

Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств

А.А. Хильчук^{1,2,3}, С.А. Абугов³, С.В. Власенко^{1,2}, С.Г. Щербак², А.М. Сарана²,
М.В. Агарков¹, Е.Г. Кармазанашвили⁴

- ¹ Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, СПб ГБУЗ "Городская больница №40", 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9
- ² Медицинский факультет СПбГУ, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9
- ³ Отдел рентгенохирургии и аритмологии, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2
- ⁴ Кафедра хирургии усовершенствования врачей №1, ВМедА им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Biomarkers of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions

A.A. Khilchuk^{1,2,3}, S.A. Abugov³, S.V. Vlasenko^{1,2}, S.G. Scherbak², A.M. Sarana²,
M.V. Agarkov¹, E.G. Karmazanashvili⁴

- ¹ Department of Interventional Radiology, City Hospital №40, 197706, Borisova str. 9, Setroretsk, St. Petersburg, Russian Federation
- ² Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, 199034, Universitetskaya emb. 7-9, Saint-Petersburg, Russian Federation
- ³ Endovascular and arrhythmology department, Russian National Research Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky, 119991, Abrikosovsky 2, Moscow, Russian Federation
- ⁴ Postgraduate surgical department №1, S.M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Academic Lebedev str. 6, Saint-Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое почечное повреждение; биомаркеры почечного повреждения; коронарография; чрескожное коронарное вмешательство

Резюме

Современные достижения интервенционной кардиологии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) привели к значительному росту частоты выполняемых вмешательств с применением рентгеноконтрастных средств (РКС). КИ-ОПП представляет собой ятрогенное осложнение внутрисосудистого введения РКС, которое удовлетворяет одному из следующих критериев ОПП: повышение сывороточного креатинина (СКр) на 26,5 мкмоль/л в течение 48-72 часов или повышение СКр более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней. Несмотря на известное токсическое воздействие РКС на эпителий почечных канальцев, безопасной замены им пока не найдено. При отсутствии ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в заместительной почечной терапии, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной смертности. Возможности лечения уже возникшего КИ-ОПП ограничены, поэтому крайне важной является его адекватная профилактика с ранней стратификацией риска развития КИ-ОПП и отменой принимаемых пациентом нефротоксичных препаратов. Значимость проблемы и диагностические ограничения, связанные с определением СКр, требуют поиска клинически и диагностически значимых биомаркеров ОПП.

Адрес для переписки: Хильчук Антон Андреевич
e-mail: anton.khilchuk@gmail.com

Corresponding author: Anton A. Khilchuk
e-mail: anton.khilchuk@gmail.com

В контексте коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств было проведено несколько исследований клинической и диагностической значимости некоторых биомаркеров. Определенные биомаркеры ОПП доказали свою эффективность в нескольких исследованиях, но необходимо детальное изучение возможности их комбинирования с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает исследования в области его ранней диагностики крайне актуальными. В данной статье дан краткий обзор современного представления о КИ-ОПП, а также раскрыта перспектива практического использования нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL), печеночного протеина, связывающего жирные кислоты (L-FABP), молекулы повреждения почки-1 (KIM-1), цистатина С (CysC), интерлейкинов-6,8,18 (IL-6,8,18) в интервенционной кардиологии.

Abstract

Modern achievements of interventional cardiology in treatment of coronary heart disease (CHD) have significantly increased the number of interventions with the use of contrast media (CM). Contrast-induced acute kidney injury (CIAKI) associated with CM administration is determined by increase in the serum creatinine (SCr) concentration up to 26.5 $\mu\text{mol/l}$ within 48-72 hours or >1.5-fold increase in SCr concentration compared to its known or estimated level in previous 7 days. Despite toxic CM effects on the renal tubule epithelium, no safe replacement has been found yet. Treatment of existing CIAKI is complex and not very efficient. Effective therapeutic options are limited only to adequate prevention of renal injury. Without early diagnosis and prevention, CIAKI leads to higher cardiovascular morbidity, extended admission, rare but significant need of a renal replacement therapy and involves 5-fold rise of in-hospital mortality. Without effective disease management, prevention with early CIAKI risk stratification and cessation of nephrotoxic medications taken by patients are important. The significance of the problem and diagnostic limitations associated with the measurement of SCr level require the search for clinically and diagnostically significant AKI biomarkers. In terms of coronarography and percutaneous coronary interventions, several studies have been conducted to estimate the clinical and diagnostic significance of some biomarkers. Certain AKI biomarkers have proved their efficacy in several studies, but detailed studies of the effects of their combinability are necessary to improve the quality of medical care of patients after performed percutaneous coronary intervention (PCI). This article characterises and discloses prospective practical use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1), cystatin C (CysC) and interleukins-6,8,18 (IL-6,8,18) in interventional cardiology.

Key words: nephropathy; kidney injury; contrast media; kidney injury biomarkers; coronary intervention

Введение

Современные достижения интервенционной кардиологии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) привели к значительному росту частоты выполняемых эндоваскулярных вмешательств с применением рентгеноконтрастных средств (РКС), но соответственно возрастает и частота развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) [1, 2]. КИ-ОПП представляет собой ятрогенное осложнение внутрисосудистого введения РКС, которое удовлетворяет одному следующих критериев ОПП: повышение сывороточного креатинина (СКр) на 26,5 $\mu\text{моль/л}$ в течение 48-72 часов или повышение СКр более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней [3]. ОПП развивается в течение первых 12-24 часов после процедуры с применением РКС и достоверно увеличивает длительность госпитализации, риск внутрибольничных осложнений и летальности, и, соответственно, расходы на лечение [2, 4]. Несмотря на известное токсическое воздействие РКС на эпителий почечных

канальцев, безопасной замены им пока не найдено. Возможности лечения уже возникшего КИ-ОПП ограничены, поэтому особенно большое значение имеет адекватная профилактика повреждения почек.

