

Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади, И.В. Каплиева,
Л.К. Трепитаки, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова

ГФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Сергей Николаевич Димитриади dimitriadi@yandex.ru

В статье представлены результаты изучения уровней маркеров острого повреждения почек (ОПП) в моче 46 больных раком почки (РП), забранной при помощи раздельной катетеризации мочеточников до этапа лапароскопической резекции почки, выполненной по элективным показаниям в условиях тепловой ишемии, и через сутки после оперативного лечения. Исследование уровней цистатина С, NGAL, L-FABP и интерлейкина 18 проводили методом иммуноферментного анализа.

Установлено, что по исходному уровню цистатина С и L-FABP в моче возможно прогнозировать у больных РП риск развития ОПП в раннем послеоперационном периоде, возникающего вследствие тепловой ишемии (продолжительностью 15–20 мин) при резекции почки.

Предложен подход к выбору тактики хирургического лечения больных РП, основанный на включении в схему предоперационного обследования оценки исходного уровня цистатина С и L-FABP в моче.

Также предложена схема обследования больных РП на предмет риска развития осложнений и степени ОПП в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: цистатин С, интерлейкин 18, NGAL, L-FABP, иммуноферментный анализ, рак почки, тепловая ишемия почки, лапароскопическая резекция почки, реносцинтиграфия, экскреторная урография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, шкала R.E.N.A.L.

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39

Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi, I.V. Kaplieva, L.K. Trepitaki, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova

Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of Russia; 63, Fourteenth Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

The paper gives the results of studying the urinary levels of markers of acute kidney injury (AKI) in 46 patients with renal cancer during separate ureteral catheterization before the surgery and 24 hours after laparoscopic partial nephrectomy performed due to elective indications under warm ischemia. The levels of cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), and interleukin-18 were examined by enzyme immunoassay.

It has been established that the risk of early postoperative AKI may be predicted from the baseline urinary levels of cystatin C and LFABP in patients with renal cancer resulting from 15–20-min warm ischemia time during the partial nephrectomy.

An approach based on estimation of the baseline urinary levels of cystatin C and L-FABP to be incorporated into a preoperative examination scheme is proposed for surgical treatment policy choosing in patients with renal cancer.

A scheme for examining patients with renal cancer is also suggested for the risk of complications and the degree of AKI assessing in the early post-operative period.

Key words: acute kidney injury, renal cancer, cystatin C, interleukin-18, the marker lipocalin-2 marker (NGAL), the marker of L-FABP, the marker kidney injury molecule-1 (KIM-1), warm ischemia time, enzyme immunoassay, laparoscopic partial nephrectomy

Введение

Трифекта является основным комплексом принципов успешного проведения лапароскопических резекций почки при почечно-клеточном раке (ПКР) [1]. При этом для полноценной реализации одного из компонентов трифекты — «отсутствие осложнений», касающегося прежде всего развития острого повреждения почек (ОПП) в раннем послеопераци-

онном периоде, необходимо не только провести операцию в условиях минимальной продолжительности тепловой ишемии почки (ТИП), но и оптимальным образом отобрать пациентов для проведения упомянутого оперативного вмешательства [2]. А.В. Смирнов и соавт. предложили под ОПП понимать «острое (часы, недели) потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патоген-

неза со снижением или без снижения экскреторной функции почек» [3]. Считается, что к факторам, предотвращающим развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде, можно отнести сохранение максимального объема почечной паренхимы резецируемой почки, минимальную продолжительность тепловой ишемии на фоне противоишемической защиты и наличие здоровой контралатеральной почки. Состояние «здоровья» контралатеральной почки оценивается, как правило, по данным реносцинтиграфии, экскреторной урографии, ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), использование которых позволяет зарегистрировать грубые нарушения структурно-функционального состояния органа.

