие ОПП в период наблюдения n (%)		
			всего	ОПП 1-й стадии	ОПП 2-й стадии
Уксусная эссенция	18	5 (27,7)	5 (27,7)	5 (27,7)	0
НПВП	27	15 (55,5)	15 (55,5)	9 (33)	6 (22)
Нейролептики	30	9 (30)	9 (30)	6 (20)	3 (10)
Детергенты	9	3 (33)	3 (33)	2 (22)	1 (11)
Продукты горения	3	3 (100)	0	0	0
Гипотензивные средства	12	0	0	0	0
Феназепам	9	0	0	0	0
Алкоголь	6	0	0	0	0
Деконгестанты	6	0	0	0	0
Всего	120	35 (29,2)	32 (26,7)	22 (18)	10 (8)

Примечание. ОПП — острое повреждение почек; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 4. Частота повышения уровня ранних маркеров острого повреждения почек в моче у детей с развившимся острым повреждением почек в зависимости от этиологии химического отравления и тяжести острого повреждения почек
Table 4. Rate of increased levels of acute kidney injury early markers in urine of children further developed acute kidney injury, in relation to etiology of chemical poisoning and severity of acute kidney injury

Вид отравления	N	Частота повышения маркеров ОПП в первый день воздействия, n (%)		ОПП 1-й стадии (n=22), n (%)		ОПП 2-й стадии (n=10), n (%)	
		NGAL	KIM-1	NGAL	KIM-1	NGAL	KIM-1
Уксусная эссенция	5	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	0	0
НПВП	15	15 (100)	13 (87)	9 (60)	7 (47)	6 (40)	6 (40)
Нейролептики	9	8 (89)	4 (44,5)	5 (55,5)	2 (22)	3 (33)	2 (22)
Детергенты	3	0	3 (100)	0	2 (67)	0	1 (33)
Всего	32	28 (87)	25 (78)	19/22 (86)	16/22 (73)	9/10 (90)	9/10 (90)

Примечание. ОПП — острое повреждение почек; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

ную недостаточность; 4) длительность пребывания в стационаре не менее 3 дней; 5) согласие родителей пациентов на дополнительное обследование по диагностике острого повреждения почек.

Критериями исключения из исследования были: 1) возраст пациента младше 1 года; 2) ранее диагностированное хроническое заболевание органов мочевой системы; 3) пребывание в стационаре менее 3 дней (для пациентов основной группы); 4) отказ

родителей пациентов от дополнительного обследования по диагностике острого повреждения почек.

У пациентов всех групп применяли стандартный комплекс лабораторного обследования, который включал клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, электролитного состава (калия, натрия, хлора), кальция,

Таблица 5. Уровень ранних маркеров острого повреждения почек в моче у детей с разной этиологией химического отравления в зависимости от развития острого повреждения почек

Table 5. Level of early acute kidney injury markers in urine of children with chemical poisoning of different etiology, in relation to further development of acute kidney injury

Вид отравления	Дети с развившимся и не развившимся ОПП	N	Уровень NGAL в моче в 1-й день воздействия, нг/мл		Уровень KIM-1 в моче в 1-й день воздействия, пг/мл	
			медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]
Уксусная эссенция	ОПП +	5	9,24	[5,91; 10,10]	410,0	[405,0; 711,0]
	ОПП –	13	0,96	[0,85; 1,54]	43,0	[41,0; 110,0]
	<i>p</i>		0,0000		0,0009	
НПВП	ОПП +	15	33,82	[18,75; 84,96]	611,0	[183,0; 1164,0]
	ОПП –	12	7,30	[1,04; 9,48]	64,0	[41,0; 145,0]
	<i>p</i>		0,0000		0,0311	
Нейролептики	ОПП +	9	30,50	[26,86; 40,76]	118,0	[54,0; 153,0]
	ОПП –	21	0,85	[0,79; 9,42]	66,0	[47,0; 108,0]
	<i>p</i>		0,0054		0,0069	
Детергенты	ОПП +	3	0,84	[0,83; 0,85]	987,0	[981,0; 989,0]
	ОПП –	6	1,94	[0,75; 2,15]	54,5	[47,0; 56,0]
	<i>p</i>		0,0047		0,0000	
Всего	ОПП +	32	30,60	[10,10; 39,79]	253,0	[119,0; 984,0]
	ОПП –	52	1,05	[0,84; 1,94]	56,5,0	[45,0; 111,0]
	<i>p</i>		0,0031		0,0021	