Патофизиология КИ-ОПП является предметом активного изучения. Механизмы повреждения почек включают в себя вазоконстрикцию, окислительный стресс и прямой цитотоксический эффект РКС [5-7]. РКС вызывают выброс эндотелина и нарушают местную регуляцию простагландинов с исходом в стойкую почечную вазоконстрикцию [8]. Последующее снижение фильтрационного давления вызывает в свою очередь уменьшение скорости канальцевого тока, увеличивает время нахождения РКС в канальцах и, как следствие, способствует их токсическому воздействию на эпителий. В большинстве случаев снижение почечной функции является транзиторным, и полное восстановление наступает в течение 3-5 дней [9], но в ряде случаев комбинация цитотоксического воздействия, вазоконстрикции и окислительного стресса с воспалением может приводить к гибели нефронов (Схема 1).

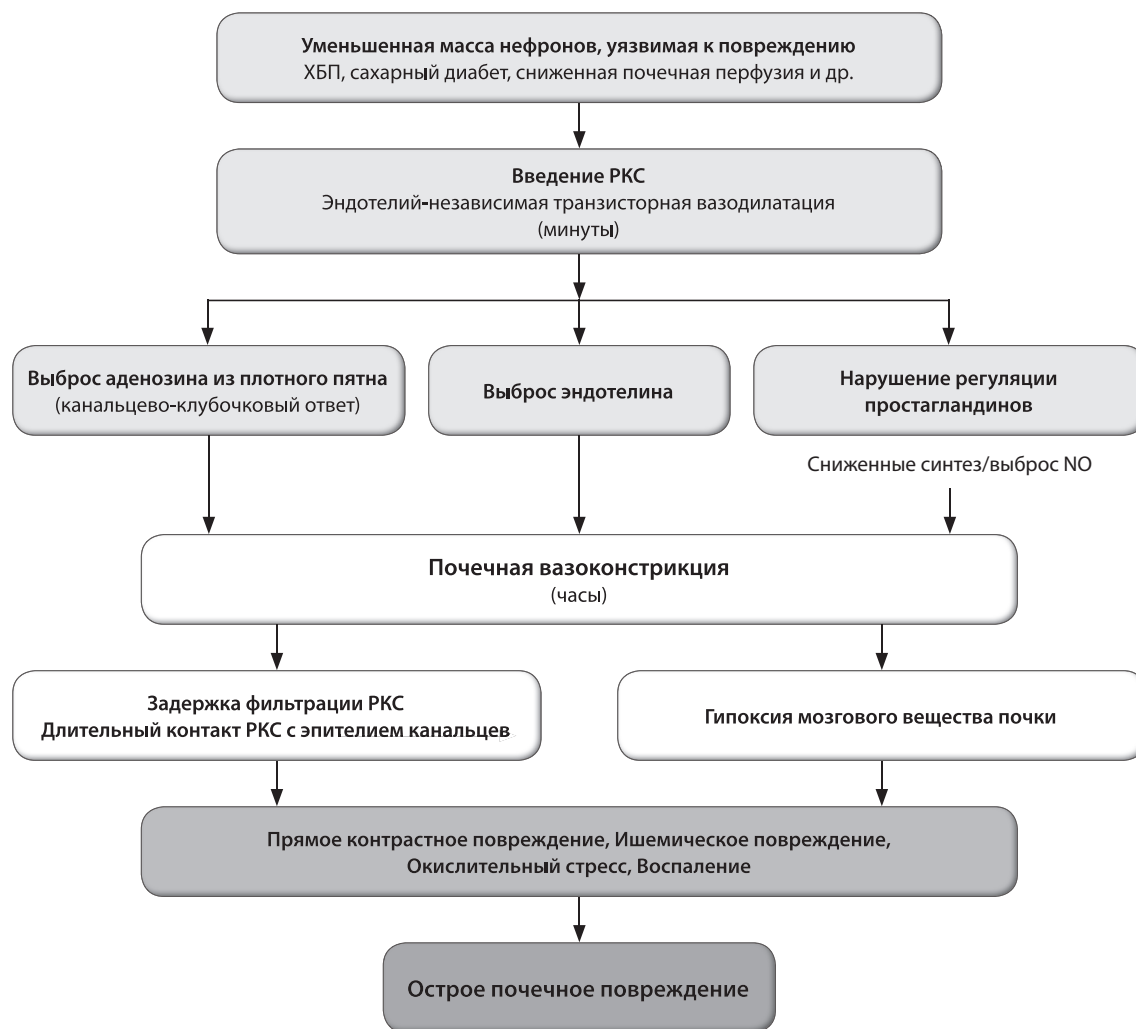


Схема 1. Развитие контраст-индуцированного острого почечного повреждения
ХБП – хроническая болезнь почек; РКС – рентгеноконтрастные средства; NO – оксид азота (II)

Scheme 1. The development of contrast-induced acute kidney injury
CKD – chronic kidney disease; CM – contrast media; NO – nitric oxide (II)

Важнейший фактор риска развития КИ-ОПП – исходное наличие хронической болезни почек (ХБП). Другими независимыми прогностическими факторами риска являются старший возраст (риск развития КИ-ОПП увеличивается на 15% у пациентов старше 65 лет), сахарный диабет (СД), атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность и использование высокоосмолярных контрастных препаратов [10-12]. Демографический сдвиг в сторону пожилого населения, наравне с увеличивающейся заболеваемостью сахарным диабетом с сопутствующими ему ХБП и ИБС, ставят профилактику и раннее выявление КИ-ОПП на одно из первых мест среди проблем в российской интервенционной кардиологии [13].

Заболеваемость КИ-ОПП в Российской Федерации составляет от 5 до 8% в популяции пациентов, перенесших какие-либо рентгеноконтрастные ис-

следования, и удваивается у лиц, которым выполняются интервенционные процедуры по поводу ИБС [1, 13]. Пациенты после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) имеют самый высокий риск развития ОПП из-за большего объема вводимого РКС, необходимости в экстренных вмешательствах с отсутствием времени на подготовку пациента, сердечной недостаточности и др. [2, 14-16].