В настоящее время признанным специалистами подходом к отбору пациентов остается шкала R.E.N.A.L. [4, 5], основанная на анализе комплекса морфометрических характеристик опухоли и позволяющая оценить уровень сложности планируемой резекции почки, который в значительной степени определяет фактическую продолжительность ТИП. В то же время применение этой шкалы не предполагает проведения оценки функционального состояния почечной паренхимы, которое в конечном счете может оказаться критически важным с точки зрения возможности развития почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. Ранние признаки метаболической дисфункции почки регистрируются с помощью определения в моче современных маркеров: цистатина С, липокалина-2 (NGAL), белка КИМ-1, L-FABP, интерлейкина 18 (ИЛ-18) [6].

Цель исследования — изучение целесообразности использования содержания маркеров ОПП в моче, оттекающей из пораженной раком почки (РП), а также из контралатерального органа, в качестве одного из факторов, определяющих выбор тактики хирургического лечения больных РП.

Материалы и методы

Лапароскопическая резекция почки выполнена 46 больным, из которых 27 (58,7 %) мужчин и 19 (41,3 %) женщин. Степень сложности планируемой резекции почки определялась по шкале R.E.N.A.L. по итогам анализа данных КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшинного пространства. Для данного исследования отбирались больные со степенью сложности планируемой резекции в диапазоне значений показателя R.E.N.A.L. 6–9 баллов (среднее значение показателя R.E.N.A.L. $7,1 \pm 0,9$ балла). Возраст больных колебался от 36 до 72 лет (средний возраст $56,5 \pm 8,7$ года). Все больные дали информированное согласие на операцию и участие в исследовании. У 21 (45,7 %) пациента имелась опухоль левой почки, у 25 (54,3 %) — опухоль правой почки. Критерием ис-

пользования «безопасной» продолжительности ТИП считали отсутствие в раннем послеоперационном периоде повышения содержания в сыворотке крови креатинина более чем на 50 % от исходного уровня, так как согласно современной классификации ОПП по шкале RIFLE повышение содержания в сыворотке крови креатинина более чем на 50 % от исходного уровня расценивается как I стадия ОПП. В зависимости от этого все больные были ретроспективно распределены в 2 группы: 1-я ($n = 32$) — больные без развития ОПП в раннем послеоперационном периоде, 2-я ($n = 14$) — пациенты с развитием ОПП в раннем послеоперационном периоде.

Продолжительность ТИП в обеих группах не превышала 20 мин и в среднем составила $17,1 \pm 1,6$ (15–20) мин.

Перед операцией всем больным было проведено стандартное обследование, предусмотренное для больных с опухолью почки: УЗИ, КТ, экскреторная урография или реносцинтиграфия.

Операцию выполняли следующим образом: пациента укладывали в литотомическое положение и выполняли общую эндотрахеальную анестезию. Затем цистоскопом с рабочим каналом выполняли уретроцистоскопию, катетеризацию обоих мочеточников по стандартной методике.

Мочеточниковые катетеры, маркированные отдельно как «правый» и «левый», проводили в полостную систему обеих почек. Затем устанавливали уретральный катетер, к последнему нитью фиксировали оба мочеточниковых катетера. К каждому мочеточниковому катетеру фиксировали пробирку, используемую для раздельного забора проб мочи из полостных систем обеих почек. Пробы мочи из обеих почек забирали до выполнения разреза кожи в проекции оперируемой почки (после введения мочеточниковых катетеров). Методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем были изучены уровни следующих маркеров ОПП: цистатин С (BioVendor, Чехия), NGAL (BCMDiagnostics, США), L-FABP (Hycultbiotech, Нидерланды), КИМ-1 (BCMDiagnostics, США), ИЛ-18 (BenderMedSystems, США).

После завершения этапа катетеризации обоих мочеточников больного укладывали на бок для выполнения резекции почки. Резекцию почки осуществляли лапароскопическим доступом в условиях ТИП [7, 8]. Согласно результатам гистологического исследования удаленных опухолей, во всех случаях выявлен ПКР.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.0 (Stat-Soft, 2001). Оценку достоверности осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни. Уровень $p < 0,05$ принимали как значимый.

