

© Ю.В. Лаврищева, А.О. Конради, А.А. Яковенко, А.Ш. Румянцев, 2022
УДК [616.132.2-089.843-073.755.4-06 : 616.61-001] : 577.088

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-34-45

БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОСТКОНТРАСТНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Юлия Владимировна Лаврищева^{1✉}, Александра Олеговна Конради²,
Александр Александрович Яковенко³, Александр Шаликович Румянцев^{4,5}

^{1,2} Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³ кафедра нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ lavrisheva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

² konradi@almazovcentre.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

³ leptin-rulit@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

^{4,5} rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

РЕФЕРАТ

Высокая распространенность ишемической болезни сердца требует увеличения интервенционных вмешательств с использованием рентгеноконтрастных веществ (РКВ). Одним из возможных последствий является развитие острого повреждения почек (ОПП). Ранее формирование ОПП после процедуры с введением контраста всегда расценивалось как контраст-индуцированное. Учитывая сложность патогенеза ОПП, в настоящее время рекомендуется использовать более всеобъемлющий термин «постконтрастное ОПП» (ПК-ОПП). Основным критерием диагностики считается увеличение концентрации сывороточного креатинина не менее чем на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или не менее чем в 1,5–1,9 раза от исходного уровня в течение 48–72 ч после процедуры. ПК-ОПП является частым осложнением после внутрисосудистого введения йодсодержащих контрастных веществ и ассоциировано с увеличением длительности пребывания в стационаре и неблагоприятным отдаленным прогнозом, включая нежелательные сердечно-сосудистые события, а также трансформацию в хроническую болезнь почек. ПК-ОПП развивается у 5–20 % госпитализированных пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Аналоги йодсодержащих РКВ пока не разработаны, поэтому полностью избежать ПК-ОПП не представляется возможным. Основным диагностическим критерий не является биомаркером по сути, а отражает тяжесть уже состоявшегося повреждения. В связи с этим актуальным остается вопрос о поиске таких биомаркеров, которые способствовали бы не только ранней диагностике, но и профилактике данного осложнения. В настоящее время идентифицированы новые и более ранние сывороточные и мочевые биомаркеры для диагностики повреждения почек, которые могут быть выявлены до момента повышения уровня креатинина в сыворотке крови. В обзоре представлена информация о наиболее актуальных биомаркерах ПК-ОПП.

Ключевые слова: острое повреждение почек, чрескожные коронарные вмешательства, сердечно-сосудистые события, биомаркеры, рентгеноконтрастные вещества, креатинин

Для цитирования: Лаврищева Ю.А., Конради А.О., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Биомаркеры острого постконтрастного повреждения почек у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства. *Нефрология* 2022;26(2):34-45. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-34-45

BIOMARKERS OF ACUTE POST-CONTRAST KIDNEY INJURY IN PATIENTS UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

Yulia V. Lavrishcheva^{1✉}, Alexandra O. Konradi², Alexandr A. Jakovenko³,
Alexandr Sh. Rumyantsev^{4,5}

^{1,2} Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³ Department of Nephrology and Dialysis, 4Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Department of Propedeutics of internal diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Department of Faculty therapy, Saint-Petersburg state University, Saint-Petersburg, Russia

¹ lavrisheva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

² konradi@almazovcentre.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

³ leptin-rulit@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

^{4,5} rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

ABSTRACT

The high prevalence of coronary heart disease requires an increase in interventional interventions using X-ray contrast agents. One of the possible consequences is the development of acute kidney injury (AKI). Previously, the formation of AKI after the procedure with the introduction of contrast was always regarded as contrast-induced. Given the complexity of the pathogenesis of AKI, it is currently recommended to use a more comprehensive term "post-contrast AKI" (. The manifestations of PC-AKI include an absolute (greater than or equal to 0.3 or more or equal to 0.5 mg / dL) or relative (greater than or equal to 25 %) increases in serum creatinine (sCr) compared with baseline values, occurring 48–72 hours after intravascular administration of RKV. PC-AKI is a common complication following intravascular administration of iodine-containing contrast media and is associated with prolonged hospital stay and poor long-term prognosis, including unwanted cardiovascular events, and complete loss of renal function. PC-AKI occurs in 5-20% of hospitalized patients undergoing percutaneous coronary interventions. Unfortunately, there are currently no analogues of iodine-containing RKV, and therefore the question of finding optimal PC-AKI biomarkers for the purpose of early diagnosis and prevention of this formidable complication remains relevant. The diagnosis of PC-AKI is based on an increase in serum creatinine, which is a late biomarker of kidney damage. New and earlier serum and urinary biomarkers for the diagnosis of kidney damage have now been identified that can be detected before serum creatinine levels rise. This article provides information on the most relevant and modern biomarkers of PC-AKI.