Частота встречаемости тяжелого, требующего заместительной почечной терапии ОПП, составляет около 1%, но смертность в данной группе пациентов составляет 36%, а двухлетняя выживаемость – лишь 20% [17-19]. Влияние КИ-ОПП на смертность в группах пациентов, не требующих диализа, также велико – 22% против 1,4% у пациентов без контраст-индуцированного ОПП, с показателями 1- и 5-летней выживаемости 88% против 96%, и 55% против 85% соответственно [17-19]. Развитие КИ-ОПП вли-

яет на продолжительность госпитализации, а вероятность повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности достигает при этом 74% [4, 18, 20, 21].

Воздействие на возможные механизмы цитотоксичности РКС, почечной вазоконстрикции и повреждения свободными радикалами ограничено профилактическими мерами, самыми важными из которых являются стратификация риска, оптимальный выбор РКС и внутривенная гидратация. Единое мнение по поводу оптимального режима гидратации на сегодняшний день сформировано только в отношении физиологического раствора и бикарбоната натрия [22-25].

Согласно практическим рекомендациям Европейского Общества Урогенитальной Радиологии [26, 27], рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) [3], согласительному документу ERA-EDTA ERBP (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, European Renal Best Practice) к рекомендациям KDIGO 2012 [28] и отечественным клиническим рекомендациям Научного Общества Нефрологов России [29] можно выделить несколько общих ключевых моментов профилактики КИ-ОПП:

1. Необходима стратификация риска развития КИ-ОПП и скрининг на наличие заболеваний почек всем кандидатам на выполнение планового рентген-контрастного исследования: определение уровня СКр и/или заполнение опросника с выявлением факторов риска КИ-ОПП (СА, ИБС, ХБП).
2. Физиологический раствор и бикарбонат натрия имеют сравнимую эффективность в профилактической гидратации.
3. Пероральная гидратация, как единственный метод профилактики КИ-ОПП после ЧКВ, не рекомендована.
4. При внутриаартериальном введении РКС рекомендован 1,4% раствор бикарбоната натрия 3 мл/кг/ч за час до вмешательства или 0,9% раствор натрия хлорида за 3-4 часа до и 4-6 часов после введения РКС.
5. В случае наличия у пациента тяжелой сердечной недостаточности III-IV класса по NYHA (New York Heart Association) или ХБП 5С стадии (рСКФ менее 15 мл/мин/1.73 м²) регидратация рассчитывается индивидуально.
6. Гемодиализ и гемофильтрация для профилактического удаления РКС у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП не эффективны (2С).
7. Не рекомендуется использовать низкие дозы допамина (1А), фенолдопама (1С), предсердного натрийуретического пептида (1С), антагонисты аденозина (2С), блокаторы кальциевых каналов (1С), "петлевые" диуретики (1В) и маннитол (1В).
8. Пациентам с терминальной почечной недостаточностью и анурией, находящимся на гемоди-

ализе, может проводиться внутриаартериальное введение РКС без риска дополнительного повреждения почек (1А).

Используется градация в соответствии с Таблицей 1.

Как следует из упомянутых рекомендаций, основной путь профилактики КИ-ОПП – стратификация риска и адекватная внутривенная или пероральная гидратация, хотя роль последней остается под сомнением в ряде исследований. Brar S. et al. предложили модифицировать режим внутривенной гидратации с помощью инвазивного контроля левожелудочкового конечно-диастолического давления (КДД). 396 пациентов были разделены на две группы: с контролем КДД (196 пациентов) и без (200 пациентов). Группе без контроля был назначен стандартный протокол гидратации 1,5 мл/кг/ч внутривенно, а группа с контролем КДД была разделена на подгруппы: подгруппа с КДД менее 13 мм рт.ст. получала 5 мл/кг/ч, с КДД 13-18 мм рт.ст. – 3 мл/кг/ч и с КДД более 18 мм рт.ст. – 1,5 мл/кг/ч. Гидратация осуществлялась до введения РКС, во время процедуры и в течение 4 часов после. Измерение СКр проводилось в день процедуры и дважды за период с 1-го по 4-й день после. В результате частота КИ-ОПП была меньше в группе инвазивного контроля КДД (6,7%), чем в группе без контроля КДД (16,3%) – ОР 0,41 (95% ДИ 0,22-0,79, $p=0,005$). Исследователи пришли к заключению, что использование внутривенной гидратации под инвазивным контролем КДД является безопасной и эффективной мерой профилактики КИ-ОПП у пациентов, которым планируется КАГ и ЧКВ [30].

С другой стороны, крупное проспективное рандомизированное исследование AMACING не показало преимуществ профилактической внутривенной гидратации над отсутствием профилактики вообще. 660 пациентов с запланированным рентгеноконтрастным исследованием были рандомизированы

Таблица 1 | Table 1

Оценка качества доказательной базы
(в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)
Summary of evidence level
(according to KDIGO clinical guidelines)

| Качество доказательной базы | Значение |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А – высокое | Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому |
| В – среднее | Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться |
| С – низкое | Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта |
| D – очень низкое | Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого |

в две группы: получавших внутривенную гидратацию 0,9% раствором натрия хлорида (328 пациентов) и не получавших профилактику. Разницы в частоте развития КИ-ОПП в двух группах выявлено не было, и таким образом стратегия отсутствия профилактики была расценена как экономически эффективная в сравнении со стратегией внутривенной гидратации [31].

Ни один фармакологический агент не показал своей достоверной эффективности в предотвращении КИ-ОПП, несмотря на большое количество различных исследований. Самым часто исследуемым агентом является N-ацетилцистеин (НАС). Крупное 3-летнее многоцентровое исследование, включившее 90,578 пациентов, не продемонстрировало различий ни в частоте развития КИ-ОПП (5.5% против 5.5%, $p=0,99$) ни в показателях смертности (0.6% против 0.8%, $p=0,69$) [36]. Несколько мета-анализов подтвердили отсутствие клинически значимого влияния НАС на частоту возникновения КИ-ОПП [32, 33].