Уровень маркеров ОПП в моче больных при отдельной катетеризации почек до и через сутки после операции, нг/мл

Маркеры ОПП	Норма	1-я группа (без осложнений)				2-я группа (с осложнениями)			
		почка, пораженная раком		контралатеральная почка		почка, пораженная раком		контралатеральная почка	
		до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции
Цистатин С	15,1 ± 1,7	58,2 ¹ ± 4,2	39,6 ^{1,3} ± 3,1	39,3 ¹ ± 5,1	11,3 ³ ± 2,2	121,4 ^{1,2} ± 11,9	143,5 ^{1,2,3} ± 7,3	110,1 ^{1,2} ± 14,8	104,9 ^{1,2} ± 19,5
КИМ-1	0,9 ± 0,0	1,61 ± 0,2	1,51 ± 0,2	1,61 ± 0,14	1,31 ± 0,1	1,61 ± 0,2	1,91 ± 0,2	1,81 ± 0,2	1,71 ± 0,3
NGAL	1,2 ± 0,3	2,41 ± 0,2	1,9 ± 0,5	2,21 ± 0,2	1,43 ± 0,1	3,9 ^{1,2} ± 0,3	8,7 ^{1,2,3} ± 0,7	3,3 ^{1,2} ± 0,3	5,4 ^{1,2,3} ± 0,6
ИЛ-18	39,7 ± 2,7	38,7 ± 3,4	39,3 ± 3,2	21,91 ± 1,7	22,91 ± 1,7	39,1 ± 3,1	287,6 ^{1,2,3} ± 19,3	31,9 ± 2,5	72,2 ^{1,2,3} ± 5,4
L-FABP	до 16,0	12,9 ± 1,1	18,8 ³ ± 3,2	8,9 ± 0,9	1,8 ³ ± 0,2	48,8 ^{1,2} ± 4,3	183,5 ^{1,2,3} ± 13,9	41,3 ^{1,2} ± 3,2	88,5 ^{1,2,3} ± 6,7

¹ Достоверно по отношению к нормальным значениям; ² достоверно по отношению к показателям в 1-й группе; ³ достоверно по отношению к показателям до операции.

Результаты и обсуждение

Цистатин С. Было установлено, что до начала тепловой ишемии уровень цистатина С в моче был повышен у всех больных РП, что свидетельствовало о нарушении клубочковой фильтрации, причем в обеих почках. Однако степень этих нарушений была выше у больных 2-й группы, у которых затем в раннем послеоперационном периоде регистрировался и высокий уровень креатинина в крови. Так, до операции содержание цистатина С в моче из пораженной опухолевым процессом и контралатеральной почек у больных 2-й группы было соответственно в 2,1 и в 2,8 раза больше, чем в аналогичных образцах больных 1-й группы (см. таблицу).

При этом только у больных 1-й группы динамика содержания цистатина С в моче, полученной из контралатеральной почки, которая не подвергалась тепловой ишемии, в целом отражала динамику маркера в пораженной почке. Через 24 ч после операции в моче из резецированной и контралатеральной почек больных 1-й группы уровень цистатина С был ниже исходных показателей в 1,5 ($p < 0,05$) и 3,5 раза соответственно. При этом содержание маркера в моче из контралатеральной почки не имело достоверных отличий от нормативных значений. В то время как у больных 2-й группы в этот срок исследования в моче из резецированной почки уровень цистатина С увеличился в 1,2 раза, а в контралатеральной почке достоверно не отличался от фоновых значений (см. таблицу).

Цистатин С свободно экскретируется путем клубочковой фильтрации, а затем реабсорбируется и катаболизируется в канальцах (без секреции). Один из основных аспектов диагностической ценности цистатина С состоит в том, что анализ содержания этого фактора позволяет количественно оценивать градиент ренальной функции у лиц, которые не попадают

в рамки общепринятых критериев клинических ренальных патологий [9], его определение можно легко применять в комплексе со стандартными панелями, которые используются для выявления этих патологий даже в неотложных ситуациях [10].