Примечание. ОПП — острое повреждение почек; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 6. Уровень ранних маркеров острого повреждения почек в моче у детей с разной этиологией химического отравления в зависимости от стадии острого повреждения почек

Table 6. The level of early acute kidney injury markers in the urine of children with chemical poisoning of different etiology in relation to acute kidney injury severity

Вид отравления	Стадия острого повреждения почек	N	Уровень NGAL в 1-й день воздействия, нг/мл		Уровень KIM-1 в 1-й день воздействия, пг/мл	
			медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	медиана	[25-й перцентиль; 75-й перцентиль]
НПВП	1-я	9	33,67	[18,75; 59,45]	256,0	[182,0; 715,0]
	2-я	6	54,4	[18,72; 84,98]	1067,0	[251,0; 1164,0]
	<i>p</i>		0,093		0,017	
Нейролептики	1-я	6	30,55	[26,88; 40,76]	118,5	[42,0; 153,0]
	2-я	3	30,50	[26,88; 39,72]	118,0	[54,0; 158,0]
	<i>p</i>		0,968		0,892	
Детергенты	1-я	2	0,84	[0,83; 0,85]	985,0	[981,0; 989,0]
	2-я	1	0,84	[0,84; 0,84]	987,0	[987,0; 987,0]
	<i>p</i>		1,000		0,821	
Всего	1-я	17	30,50	[9,25; 33,82]	219,5	[117,0; 713,0]
	2-я	10	33,85	[30,50; 84,95]	619,0	[153,0; 1070,0]
	<i>p</i>		0,114		0,343	

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

фосфора, железа; кислотно-основное состояние крови.

Всем обследованным детям в отделении токсикологии проводили специальные исследования.

При поступлении в отделение выполняли химико-токсикологическое исследование разовой порции мочи методом тонкослойной хроматографии для выявления в организме веществ и их метаболитов, определяющих характер отравления (для определения метаболитов спиртов применялся метод газовой хроматографии). Анализ проводился в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» в химико-токсикологической лаборатории.

Расчет скорости клубочковой фильтрации по «прикроватной» формуле Шварца (Revised Bed-side Schwartz Formula, forages 1–17; 2009 г) $СКФ = k \cdot \text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \cdot 88,4$, где $k=0,413$. Формула представлена National Kidney Foundation (с 2017 г. биохимическая лаборатория больницы им. Н.Ф. Филатова определяет креатинин методом IDMS, код стандартизации 967).

Ультразвуковое исследование почек с доплерографией сосудов почек (аппарат ESAOTE MyLab TMSIX, Италия). Осмотр проводили со стороны передней брюшной стенки и со стороны спины в положении больного лежа на спине и на животе соответственно. Оценивали линейные размеры почек, толщину паренхимы, размеры чашечно-лоханочной системы, а также проводили цветное доплеровское картирование и импульсно-волновую доплерометрию. Исследование выполняли в течение первых 3 дней пребывания пациента в отделении токсикологии.

У всех больных при поступлении в отделение токсикологии, а также у детей из группы контроля брали образцы мочи из разовой порции в стандартный контейнер для мочи в объеме около 10 мл для исследования уровня ранних маркеров повреждения почек — молекулы повреждения почек 1-го типа (KIM-1) и липокалина-2 (NGAL) в моче. Исследования по определению ранних маркеров острого повреждения почек в моче выполняли в лаборатории Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Статическая обработка данных. Для решения поставленных в исследовании задач использовали принятые в доказательной медицине методы анализа данных. Применяли операционную систему Windows 10. Использовали современные пакеты статистического анализа: Statgraphics Plus, Statistica for Windows версии 8. Для оформления результатов исследований применяли пакеты из системы Microsoft Office. Полученные в процессе исследования данные были упорядочены и систематизированы в относительно однородные группы по определенным признакам. Учитывали следующие статистические характеристики: медиана (*Me*), значение показателя

на уровне 25-го и 75-го перцентилей. В зависимости от получаемой формы распределения совокупностей применяли параметрические и непараметрические виды статистических критериев. Сравнение между основной и контрольной группами проводили с использованием параметрического аналога коэффициента Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в литературе отсутствуют общепринятые данные о нормативах содержания ранних маркеров острого повреждения почек в моче, в связи с этим для оценки их содержания в моче у детей с отравлениями химической этиологии (основная группа) проводилось сравнение с содержанием этих маркеров в моче у условно здоровых детей из группы контроля (табл. 2). При этом 95% доверительный интервал был принят за верхнюю границу нормы маркеров острого повреждения почек.