Крайне важной профилактической мерой является заблаговременная отмена ряда препаратов, усиливающих риск развития КИ-ОПП. К ним относятся: нестероидные противовоспалительные, противогрибковые, противовирусные, противоопухолевые средства, а также антибиотики, особенно аминогликозидового ряда. Пациентам, страдающим СД, приём метформина отменяют за 48 часов до и ограничивают приём на 48 часов после введения РКС. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) следует исключить из терапии за сутки до исследования [32, 33].

При выполнении рентгеноконтрастного исследования должно быть введено минимально необходимое для достижения оптимального результата количество РКС [4, 19, 34, 35].

Касательно оптимального выбора РКС предпочтение должно отдаваться изоосмолярным контрастным веществам (ИОКВ, например йодиксанол). Несколько исследований подтвердили значительное снижение частоты КИ-ОПП в группах ИОКВ, в сравнении с низкоосмолярными контрастными веществами (НОКВ, например йогексол) [17, 37]. В мета-анализе 16 рандомизированных исследований, включавших 2727 пациентов, McCullough и соавт. выявили достоверно меньшую встречаемость КИ-ОПП в группах ИОКВ [38]. Эти выводы подкреплены аналогичным мета-анализом 17 исследований, включавших суммарно 1365 пациентов [39].

Биомаркеры

Для адекватной диагностики повреждения органа-мишени "идеальный биомаркер" должен быть высоко специфичным – уровень маркера должен пропорционально отражать степень клеточного

повреждения и выявляться в максимально ранние сроки после введения РКС. Мониторинг концентрации биомаркера должен быть воспроизводимым во всех последующих исследованиях, а при прекращении повреждающего воздействия агента на орган-мишень концентрация маркера должна немедленно падать. Проблема использования СКр, как биомаркера КИ-ОПП, в том, что возросший после фоне введения РКС уровень СКр характеризует уже состоявшееся клиническое событие, а не повреждение канальцевого эпителия. Рост СКр наблюдается лишь через 48-72 часа после введения контрастного препарата [40]. Сама концентрация СКр зависит от множества факторов: возраст, пол, мышечная масса, скорость метаболизма, степень гидратации и приём некоторых лекарственных препаратов. Значимость проблемы и диагностические ограничения, связанные с определением СКр, требуют поиска новых клинически и диагностически значимых биомаркеров ОПП. Учитывая увеличение частоты выполнения ЧКВ и практику ранней выписки из стационара после ЧКВ, скорейшее выявление и прогностическая оценка ОПП с помощью новых биомаркеров является перспективным направлением исследования.

Недавний консенсус по использованию биомаркеров в клинической практике подчёркивает разнообразие их рутинного использования с целью стратификации риска, постановки диагноза, определения причины повреждения и прогноза исхода КИ-ОПП. Определение комбинации маркеров достоверно улучшает качество оказания медицинской помощи пациентам с КИ-ОПП за счёт ранней диагностики, стратификации риска и начала профилактических и лечебных мероприятий [41, 42].

В контексте коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ было проведено несколько исследований клинической и диагностической значимости некоторых маркеров ОПП. В данной статье мы постараемся дать характеристику нескольким потенциально значимым для применения маркерам:

1. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL);
2. Белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP);
3. Молекула повреждения почки-1 (КИМ-1);
4. Цистатин С (CysC);
5. Интерлейкины-6,8,18 (IL-6,8,18).

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин/липокалин-2 (NGAL/lipocalin-2)

NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин/липокалин-2) является протеазорезистентным полипептидом, связанным с ферментом желатиназой в специфических гранулах нейтрофилов. NGAL синтезируется и экспрессируется клетками, находящимися в состоянии

стресса, участвует в процессах апоптоза, подавлении бактериального роста и модуляции воспалительных процессов. В почках NGAL участвует в механизмах восстановления после ишемического повреждения, регулирует почечный транспорт железа, процессы дифференцировки эпителиальных клеток почечных канальцев, а также вовлечен в транспорт липофильных веществ, таких как витамина Е и арахидоновой кислоты [43].

NGAL в основном синтезируется в клетках канальцевого эпителия и высвобождается в ответ на клеточное повреждение [44] с быстрым повышением его уровня в крови и в моче. Кроме того, NGAL секретируется активированными нейтрофилами (как компонент системного воспалительного ответа) и клетками различных тканей (печени, легких, ободочной кишки). Последнее свойство ограничивает прогностическую ценность сывороточного NGAL из-за конкурирующей роли ОПП и системного воспалительного ответа в повышении уровня этого биомаркера [43].

Ценность измерения концентрации NGAL для выявления КИ-ОПП после диагностической КАГ или ЧКВ исследовалась у пациентов с доказанной предшествующей ХБП и без таковой. Потенциальная значимость определения NGAL в качестве раннего биомаркера КИ-ОПП была выявлена в исследовании с участием ста пациентов с нормальным

исходным СКр, подвергнутых ЧКВ. Частота КИ-ОПП составила 11%, сывороточный NGAL был значительно повышен через 2 ($p<0,05$) и через 4 часа ($p<0,01$). NGAL мочи значимо повышался через 4 ($p<0,05$) и через 8 часов ($p<0,001$) после проведения ЧКВ. В итоге, концентрация сывороточного NGAL через 2 часа и NGAL мочи через 4 часа являлись независимыми предикторами развития КИ-ОПП в течение последующих 48 часов [45].