Keywords: acute kidney injury, percutaneous coronary interventions, cardiovascular events, biomarkers, X-ray contrast agents, creatinine

For citation: Lavrishcheva Yu.A., Konradi A.O., Yakovenko A.A., Rumyantsev A.S. Biomarkers of acute post-contrast kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):34-45 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-2-34-45

ВВЕДЕНИЕ

Этиология острого повреждения почек (ОПП) включает разнообразные внешние и внутренние причины. Памятуя базисный принцип медицины – «не навреди», особое внимание уделяется воздействию лекарственных препаратов и диагностических средств. Снижение выделительной функции почек после интервенционных вмешательств с использованием рентгеноконтрастных веществ (РКВ) далеко не всегда позволяет проследить причинно-следственную связь между ними. Поэтому в последнем пересмотре рекомендаций Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) рекомендуется использовать термин «постконтрастное ОПП» (ПК-ОПП) [1]. Практически все наблюдательные исследования и мета-анализы по данной проблеме основываются на ретроспективных данных. Основное ограничение заключается в том, что при данном дизайне, как правило, нет возможности контролировать все возможные искажающие факторы. Поэтому объективизировать реально лишь ассоциацию, но не причинно-следственную связь.

Основным критерием диагностики ПК-ОПП считается увеличение концентрации сывороточного креатинина не менее чем на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или не менее чем в 1,5–1,9 раза от исходного уровня в течение 48–72 ч после процедуры [1, 2]. Уровень сывороточного креатинина (sCr) после внутрисосудистого введения РКВ достигает пика на 3–5-е сутки и нормализуется обычно в течение 2 нед [2]. При строгом следовании перечисленным критериям диагноз ОПП возможно установить только на 2–3-и сутки от момента события. К тому же следует учитывать, что временные рамки ОПП вообще ограничены одной неделей [3]. Кроме того,

изменение уровня sCr крови может быть обусловлено не только затруднением экскреции почками, но и темпами его продукции (мышечная масса, пол, возраст), а также состоянием гидратации [3]. Все перечисленное делает sCr недостаточно специфичным для диагностики ПК-ОПП и стимулирует интерес к поиску других биомаркеров, позволяющих в более ранние сроки выявить повреждение почек. Несмотря на это, ПК-ОПП является третьей по частоте причиной внутрибольничного развития ОПП после снижения почечной перфузии в рамках преренального ОПП и лекарственной нефротоксичности [4, 5]. Распространённость ПК-ОПП варьирует в широких пределах и может достигать 20% пациентов госпитализированных по любому поводу [4, 5].

Условно все биомаркеры можно разделить на 2 функциональные группы:

1) отражают изменения экскреторной функции почек (например, sCr или цистатин С, Cys-C);

2) отражают структурное повреждение почек (например, молекула 1 повреждения почек, интерлейкин-18, ИЛ-18).

За последние годы для ранней диагностики ОПП были предложены ряд новых биомаркеров. Повышение из концентрации в сыворотке крови и/или моче может отражать разные патофизиологические механизмы:

- нарушение экскреторной функции почек;
- нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах;
- высвобождение из поврежденных клеток;
- увеличение продукции в ответ на клеточное/тканевое повреждение.

Комбинируя исходный набор параметров, стало возможным выделить 4 групп пациентов:

1. без изменения маркеров;

2. с изменениями только функциональных маркеров;
3. с изменениями только маркеров повреждения;
4. с изменениями и функциональных маркеров и маркеров повреждения.

Такая категоризация позволяет выделить пациентов с субклиническим ОПП, когда отмечается увеличение маркеров повреждения без одновременного снижения экскреторной функции почек. В качестве примера можно представить ситуацию, когда на фоне воздействия нефротоксичного препарата снижение экскреторной функции почек либо не происходит, либо она определяется через некоторый промежуток времени после обнаружения повреждения почек. Весьма вероятно, что именно такие пациенты имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, включая необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ) и смерть [6].

Идеальный биомаркер для определения ПК-ОПП должен соответствовать семи критериям [7]:

1. Высокочувствительный и высокоспецифичный.
2. Из легкодоступных источников (кровь или моча).
3. Легко и быстро измеряемый.
4. Экономичный.
5. Эффективен для диагностики в субклинической фазе ОПП.
6. Быстро реагирует в ответ на лечебные мероприятия.
7. Позволяет стратифицировать риска и прогнозировать исход повреждения почек.

8. Дает информацию о механизме развития ОПП.