Ранее считалось, что цистатин С в значимых количествах обнаруживаться в моче не должен. Оказалось, что при нарушении канальцевой функции концентрации цистатина С в моче могут возрастать в десятки раз [11]. Проведенные исследования продемонстрировали, что соотношение уровней цистатина С и креатинина в моче может быть маркером тубулярной дисфункции. Даже если это соотношение находится в диапазоне контрольных величин, содержание цистатина С точно отражает состояние фильтрационной функции клубочков. Такого же мнения придерживаются ряд исследователей, полагающих, что уровень цистатина С служит точным индикатором, а высокая стабильность результатов и отсутствие интерференций делают измерение цистатина С рутинным биохимическим тестом для диагностики и мониторинга тубулярной дисфункции [12].

Таким образом, при лапароскопической резекции почки по поводу ПКР цистатин С является информативным маркером оценки уровня дооперационного риска развития осложнений (в условиях продолжительности ТИП в диапазоне 15–20 мин), и изучение уровня содержания этого вещества в моче может быть использовано для прогнозирования степени тяжести ОПП вследствие тепловой ишемии у больных с низким риском развития таких осложнений. При исходном уровне цистатина С у больных РП в моче < 65 нг/мл имеют место перспективы восстановления клубочковой фильтрации в резецированной и контралатеральной почках (в условиях продолжительности ТИП в диапазоне 15–20 мин).

При исходном уровне цистатина С в моче до операции > 100 нг/мл высока вероятность развития ранних послеоперационных осложнений. Резекция с применением тепловой ишемии (в условиях продолжительности ТИП в диапазоне 15–20 мин) у таких больных может усугубить имеющиеся нарушения клубочковой фильтрации в почке со злокачественной опухолью. Возможно, при наличии у больных исходного уровня цистатина С в моче до операции > 100 нг/мл и баллов по шкале R.E.N.A.L. в диапазоне 7–9, определяющих степень сложности предполагаемой резекции как среднюю (что по существующим канонам служит показанием к проведению лапароскопической резекции почки), целесообразно подумать о проведении открытой резекции почки с меньшей продолжительностью ТИП.

КИМ-1. Считается, что увеличение выделения белка КИМ-1 с мочой наиболее специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов [13]. Также известно, что белок КИМ-1 не обнаруживается в нормальной ткани почек или в моче, но экспрессируется в проксимальных канальцах после ишемического повреждения или токсического действия внешних агентов. При этом высокие концентрации КИМ-1 в моче предполагают наступление неблагоприятного исхода при ОПП [14].

В нашем исследовании установлено, что до резекции почки с использованием тепловой ишемии уровень КИМ-1 в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почек, был повышен относительно нормативных значений в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$), при этом не было выявлено достоверных различий между показателями у больных 1-й и 2-й групп. Через сутки после операции уровень КИМ-1 в моче всех больных значимо не отличался от фоновых значений (см. таблицу).

Таким образом, КИМ-1 вследствие монотонности значений в моче у больных всех исследуемых групп не может считаться информативным маркером ОПП, вызванного тепловой ишемией у больных РП.

NGAL. Нами было зарегистрировано повышение содержания NGAL в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почек всех больных, уже до начала ишемии: в 1-й группе — в 2,0 и 1,8 раза соответственно, во 2-й группе — в 3,3 и 2,8 раза соответственно.