Malyszko и соавт. провели сравнение пациентов с СД и нормальной исходной функцией почек, и пациентов без СД [46]. В обеих группах частота КИ-ОПП была одинаковой (14% и 10% соответственно, $p=0,67$), но концентрация сывороточного NGAL в группе пациентов с СД через 2 часа ($p<0,05$), 4 ($p<0,01$) и через 8 часов ($p<0,01$) была значимо выше. Стоит отметить, что динамика как сывороточного NGAL, так и NGAL мочи была более быстрой, чем динамика других известных биомаркеров КИ-ОПП (CysC, KIM-1, IL-18 и L-FABP, см. ниже), а повышенные значения NGAL сыворотки и мочи сохранялись у пациентов с КИ-ОПП в течение 48 часов после введения РКС, в отличие от пациентов без ОПП.

Bachorzewska-Gajewska и соавт. исследовали концентрацию NGAL у 25 пациентов без СД с нормальным СКр, подвергнутых ЧКВ. Был обнаружен значимый рост концентрации NGAL сыворотки

Таблица 2 | Table 2

| Исследования NGAL NGAL studies | | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Количество пациентов | Характеристика пациентов | Частота КИ-ОПП, % | Время взятия маркера, ч | Заключение | Статистика | Авторы |
| 100 | СКФ > 60 мл | 11% | 0, 2, 4, 8, 24 | Значимое повышение NGAL уже через 2 часа | Повышение NGAL сыворотки через 2 часа ($p<0,05$), через 4 часа ($p<0,01$), через 8 часов ($p<0,05$), повышение NGAL мочи через 4 часа ($p<0,05$), через 8 часов ($p<0,001$), через 12 часов ($p<0,05$). | [38] |
| 140 | СД/без СД, СКФ > 60 мл | 14% (СД) 10% (без СД) | 0, 2, 4, 8, 24 | Значимое повышение NGAL в обеих группах, более значимо в группе СД | $p<0,05$ для обеих групп по сравнению с уровнем маркеров до введения контраста, $p<0,001$ для СД по сравнению с группой без СД | [39] |
| 25 | Без СД, СКФ > 60 мл | 0% | 0, 2, 4, 12 | Отсутствие КИ-ОПП. Значимое повышение NGAL уже через 2 часа | Повышение NGAL сыворотки через 2 часа ($p<0,05$), через 4 часа ($p<0,01$), повышение NGAL мочи через 4 и 12 часов ($p<0,05$). | [40] |
| 150 | СКФ > 60 мл | 8,7% | 0, 24 | Значимое повышение NGAL в течение первых 24 часов | $p<0,05$ по сравнению с группой контроля | [41] |
| 208 | СД + СКФ > 60 мл | 18,8% | 0, 2, 4, 12-24 | Значимое повышение NGAL уже через 2 часа | $p=0,03$ (2 ч), $p=0,007$ (4 ч), $p=0,0015$ (12-24 ч) | [42] |

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин/липокалин-2; СД – сахарный диабет.

CI-AKI – contrast-induced acute kidney injury; GFR – glomerular filtration rate; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin/lipocalin-2; DM – diabetes mellitus.

и мочи через 2 и 4 часа соответственно, с сохранением высокой концентрации до 48 часов после ЧКВ, несмотря на отсутствие динамики СКр [47]. В другом исследовании концентрация сывороточного NGAL оценивалась через 24 часа после диагностической КАГ (частота КИ-ОПП 8,7%) и была достоверно выше, чем у пациентов без клинически значимой КИ-ОПП [48].

Согласно исследованию Qureshi и соавт. достоверной разницы в концентрации NGAL сыворотки и мочи в ранние сроки и через 24 часа после ЧКВ у пациентов с имеющейся ХБП выявлено не было [49]. Таблица 2 суммирует наиболее значимые исследования NGAL в отношении КИ-ОПП.

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP)

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP), синтезируется в больших количествах в тканях, участвующих в их метаболизме. Идентифицировано два типа – печеночный и сердечный (L-FABP, H-FABP). H-FABP широко исследовался в отношении ишемии миокарда при остром коронарном синдроме, в настоящий момент его диагностическое значение при КИ-ОПП ограничено. L-FABP локализован в том числе в цитоплазме клеток проксимальных канальцев почек [50], он селективно связывается со свободными цитоплазматическими жирными кислотами и продуктами перекисного окисления липидов при гипоксическом клеточном повреждении. Несмотря на то, что повышенные уровни L-FABP могут наблюдаться на фоне незначительного печеночного повреждения, L-FABP является специфическим маркером именно в отношении почечного повреждения [51, 52].

Одно из исследований, проведенных у пациентов после ЧКВ, продемонстрировало ранний ответ L-FABP на почечное повреждение [47] – концентрация маркера значимо повышалась через 4 часа ($p < 0,001$) и оставалась повышенной в течение 48 часов ($p < 0,001$) после вмешательства. Обнаруженные данные, однако, не были подтверждены Malyszko и соавт., показавшими повышение уровня L-FABP у пациентов с КИ-ОПП лишь через 24 часа [46].

Manabe и соавт. исследовали пациентов со стабильной ХБП, перенесших КАГ [53]. Концентрация L-FABP оценивалась до, через 24 и через 48 часов после вмешательства. Независимыми предикторами развития КИ-ОПП являлись исходный уровень L-FABP $> 24,5$ пг/г, исходно повышенный СКр, фракция выброса менее 40% и постоянный приём иАПФ. L-FABP сыворотки через сутки ($p = 0,014$) и двое суток ($p = 0,003$) после процедуры был значимо повышен в группе пациентов с КИ-ОПП. Чувствительность и специфичность тестов составили 82% и 69% соответственно ($p = 0,002$) при частоте КИ-ОПП 8,6%.

Две группы исследователей обнаружили похожую закономерность с увеличением концентрации L-FABP через сутки и двое суток после плановой КАГ (с выполнением ЧКВ и без ЧКВ). Через 14 дней после процедуры на фоне нормализации СКр у пациентов из группы КИ-ОПП концентрация L-FABP оставалась повышенной, в то время как в группе без КИ-ОПП концентрация была нормальной [54, 55].