Патофизиология ПК-ОПП

РКВ могут вызывать острое повреждение канальцевого эпителия благодаря трем основным механизмам [8, 9]:

1. прямой цитотоксический эффект;
2. нарушение внутрипочечной гемодинамики;
3. активация перекисного окисления липидов.

Цитотоксические эффекты РКВ включают активацию апоптоза, снижение устойчивости клеточных мембран, повышение активности ферментов щеточной каймы и лизосом; фрагментацию клеточной ДНК; угнетение сигнального пути PI3K/AKT/mTOR; активацию сигнального пути MAPK, ядерного транскрипционного фактора κ B, а также каспаз [8, 9]. Считается, что ядерный фактор κ B и N-концевые киназы c-Jun участвуют в активации синтеза провоспалительного IL-8 [9].

Нарушения внутрипочечной гемодинамики – результат дисбаланса между активностью вазоконстрикторов и вазодилататоров. Высокая осмоляль-

ность РКВ способствует начальному увеличению внутрипочечного кровотока и, соответственно, скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В ответ на увеличение СКФ компенсаторно усиливается реабсорбция натрия клетками проксимальных канальцев. Работа натрий-калиевой АТФазы требует значительных затрат энергии: на один цикл – от 7 до 11 ккал/моль. Довольно быстрое истощение локальных энергетических ресурсов вызывает активацию местных регуляторных механизмов с увеличением продукции вазодилататоров (аденозин, оксид азота, простагландин E₂), что приводит к перераспределению кровотока. Внутриклубочковое давление снижается (а следовательно, снижается и СКФ). В связи с этим на 10–25% больше крови попадает в перитубулярные капилляры. С одной стороны, это увеличивает скорость синтеза АТФ. Вместе с тем, облигатная реабсорбция натрия прямо пропорциональна СКФ. Поэтому снижение первой обуславливает снижение второй. В условиях увеличения энергообеспечения такой механизм способствует «выживанию» клеток эпителия проксимальных канальцев. Однако биосинтез простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов включает стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот, что оказывает влияние не только непосредственно на тонус сосудов микроциркуляторного русла, но и увеличивает адгезивно-агрегационные свойства форменных элементов крови [10].

БИОМАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

Креатинин

Креатинин является наиболее широко используемым эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2]. Он синтезируется с постоянной скоростью и свободно фильтруется в клубочках в обычных условиях. Однако при снижении СКФ включается механизм его удаления путем секреции в дистальных канальцах [2]. Мощность этого механизма составляет от 10 до 40% от его обычной продукции [2]. Это удобный и дешевый биомаркер, но на его концентрацию в сыворотке крови влияют несколько факторов, включая возраст, пол, физическую активность, лекарственные средства, мышечную массу, статус питания, объем пищи и ее состав [2].

Как уже упоминалось, при ПК-ОПП отмечается медленная динамика sCr. Кроме того, следует отметить, что увеличение его концентрации в сыворотке крови ассоциируется с повреждением не менее 50% массы действующих нефронов. Необходимо упомянуть о том, что верхняя граница нормы sCr варьирует в зависимости от лаборатории. Так, в двух