Через 1 сут после полного восстановления кровотока содержание NGAL в моче из резецированной почки больных 1-й группы не имело достоверных отличий от нормативных показателей, из контралатеральной почки — было в 1,6 раза меньше исходных величин. В моче больных 2-й группы уровень маркера через 1 сут после операции превосходил фоновые значения: из резецированной почки — в 2,2 раза, из кон-

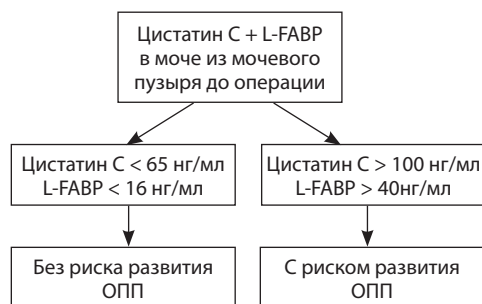
тралатеральной — в 1,6 раза ($p < 0,05$), превышая при этом нормативные показатели в 7,3 и 4,5 раза соответственно (см. таблицу).

NGAL является ранним маркером ОПП, поскольку его уровень при развитии этой патологии повышается значительно раньше (на 1–3 дня), чем происходит повышение уровня сывороточного креатинина [15]. Предыдущие исследования показали, что NGAL — один из самых чувствительных биомаркеров развития ОПП [16]. Особенно высокая его концентрация в моче наблюдается при увеличении прямой секреции в поврежденных канальцах. Также было продемонстрировано, что, хотя NGAL плазмы свободно фильтруется клубочками, он в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза [17]. Любая экскреция NGAL в мочу связана с повреждением проксимальных ренальных канальцев (что предотвращает реабсорбцию NGAL) и/или с повышением синтеза NGAL в почках *de novo* [18]. Необходимо отметить, что NGAL также выделяется клетками нормальных дистальных канальцев и внепочечных тканей при индуцированных воспалительных состояниях [19]. К. Mori и K. Nakao [20] предложена теория «горящего леса», объясняющая связь между концентрацией NGAL и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), согласно которой увеличение уровня NGAL является не только пассивным следствием снижения почечного клиренса, но и результатом «горящих» (поврежденных) тубулярных клеток, тогда как рост сывороточного креатинина и снижение СКФ — всего лишь пассивный результат потери функционирующих нефронов. Иначе говоря, NGAL является индикатором развивающегося повреждения почек.

Таким образом, NGAL, как и цистатин С, — информативный маркер для оценки дооперационного риска развития осложнений. Содержание этого вещества в моче у больных РП $< 2,4$ нг/мл указывает на достаточную сохранность нефронов. Проведение резекции почки таким пациентам не усиливает повреждения тубулярных клеток в пораженной РП и восстанавливает нормальную работу этих клеток в контралатеральной почке. Концентрация NGAL в моче до операции $> 3,0$ нг/мл — неблагоприятный признак, свидетельствующий об отсутствии резервных возможностей нефрона. У таких больных тепловая ишемия приводит к еще большему повреждению тубулярных клеток в обеих почках, что может явиться дополнительным фактором, который должен учитываться при выборе тактики хирургического лечения.

ИЛ-18. Повышения содержания ИЛ-18 в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почки, до начала оперативного вмешательства не обнаружено ни у одного больного.

Через 1 сут после полного восстановления кровотока содержание ИЛ-18 в моче больных 1-й группы



Определение дооперационного риска развития ОПП

не имело достоверных отличий от фоновых показателей (см. таблицу). В моче больных 2-й группы через сутки после операции показатели были в 7,4 и 2,3 раза соответственно выше фоновых величин и в 7,2 и 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$) выше нормативных показателей.

ИЛ-18 относится к провоспалительным цитокинам и выделяется в мочу эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов. Определение ИЛ-18 в моче позволяет на самой ранней стадии идентифицировать ОПП, вызванное ишемией. Считается, что ИЛ-18 специфичен для острого почечного повреждения, на его уровень не влияет большинство нефротоксинов, хроническая болезнь почек, инфекция мочевого тракта, нефротический синдром или преренальная азотемия [21]. Определение повышенного уровня ИЛ-18 в моче позволяет предсказать наличие ОПП за 24 ч до роста уровня сывороточного креатинина [22]. Другие исследования показали, что концентрация ИЛ-18 увеличивается за 24–48 ч до ОПП на основе критериев RIFLE. Концентрация ИЛ-18 в моче имеет чувствительность и специфичность $> 90\%$ в диагностике ОПП [23].