Молекула повреждения почки-1 (KIM-1)

Молекула повреждения почки-1 – трансмембранный гликопротеин, вовлечённый в дифференцировку Т-хелперов, принадлежащий к суперсемье иммуноглобулинов, и не экспрессирующийся в здоровых клетках почечного эпителия. Повышение концентрации KIM-1 за счёт синтеза в проксимальных канальцах происходит в ответ на ишемию, при воздействии нефротоксичных препаратов, и при ХБП [56-59]. Патофизиологическая роль KIM-1 при КИ-ОПП, вероятнее всего, связана с дедифференцировкой и редукцией остатков канальцевых клеток и следующими за ними обструкцией канальцев и фагоцитозу клеточного детрита.

Malyszko и соавт. изучили изменение концентрации KIM-1 у 140 пациентов после КАГ и выяснили, что значимое повышение концентрации маркера выявляется только через 24 ($p < 0,05$) и 48 часов ($p < 0,05$) после введения РКС, уступая в диагностической значимости NGAL и IL-18 [46]. На сегодняшний день KIM-1 практически не исследовался в контексте КИ-ОПП после ЧКВ.

Цистатин С (CysC)

CysC – эндогенный цистеин-протеиназный ингибитор, синтезируемый во всех ядродержащих клетках. Он играет важную роль во внутриклеточном катаболизме различных пептидов и белков. CysC продуцируется и высвобождается в плазму в относительно постоянном количестве, не имеет связывающего белка, практически полностью (на 99%) элиминируется в процессе клубочковой фильтрации и не секретируется проксимальными почечными канальцами [57, 60-62]. Его уровень не зависит от расы, возраста, пола, мышечной массы, наличия инфекции, болезни печени, воспаления или приёма глюкокортикостероидов [63].

Пациенты, у которых развилось КИ-ОПП после КАГ, имели исходно повышенный уровень CysC по сравнению с пациентами без КИ-ОПП ($1,36 \pm 0,28$ мг/л против $1,08 \pm 0,22$, $p = 0,007$), что подтверждает гипотезу о влиянии исходно сниженной почечной функции на риск развития КИ-ОПП после КАГ или ЧКВ [55]. На основе описанных характеристик CysC является потенциально перспективным биомаркером КИ-ОПП.

Интерлейкин-18 (IL-18)

IL-18 – провоспалительный цитокин, секретируемый клетками канальцевого эпителия. Играет важную роль в патогенезе различной почечной патологии, в процессе активации макрофагов и, в отличие от NGAL, является нейтрофил-независимым биомаркером. В активную форму IL-18 конвертируют внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспазы-1. Активная форма цитокина далее экскретируется клеткой и после активации в проксимальных канальцах попадает в интерстициальное пространство и в мочу [64].

Ling и соавт. оценили динамику IL-18 у 150 пациентов с выполненной КАГ. У тринадцати пациентов (8,7%) развилась КИ-ОПП. У этих больных уровень IL-18 был значимо повышен через 24 часа после процедуры (площадь под кривой, ППК – 0,75, $p=0,011$, ОПШ 10,7). Также было обнаружено, что уровень IL-18 через 24 часа после введения РКС являлся независимым предиктором отдаленных значимых сердечно-сосудистых событий (ОР 2,09, $p<0,01$) [48].

Malyszko и соавт. обнаружили значимое повышение IL-18 через 2 часа после КАГ ($p<0,05$) с достижением максимума концентрации через 24 часа ($p<0,01$) [46]. Исследование He и соавт., напротив, не выявило статистически значимого различия уровня IL-18 в группах с КИ-ОПП и без таковой через 24 и 72 часа после введения РКС ($p<0,05$), при частоте КИ-ОПП 9,5% [65].

Интерлейкин-6 (IL-6)

IL-6 – это плеiotропный цитокин, обладающий как про- так и противовоспалительными свойствами. IL-6 секретируется эндотелиальными клетками в больших количествах в ответ гипоксию, тканевое повреждение, нарушение функции внутренних органов и синтез фактора некроза опухоли- α (TNF- α). В клетках мишенях IL-6 соединяется с рецептором IL-6R, который прямым путём активирует гликопротеин 130 (gp130) и ведет к включению Janus kinase (JAK)/белков семейства STAT сигнального пути, с последующей активацией сигнального белка STAT3. Распределение IL-6R ограничено гепатоцитами, субпопуляциями моноцитов, нейтрофилов и некоторыми популяциями T- и B-лимфоцитов.

На сегодняшний день нет исследований, оценивавших связь повышения концентрации IL-6 в контексте КИ-ОПП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) или со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС).

Интерлейкин-8 (IL-8)

IL-8, также известный как фактор хемотаксиса, имеет две первичные функции – запускает

процессы хемотаксиса и миграции нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов к месту инфекции и воспаления. Цитокин секретируется любыми клетками с толл-подобными рецепторами, которые вовлечены в процесс врожденного иммунного ответа. Как мономер, так и димер IL-8 являются активаторами рецепторов CXCR1 и CXCR2, являющихся хемокинными агентами для лимфоцитов.

Данные о связи IL-8 с ОПП крайне ограничены. Одно исследование продемонстрировало зависимость уровня IL-8 мочи с продолженной дисфункцией почечного аллотрансплантата из-за реперфузионного повреждения [66]. Динамика уровня IL-8 плазмы может служить предикторами развития ОПП у пациентов с сепсисом, а среди тяжелобольных пациентов с ОПП высокие уровни IL-8 плазмы являлись предикторами смерти [66].

На сегодняшний день нет исследований, оценивавших связь повышения концентрации IL-8 в контексте КИ-ОПП у пациентов с ОКС или с СИБС.

Комбинация биомаркеров

Возможность использования комбинации биомаркеров ОПП является перспективной темой исследования и подлежит глубокому изучению. Endre и соавт. [42] отмечают крайне небольшое количество публикаций в данной области, а сложности в поиске определения клинической значимости единой панели биомаркеров связаны с широкой вариабельностью возможной их комбинации. В теории, комбинирование нескольких маркеров, отражающих различные механизмы развития ОПП, имеет существенное значение в диагностике КИ-ОПП.