С учетом многообразия механизмов нефротоксичности дети основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от вещества, вызвавшего отравление, и анализ проводился отдельно по каждой подгруппе. Число пациентов в каждой подгруппе, у которых отмечалось повышение одного или нескольких маркеров острого повреждения почек в моче в 1-й день после воздействия, и число больных, у которых острое повреждение почек развилось в период наблюдения, представлены в табл. 3.

Таким образом, из 120 обследованных пациентов с различными отравлениями у 32 (26,7%) в дальнейшем было диагностировано острое повреждение почек. На момент первого определения маркеров острого повреждения почек признак собственно повреждения почек в виде статистически значимого повышения уровня креатинина в сыворотке крови определялся только у 1 больного с отравлением детергентами (0,8% от общего числа детей основной группы), однако к 3-му дню острое повреждение почек (по данным определения уровня креатинина в сыворотке крови) развилось у 32 детей из 35, имевших на момент поступления повышенный уровень маркеров острого повреждения почек в моче. У 3 пациентов с повышением уровня ранних маркеров острого повреждения почек в 1-й день госпитализации в дальнейшем таковое не развилось, у всех этих детей отмечалось отравление продуктами горения. При этом у пациентов, имевших нормальный уровень ранних маркеров в 1-е сутки поступления, случаев острого повреждения почек при наблюдении в динамике не зарегистрировано. Следовательно, статистическое доказательство связи между изменением уровня маркера и вероятностью последующего развития острого повреждения почек позволило бы считать исследуемые маркеры прогностическими для данного вида патологии.

Уровень KIM-1 и NGAL в моче у детей основной группы без острого повреждения почек не превышал верхнего их значения в контрольной группе. В случае развития острого повреждения почек уровень KIM-1 повышался в 3,2 раза, а уровень NGAL — в 29 раз по сравнению с таковыми у детей основной группы без острого повреждения почек (рис. 1). При этом в случае формирования острого повреждения почек 2-й стадии, по сравнению с 1-й стадией, уровень KIM-1 был выше в 1,6 раза, а содержание NGAL статистически значимо не различалось (рис. 2).

Установлено, что у детей с отравлением продуктами горения и нестероидными противовоспалительными препаратами была значительно выше *Me* уровня KIM-1 (рис. 3, а). В отличие от этого выраженное (более чем в 18 раз) увеличение *Me* уровня NGAL определялось только у детей с отравлением нестероидными противовоспалительными препаратами (рис. 3, б). Однако, как мы отмечали ранее, у всех пациентов с отравлением продуктами горения (3 ребенка), несмотря на высокий уровень в моче KIM-1 в 1-е сутки, в дальнейшем острое повреждение почек не развилось.

В 1-е сутки отравления уровень KIM-1 в моче у детей с развившимся острым повреждением почек в 100% случаев повышался при воздействии уксусной эссенцией и детергентами, в 87% — при отравлении нестероидными противовоспалительными препаратами. Высокий уровень NGAL в моче в 1-е сутки определялся у всех детей с отравлениями нестероидными противовоспалительными препаратами и уксусной эссенцией (в дальнейшем у них развилось острое повреждение почек) и в 89% — при отравлении нейролептиками (табл. 4).

Различия уровней NGAL и KIM-1 у детей с развившимся острым повреждением почек и без такового статистически значимы при отравлении нестероидными противовоспалительными препаратами, уксусной эссенцией и нейролептиками (табл. 5). В то же время при отравлении детергентами получены достоверные различия только для KIM-1.

При анализе уровня NGAL и KIM-1 в моче у детей с отравлениями и развившимся острым повреждением почек статистически значимых различий между показателями при 1-й стадии и 2-й стадии острого повреждения почек не выявлено, независимо от вида отравления (табл. 6).

Результаты исследования свидетельствуют, что как NGAL, так и KIM-1 в моче оказались значимыми маркерами ранней диагностики острого повреждения почек: чувствительность 78 и 87,5% соответственно, специфичность — 96,2% в обоих случаях.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что KIM-1 и NGAL служат информативными ранними маркерами острого повреждения почек у детей с отравлениями химической этиологии.