Таким образом, ИЛ-18 является чувствительным маркером для оценки степени тяжести ОПП у больных РП с риском развития послеоперационных осложнений. Однако степень повреждения нефронов можно будет оценить только через 24 ч после проведения резекции.

L-FABP. Было установлено, что уровень маркера в моче из обеих почек больных 1-й группы не имел достоверных отличий от нормативных значений во все исследуемые сроки. Обнаружено повышение содержания L-FABP в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почек больных 2-й группы уже до начала ишемии в 3,1 и 2,6 раза соответственно. Через 1 сут после полного восстановления кровотока содержание L-FABP в моче больных 2-й группы было выше нормативных показателей в пораженной почке в 11,5 раза, а в контралатеральной почке — в 5,5 раза, и выше фоновых показателей в 3,8 раза и 2,1 раза соответственно (см. таблицу).

L-FABP в моче (uL-FABP) — чувствительный маркер повреждения почек — экспрессируется в извитой и прямой частях почечных канальцев. Например, при ОПП, вызванном цисплатином, содержание uL-FABP увеличивается в течение первых 24 ч, а креатинина сыворотки — только через 72 ч. Уровень этого маркера в моче растет у пациентов с ОПП после введения контрастного вещества. Концентрация uL-FABP коррелирует с продолжительностью ишемии трансплантированной почки. Показано, что уровень uL-FABP повышается при установленном диагнозе ОПП различной этиологии [24]. В клинических исследованиях установлена роль мочевого L-FABP как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и острой почечной недостаточности. Также обнаружено, что уровень L-FABP в моче значительно возрастал у пациентов с потребностью в заместительной почечной терапии или перед смертью [25].

Таким образом, uL-FABP также является информативным маркером ОПП у больных РП. Возможно, при наличии у больных с исходным уровнем L-FABP в моче до операции > 40 нг/мл и баллами по шкале R.E.N.A.L. в диапазоне 7–9 целесообразно остановить свой выбор на открытой резекции почки с меньшей продолжительностью ТИП.

Заключение

У больных РП по исходному уровню цистатина С и L-FABP в моче возможно прогнозировать риск развития ОПП в раннем послеоперационном периоде, возникающего вследствие тепловой ишемии (продолжительностью 15–20 мин) при резекции почки. Изучение уровня цистатина С также позволяет оценить степень восстановления нефронов в результате проведенной операции у больных РП с отсутствием риска развития ОПП. КИМ-1 при РП не может считаться информативным маркером оценки ОПП, вызванного тепловой ишемией при резекцией почки.

Возможно, ИЛ-18 и L-FABP представляют собой наиболее чувствительные маркеры степени повреждения почечных канальцев после резекции и тепловой ишемии у больных РП с риском развития послеоперационных осложнений. На это может указывать выраженность зарегистрированных нами изменений концентраций этих факторов через 24 ч после операции. Вероятно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, включающем оценку продолжительности и интенсивности развивающегося ОПП. Дополнительное изучение также требуется для получения обоснованной трактовки прогностического значения NGAL — в связи с относительно небольшими различиями в концентрациях этого фактора у больных 1-й и 2-й групп.

В целях прогнозирования ранних послеоперационных осложнений при лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии (в условиях про-

должительности ТИП в диапазоне 15–20 мин) и рационального использования реактивов для определения маркеров ОПП предлагаем схему обследования больных РП, представленную на рисунке.

Таким образом, дооперационное обследование больных-кандидатов для органосохраняющего хирургического лечения по поводу РП целесообразно дополнять изучением содержания цистатина С и L-FABP в моче. При этом, учитывая односторонний характер сдвигов в концентрации этих 2 факторов в моче, получаемой из обеих почек, в условиях

клиники целесообразно производить забор мочи для анализа из мочевого пузыря. При этом уровень цистатина С > 100 нг/мл и L-FABP > 40 нг/мл может рассматриваться в качестве существенного фактора, указывающего на целесообразность использования органосохраняющего подхода с продолжительностью ТИП до 15 мин (открытая операция) или органосохраняющей операции у больных с комплексом анатомических характеристик опухоли, подходящих для лапароскопической резекции почки (сумма баллов по показателю R.E.N.A.L. < 10).