Использование готовой панели определенных биомаркеров может увеличить чувствительность и специфичность ранней диагностики КИ-ОПП. Nan и соавт. [58] обнаружили, что комбинация NGAL, KIM-1 и NAG (N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза) улучшает ППК для выявления ОПП до 0,80 при заборе маркеров сразу и до 0,84 при заборе через 3 часа после кардиохирургического вмешательства. Данная комбинация биомаркеров показала преимущества в выявлении ОПП по сравнению с любым из этих маркеров по отдельности.

Еще одно подтверждение приемлемости такого подхода в диагностике ОПП получено в исследовании, сравнивавшем прогностическую значимость CysC после плановых кардиохирургических вмешательств. Определение одного CysC показало чувствительность и специфичность 71% и 92% соответственно, а комбинация NGAL, CysC, IL-18, NAG и ретинол-связывающего белка (RBP) продемонстрировала лучшие результаты с чувствительностью и специфичностью 93% и 92% соответственно с ППК 0,98 ($p<0,001$) [67].

Заключение

При отсутствии профилактики и ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в заместительной почечной терапии, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной смертности [2, 15]. Ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает исследования в области его ранней диагностики крайне актуальными. Определенные биомаркеры ОПП доказали свою эффективность в нескольких исследованиях, но необходимо детальное изучение возможности их комбинирования с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам после ЧКВ [19, 55, 62, 68].

Ни один из авторов не имеет конфликтов интересов

The authors declare no conflicts of interest

Список литературы

1. *Alekyan B.G. et al.* Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год // Эндоваскулярная хирургия. 2018. Vol. 2, № 5. P. 93-240.
2. *Alekyan B.G. et al.* Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zaboлевaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii – 2017 god // Endovaskulyarnaya khirurgiya. 2018. Vol. 2, № 5. P. 93-240.
3. *McCullough P.A. et al.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury // J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier, 2016. Vol. 68, № 13. P. 1465-1473.
4. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int Suppl. 2012. Vol. 2.
5. *Mehran R., Nikolsky E.* Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. // Kidney Int. Suppl. 2006. Vol. 69, № 100. P. S11–S15.
6. *McCullough P.A.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51, № 15. P. 1419-1428.
7. *Persson P., Hansell P., Liss P.* Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy // Kidney Int. 2005. Vol. 68, № 1. P. 14-22.
8. *Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S.* Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: A role in contrast medium-induced nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20, № SUPPL. 1. P. 6-11.
9. *McCullough P.A., Soman S.S.* Contrast-Induced Nephropathy // Crit. Care. 2005. Vol. 21. P. 261-280.
10. *Nash K., Hafeez A., Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency. // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39, № 5. P. 930-936.
11. *Mehran R. et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44, № 7. P. 1393-1399.
12. *Aspelin P. et al.* Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 491-499.
13. *Lautin M. et al.* Radiocontrast-Associated Dysfunction: Incidence Renal and Risk Factors // Am. J. Roentgenol. 1991. Vol. 157, № 1. P. 49-58.
14. *Гафаров В.В. et al.* Высокий уровень тревожности и риск развития в течение 16 лет сердечно-сосудистых заболеваний среди населения в России/Сибири (Программа ВОЗ “MONICA-Психосоциальная”) // Российский кардиологический журнал. 2017. Vol. 1, № 141. P. 106-113.
15. *Gafarov V.V. et al.* Vysokiy uroven trevozhnosti i risk razvitiya v techenie 16 let serdechno-sosudistyykh zaboлевaniy sredi naseleniya v Rossii/Sibiri (Programma VOZ “MONICA-Psikhosotsialnaya”) // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2017. Vol. 1, № 141. P. 106-113.
16. *Stevens P.E. et al.* Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results // Kidney Int. 2007. Vol. 72, № 1. P. 92-99.
17. *Narula A. et al.* Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35, № 23. P. 1533-1540.
18. *Caixeta A., Nikolsky E., Mehran R.* Prevention and treatment of contrast-associated nephropathy in interventional cardiology. // Curr. Cardiol. Rep. 2009. Vol. 11, № 5. P. 377-383.
19. *McCullough P.A. et al.* Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 98, № 6. P. 27-36.
20. *Solomon R.J. et al.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: Cause and effect? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4, № 7. P. 1162-1169.
21. *Giacoppo D. et al.* Impact of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention on short- and long-term outcomes: Pooled analysis from the HORIZONS-AMI and ACUTY trials // Circ. Cardiovasc. Interv. 2015. Vol. 8, № 8.
22. *Parfrey P.* The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy // CardioVascular and Interventional Radiology. 2005. Vol. 28, № SUPPL. 2.
23. *James M.T. et al.* Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography // Circulation. 2011. Vol. 123, № 4. P. 409-416.
24. *Maioli M. et al.* Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52, № 8. P. 599-604.
25. *Weisbord S.D. et al.* Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2017. Vol. 378, № 7. P. 603-614.
26. *Su X. et al.* Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2017. Vol. 69, № 1.
27. *Wang N. et al.* The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 209. P. 319-327.
28. *Molen A.J. Van Der et al.* Post-contrast acute kidney

injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines // Eur. Radiol. European Radiology, 2018. Vol. 28, № 7. P. 2845-2855.

27. *Molen A.J., Van Der et al.* Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients American College of Radiology // Eur. Radiol. European Radiology, 2018. P. 2856-2869.

28. *Fliser D. et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: Definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27, № 12. P. 4263-4272.

29. *Г.В. Волгина, Н.А. Козловская, А.Ю.Щекокичхин.* Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии [Electronic resource] // Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. 2015. P. 1-18.

G.V. Volgina, N.L. Kozlovskaya, D.Yu. Shebekochikhin. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu kontrast-indutsirovannoy nefropatii [Electronic resource] // Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii, Assotsiatsiya nefrologov Rossii. 2015. P. 1-18.