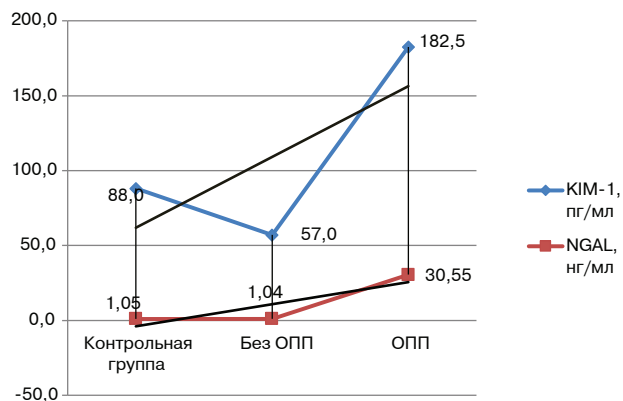


Рис. 1. Уровни (*Me*) маркеров острого повреждения почек (ОПП) в моче у детей контрольной и основной групп.

Fig. 1. Levels (*Me*) of acute kidney injury markers in urine in children of control and studied groups.

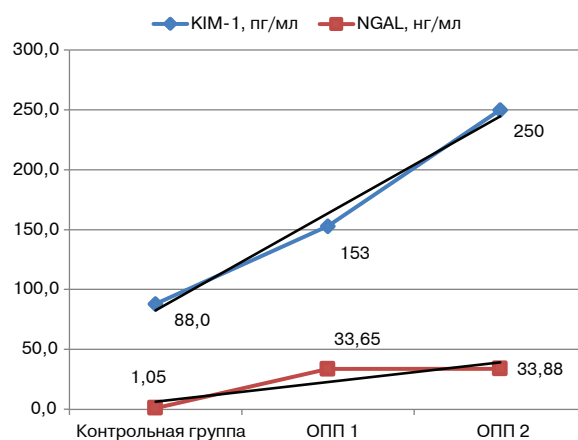


Рис. 2. Уровни (*Me*) маркеров острого повреждения почек (ОПП) в моче в зависимости от стадии повреждения у детей основной и контрольной групп.

ОПП 1 — 1-я стадия, ОПП 2 — 2-я стадия.

Fig. 2. Levels (*Me*) of acute kidney injury (AKI) markers in urine, in relation to the stage of damage in children of studied and control groups.

Выявлено, что в зависимости от типа химического вещества, воздействовавшего на почки, значимость маркеров для ранней диагностики острого повреждения почек отличалась, за исключением случаев с отравлением уксусной кислотой: NGAL был наиболее чувствительным маркером при отравлении нейролептиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, а KIM-1 — при отравлении детергентами.

Выводы

1. У детей в возрасте от 1 года до 18 лет при пероральном отравлении химическими веществами частота острого повреждения почек составила 26,7% (у 32 из 120 детей). Наиболее высокий риск острого повреждения почек отмечался при отравлениях нестероидными противовоспалительными препаратами (55,5%), нейролептиками (30%), уксусной эссенцией (27,7%) и детергентами (33,3%).