ЛИТЕРАТУРА

- Khalifeh A., Autorino R., Hillyer S.P. et al. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol* 2013;(189):1236–42.
- Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Поляков В.А., Андрианов А.Н. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции. *Онкоурология* 2012;(2):21–7. [Alexeyev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Polyakov V.A., Andrianov A.N. Laparoscopic resection of the kidney with application of radiofrequency thermoablation. *Onkourologiya = Oncourology* 2012;(2):21–7. (In Russ.)].
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтярева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009;13(3):9–18. [Smirnov A.V., Kayukov I.G., Degtyarova O.A. et al. Problems of diagnostics and stratification of severity of acute kidney injuries. *Nephrologiya = Nephrology* 2009;13(3):9–18. (In Russ.)].
- Матвеев В.Б. Лапароскопическая резекция почки. В кн.: Клиническая онкоурология. Под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011. С.113–23. [Matveev V.B. Laparoscopic Resection of the kidney. In book: *Clinical Oncourology* (under the editorship of B.P. Matveev), 2011, P.113–23. (In Russ.)].
- Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182(3):844–53.
- Soni S.S., Pophale R., Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1257–63.
- Кит О.И., Димитриади С.Н., Медведев В.Л. Способ ушивания раны почки при лапароскопическом органосохраняющем лечении рака почки в условиях тепловой ишемии. Патент РФ № 2532897, опублик. 10.11.2014. Бюл. № 31. [Kit O.I., Dimitriadi S.N., Medvedev V.L. Method of suturing the kidney wound in laparoscopic organ-saving treatment of kidney cancer in conditions of thermal ischemia. Patent of the Russian Federation № 2532897 published on 10.11.2014, Bulletin № 31. (In Russ.)].
- Димитриади С.Н., Кит О.И., Медведев В.Л. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2014;(2):16–21. [Dimitriadi S.N., Kit O.I., Medvedev V.L. Technical peculiarities of performance of laparoscopic resection of the kidney with renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Oncourology* 2014;(2):16–21. (In Russ.)].
- Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. et al. Urinary cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;(145):237–46.
- Conti M., Moutereau S., Zater M. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(3):288–91.
- Uchida K., Cotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002;(323):121–8.
- Nakai K., Kikuchi M., Omori S. et al. Evaluation of urinary cystatin C as a marker of renal dysfunction. *Jpn J Nephrol* 2006;48(5):407–15.
- Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J. et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;(73):1008–16.
- Washburn K.K., Zappitelli M., Alikan A.A. et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;(23):566–72.
- Ricci Z., Ronco C. In Focus Neonatal RIFLE. *Nephrol Dial Transplant*, 2013. Published by Oxford University Press on behalf of ERAEDTA.
- Singer E., Elger A., Elitok S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011;(80):405–14.
- Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;(14):2534–43.
- Ling W., Zhaohui N., Ben H. et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008;(108):176–81.
- Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an indepth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;(28):254–73.
- Mori K., Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71(10):967–70.
- Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;4(29):357–65.
- Morgan C.J., Zappitelli M., Robertson C.M. et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013;162(1):120–7.
- McCullough P.A., Mullaney S., Ostermann M. et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care* 2013;(17):25.
- Schiff H., Lang S.M. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther* 2012;16(4):199–207.
- Алексеев А.В., Гильманов А.Ж., Гатиятуллина Р.С. и др. Современные биомаркеры острого повреждения почек. *Практическая медицина* 2014;79(3):22–7. [Alexeyev A.V., Gilmanov A.Zh., Gatiyatullina R.S. et al. Modern biomarkers of acute renal lesion. *Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine* 2014;79(3):22–7. (In Russ.)].