30. *Brar S.S. et al.* Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The POSEIDON randomised controlled trial // Lancet. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 383, № 9931. P. 1814-1823.

31. *Nijssen E.C. et al.* Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial // Lancet. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 389, № 10076. P. 1312-1322.

32. *Khurja A.* KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // Nephron – Clin. Pract. 2012. Vol. 120, № 4. P. 179-184.

33. *Jörres A. et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 2: Renal replacement therapy // Nephrology Dialysis Transplantation. 2013. Vol. 28, № 12.

34. *Mehran R. et al.* Ionic Low-Osmolar Versus Nonionic Iso-Osmolar Contrast Media to Obviate Worsening Nephropathy After Angioplasty in Chronic Renal Failure Patients // JACC Cardiovasc. Interv. 2009. Vol. 2, № 5. P. 415-421.

35. *Solomon R.* Preventing contrast-induced nephropathy: problems, challenges and future directions // BMC Med. 2009. Vol. 7, № 1. P. 24.

36. *Gurm H.S. et al.* Contemporary use and effectiveness of n-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing percutaneous coronary intervention // JACC Cardiovasc. Interv. Elsevier Inc., 2012. Vol. 5, № 1. P. 98-104.

37. *Andreucci M. et al.* Acute kidney injury by radiographic contrast media: Pathogenesis and prevention // Biomed Res. Int. Hindawi Publishing Corporation, 2014. Vol. 2014.

38. *McCullough P.A. et al.* A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48, № 4. P. 692-699.

39. *Solomon R.* The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients // Kidney Int. 2005. Vol. 68, № 5. P. 2256-2263.

40. *Waikar S.S., Bonventre J. V.* Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 672-679.

41. *Murray P.T. et al.* Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference // Kidney Int. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 85, № 3. P. 513-521.

42. *Endre Z.H., Pickering J.W.* Biomarkers and creatinine in AKI: The trough of disillusionment or the slope of enlightenment? // Kidney Int. 2013. Vol. 84, № 4. P. 644-647.

43. *Lichosik M. et al.* Interleukin 18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children // Cent. Eur. J. Immunol. 2015. Vol. 40, № 4. P. 447-453.

44. *Haase M., Mertens P.R.* Urinary biomarkers-silver bullets to faster drug development and nephron protection // Nephrol. Dial. Transplant. 2010. Vol. 25, № 10. P. 3167-3169.

45. *Bachorzewska-Gajewska H. et al.* Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? // Kidney Blood Press. Res. 2007. Vol. 30, № 6. P. 408-415.

46. *Malyszko J. et al.* Urinary and Serum Biomarkers after Cardiac Catheterization in Diabetic Patients with Stable Angina and without Severe Chronic Kidney Disease // Ren. Fail. 2009. Vol. 31, № 10. P. 910-919.

47. *Bachorzewska-Gajewska H., Poniatowski B., Dobrzycki S.* NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. // Adv Med Sci. 2009. Vol. 54. P. 221-224.

48. *Ling W. et al.* Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography // Nephron – Clin. Pract. 2008. Vol. 108, № 3.

49. *Qureshi A.C. et al.* Serum NGAL identifies contrast nephropathy early in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease undergoing coronary angiography and angioplasty // Heart. 2011. Vol. 97, № Suppl 1. P. 17-18.

50. *McMahon B.A., Murray P.T.* Urinary liver fatty acid-binding protein: Another novel biomarker of acute kidney injury // Kidney Int. Nature Publishing Group, 2010. Vol. 77, № 8. P. 657-659.

51. *Portilla D. et al.* Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // Kidney Int. 2008. Vol. 73, № 4. P. 465-472.

52. *Doi K., Noiri E., Sugaya T.* Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care // Curr. Opin. Crit. Care. 2011. Vol. 16, № 6. P. 545-549.

53. *Manabe K. et al.* Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury // *Eur. J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 42, № 5. P. 557-563.

54. *Nakamura T. et al.* Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47, № 3. P. 439-444.

55. *Kato K. et al.* Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. // *Circ. J.* 2008. Vol. 72, № 9. P. 1499-1505.

56. *Belcher J.M., Edelstein C.L., Parikh C.R.* Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury // *Am. J. Kidney Dis.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 57, № 6. P. 930-940.

57. *Stacul F. et al.* Strategies to Reduce the Risk of Contrast-Induced Nephropathy // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98, № 6 SUPPL. 1. P. 59-77.

58. *Han W.K. et al.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62, № 1. P. 237-244.

59. *Waanders F. et al.* Kidney injury molecule-1 in renal disease // *J. Pathol.* 2010. Vol. 220, № 1. P. 7-16.

60. *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. Vol. 120, № 2. P. 631-636.

61. *Grubb A.O.* Cystatin C-Properties and use as diagnostic marker. 2001. Vol. 35. P. 63-99.

62. *Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В.* Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I // *Нефрология.* 2014. Vol. 18, № 4. P. 25-35.

Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochek. Soobshchenie I // *Nefrologiya.* 2014. Vol. 18, № 4. P. 25-35.

63. *Zhu J. et al.* Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass // *Clin. Chim. Acta.* 2006. Vol. 374, № 1-2. P. 116-121.

64. *Melnikov V.Y. et al.* Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107, № 9. P. 1145-1152.

65. *He H. et al.* Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 8, № 4. P. 1263-1266.

66. *Vanmassenhove J. et al.* Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28, № 2. P. 254-273.

67. *Che M. et al.* Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery // *Nephron – Clin. Pract.* 2010. Vol. 115, № 1. P. c66-c72.

68. *Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В.* Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II // *Нефрология.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 51-58.

Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochek. Soobshchenie II // *Nefrologiya.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 51-58.

Дата получения статьи: 10.11.2018

Дата принятия к печати: 13.07.2019

Submitted: 10.11.2018

Accepted: 13.07.2019