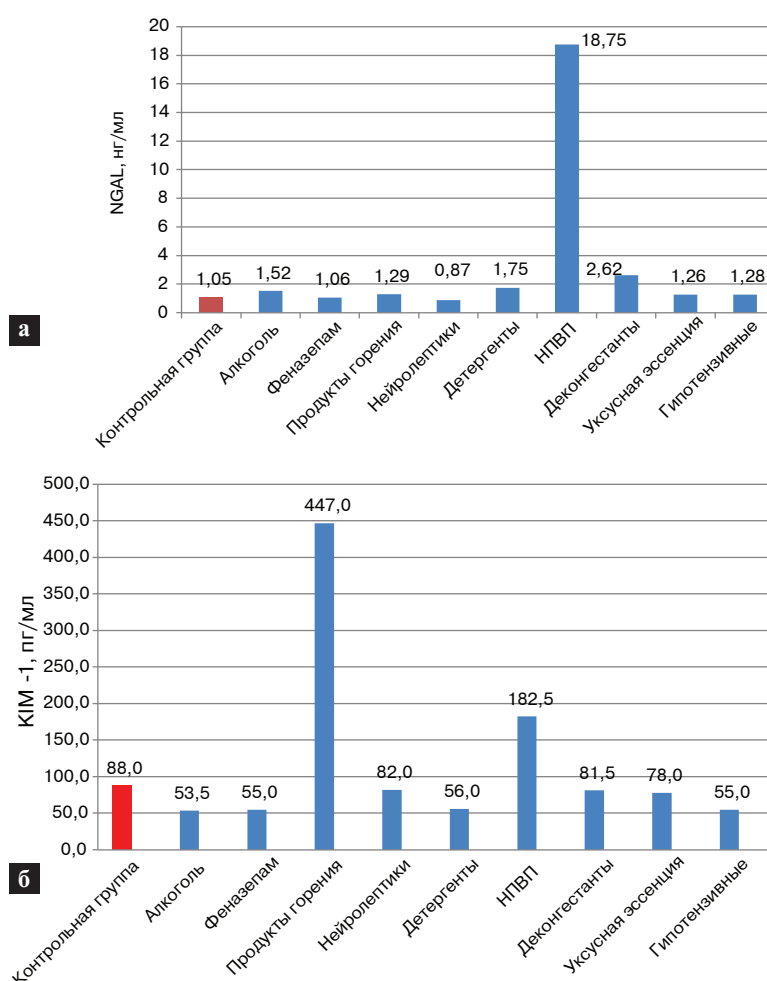


Рис. 3. Уровни (*Me*) KIM-1 (а) и NGAL (б) в моче у детей контрольной группы и исследуемых подгрупп.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Fig. 3. The levels (*Me*) of KIM-1 (a) and NGAL (б) in urine in children of the control group and the studied subgroups.

2. В 1-е сутки после токсического воздействия традиционные маркеры нарушений функции почек (повышение концентрации сывороточного креатинина и мочевины) позволили выявить острое повреждение почек только в 1 (0,8%) случае, тогда как на 3-и сутки развернутая картина острого повреждения почек с азотемией и изменением кровотока по данным доплерографии сосудов почек выявлялась у 26,7% детей. При этом у всех этих детей на 1-е сутки выявлялась повышенная экскреция исследуемых ранних маркеров острого повреждения почек с мочой.

3. Концентрации NGAL и KIM-1 в моче — наиболее информативные ранние маркеры острого повреждения почек. При повышении уровня одного или обоих биомаркеров в моче в 1-е сутки отравления в 91,4% случаев выявлена азотемия на 3-и сутки.

4. NGAL был наиболее значим для ранней диагностики острого повреждения почек при отравлении нейролептиками, уксусной эссенцией и нестероидными противовоспалительными препаратами. KIM-1 чувствителен для ранней диагностики острого повреждения почек у детей с отравлениями уксусной эссенцией и особенно детергентами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Uber A.M., Sutherland S.M. Nephrotoxins and nephrotoxic acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1825–1833. DOI: 10.1007/s00467–019–04397–2
2. Медицинская токсикология. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 923. [Medical toxicology. National leadership. Ed. E.A. Luzhnikov. Moskva: GEOTAR-Media, 2012; 923. (in Russ.)]
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2007; 247. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu. Mortality of the child population of Russia. 2-nd ed., reprint. and additional. M.: Litterra, 2007; 247. (in Russ.)]
4. Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. *Нефрология* 2012; 16(1): 66–73. [Chemodanova M.A., Savenkova N.D. Characteristics of kidneys injuries due to acute poisoning in children population. *Nefrologiya* 2012; 16(1): 66–73. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561–6274–2012–16–1–66–73

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба¹⁻⁴
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента¹⁻³
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией¹⁻³
- Улучшает качество жизни пациентов^{1,3}



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-Н*(000140)(PF-RU). **Международное непатентованное наименование:** экулизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Действующее вещество:** экулизумаб, гуманизированное антитело, полученное с использованием клеточной линии CHO F5A 7 по технологии рекомбинантной ДНК. **Механизм действия:** экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов пароксизмальной ночной гемоглобинурией, а также избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, рефрактерной генерализованной миастенией гравис и оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами, где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. **Показания к применению.** Для лечения взрослых пациентов и детей с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ); эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). Для лечения взрослых пациентов с рефрактерной генерализованной миастенией гравис с антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChR), оптиконевромиелит-ассоциированными расстройствами с наличием антител к аквапорину-4 (AQP4) и рецидивирующим течением заболевания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к экулизумабу или к любому из вспомогательных веществ. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. **Способ применения и дозы.** Препарат Элизария® необходимо вводить посредством внутривенной инфузии длительностью 25-45 минут у взрослых пациентов, и длительностью от 1 до 4 часов у детей. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® внутривенно капельно каждые 14 ± 2 дня. Атипичный гемолитико-уремический синдром: режим дозирования для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующей фазой поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение первых 4 недель. Фаза поддерживающей терапии: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дня. **Дети.** Для педиатрических пациентов с ПНГ и аГУС весом менее 40 кг доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Особые указания.** Учитывая механизм действия препарата Элизария®, он должен с осторожностью назначаться пациентам с активными системными инфекциями и нарушениями функции печени (в связи с отсутствием клинического опыта). **Нежелательные реакции.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®⁴.

1. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. Blood. 2019; 134 (Suppl. 1): 3748. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. Журнал Блад. 2019; 134 (прил. 1): 3748). 2. Птушкин В. В., Кулагин А. Д., Лукина Е. А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 77-84. 3. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E. et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. Annals of Hematology. 2021; 100 (11): 2689-2698. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. Рандомизированное многоцентровое клиническое исследование III фазы первого биоаналога экулизумаба. Анналы гематологии. 2021; 100 (11): 2689-2698). 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, http://grls.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx, <https://www.generium.ru/products/elizariya>.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

Реклама

4CQwVszH9pWupRf3whU

 **Generium**
Pharmaceuticals

5. Hall A.M., Trepiccione F., Unwin R.J. Drug toxicity in the proximal tubule: new models, methods and mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 973–982 DOI: 10.1007/s00467-021-05121-9
6. Perazella M.A. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1897–1908. DOI: 10.2215/CJN.00150118
7. Eddy A.A. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 547–554. DOI: 10.1007/s00467-019-04207-9
8. Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 555–565. DOI: 10.1097/01.ccx.0000184300.68383.95
9. Gupta N., Gibson M., Wallace E.C. Lithium-induced chronic kidney disease in a pediatric patient. *Case Rep Pediatr* 2019; 5406482. DOI: 10.1155/2019/5406482
10. Markowitz G.S., Radhakrishnan J., Kambham N., Valeri A.M., Hines W.H., D'Agati V.D. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439–1448. DOI: 10.1681/ASN.V1181439
11. Pape L., Ahlenstiel T. mTOR inhibitor in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1119–1129. DOI: 10.1007/s00467-013-2505-9
12. Чеботарева Н.В., Лысенко Л.В. Поражение почек, ассоциированное с нестероидными противовоспалительными препаратами. *Нефрология и диализ* 2022; 24(3): 431–444. [Chebotareva N.V., Lysenko L.V. Kidney injury associated with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Nefrologiya i dializ* 2022; 24(3): 431–444. (in Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2022-3-431-440
13. Khawaja A. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(4): c179–184. DOI: 10.1159/000339789
14. Menon S., Kirkendall E.S., Nguyen H., Goldstein S.L. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr* 2014; 165(3): 522–527. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.04.058
15. Joyce E.L., Kane-Gill S.L., Fuhrman D.Y., Kellum J.A. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol* 2017; 32 (1): 59–69. DOI: 10.1007/s00467-016-3446-x
16. Coca S.G., Yalavarth R., Concato J., Parikh C.R. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73 (10): 1008–1016. DOI: 10.1038/sj.ki.5002729
17. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 89–94. DOI: 10.1080/00365510802150158
18. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Bio-mark Med* 2010; 4(2): 265–280. DOI: 10.2217/bmm.10.12
19. Foster C.S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(3): 377–381. DOI: 10.1007/s00467-016-3540-0
20. Ichimura T., Asselton E.J., Humphreys B.D., Gunaratnam L., Duffield J.S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1657–1668. DOI: 10.1172/JCI34487
21. Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014; 125: 293–299
22. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с ХБП. *Нефрология* 2017; 21(2): 24–32. [Kuz'min O.B., Zhezha V.V., Belyanin V.V., Buchneva N.V., Landar' L.N., Serdyuk S.V. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients. *Nefrologiya* 2017; 21(2): 24–32. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
23. Lim A.I., Tanq S.C., Lai K.N., Leung J.C. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of the epithelial cells. *J Cell Physiol* 2013; 228(5): 917–924. DOI: 10.1002/jcp.24267
24. Zhang Z. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERKMAPK signaling pathway. *Mol Cell Biopharm* 2016; 416 1–2: 109–116. DOI: 10.1007/s11010-016-2700-7
25. Hall A.M., Trepiccione F., Unwin R.J. Drug toxicity in the proximal tubule: new models, method sand mechanisms. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 973–982. DOI: 10.1007/s00467-021-05121-9

Поступила: 02.10.23

Received on: 2023.10.02

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.