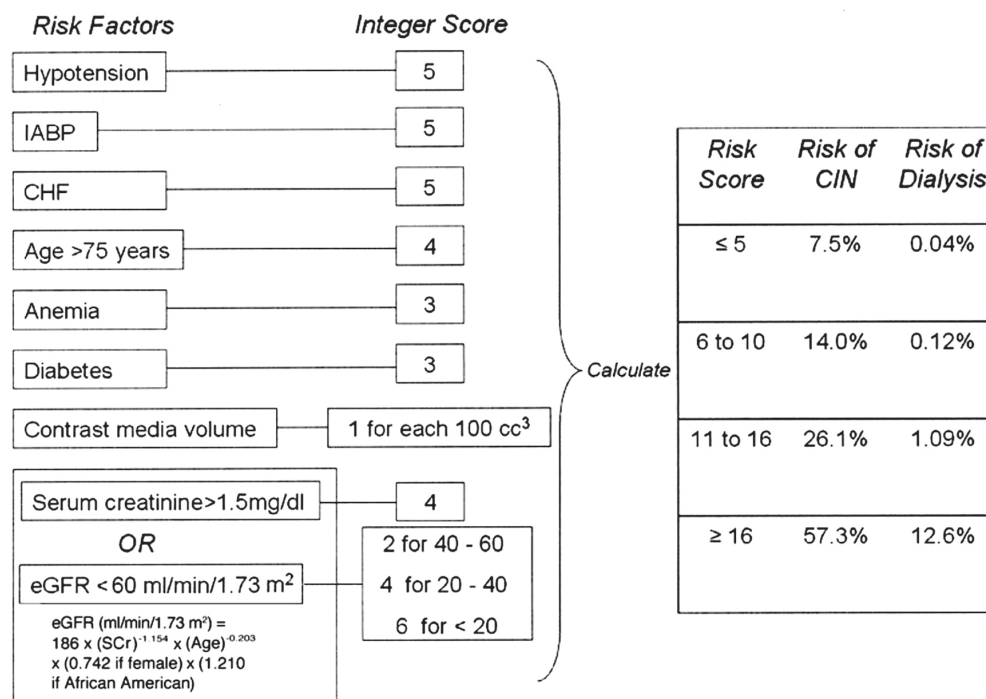


Рисунок. Шкалы риска контраст-индуцированной нефропатии.

Figure 1. Risk scores for contrast-induced nephropathy.

CIN – контраст-индуцированная нефропатия; Hypotension – систолическое АД менее 80 мм рт. ст., требующее ведения инотропов или использования в течение не менее 1 ч после процедуры или внутриаортальной баллонной контрпульсации (IABP) в течение 24 ч до или после процедуры; CHF – сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA или отек легких в анамнезе; Age – возраст; Anemia – анемия; Diabetes – сахарный диабет; Contrast media volume – объем введенного контрастного вещества; cc³ – миллилитры; Serum creatinine – креатинин сыворотки крови; eGFR – расчётная скорость клубочковой фильтрации до процедуры; Risk score – число баллов; Risk of CIN – вероятность развития контраст-индуцированной нефропатии; Risk of Dialysis – вероятность использования гемодиализа.

наиболее известных сетевых лабораториях Санкт-Петербурга – «Хеликс» и «Инвитро» значения для взрослых мужчин составляют 106 и 104 мкмоль/л соответственно, а для женщин – 80 и 90 мкмоль/л. Отчасти по этой причине при ОПП более важным считают повышение sCr на 27 мкмоль/л и выше безотносительно к абсолютным его значениям.

Несмотря на критические замечания в адрес расчетных формул по креатинину, нельзя не отметить полезность использования шкалы риска развития контраст-индуцированной нефропатии, разработанной R. Mehran и соавт. [11].

Альбуминурия

Альбуминурия – важный маркер повреждения структуры и функции клубочков/проксимальных канальцев. Кроме того, это известный маркер прогрессирования хронической болезни почек. Однако ее величина взаимосвязана с особенностями питания, физической активности, приемом некоторых лекарственных препаратов и клиническими состояниями (например лихорадкой) [12]. Хотя термин «микроальбуминурия» не рекомендован к употреблению, тем не менее, его нередко используют при публикации наблюдательных исследований. Под микроальбуминурией понимают такое

количество альбумина в моче, которое находится ниже порога определения альбумина с помощью обычных индикаторных тест-полосок. Потеря этого белка в пределах от 30 до 300 мг/л трактуется как альбуминурия, более 300 мг/л – ассоциируется с протеинурией [12, 13]. Альбуминурия не менее 30 мг/сут, как правило, отражает изменения структуры стенки гломерулярных капилляров [13]. Чтобы преодолеть трудности, связанные со сбором суточной мочи, альбуминурию оценивают по количеству альбумина, стандартизованному на количество креатинина в однократном образце мочи [13]. Ограничения использования альбуминурии при ОПП связаны, в первую очередь, именно с коррекцией показателя на уровень креатинина в моче. На начальном этапе развития синдрома он снижается, а затем постепенно увеличивается. Соответственно и соотношение альбумин/креатинин мочи сначала завышает, а впоследствии занижает истинную величину альбуминурии [13]. Кроме того, следует учитывать, что альбуминурия может отражать не только наличие ОПП, но и ХБП, независимо от этиологии последней (артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания крови и т.д.) [14]. В этом отношении представляет интерес подход, ко-

торый был использован С. Wang и соавт. [15]. Авторы использовали произведение объема вводимого контрастного вещества на соотношение альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль) в разовой порции. Отрезная точка 1186 единиц обладала чувствительностью 80,0% и специфичностью 62,2% и улучшала точность прогноза развития ОПП в 5 раз.

Цистатин С (Cys-C)

Цистатин С – функциональный биомаркер клубочковой фильтрации, более чувствительный, чем sCr для выявления острых (в течение 24 ч) изменений функции почек [16]. Это белок с молекулярной массой 13 кДа, член семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ, который присутствует во всех ядродержащих клетках. Cys-C фильтруется клубочками и затем метаболизируется в клетках проксимальных почечных канальцев после опосредованного мегалином эндоцитоза [16]. Cys-C не секретируется проксимальными почечными канальцами. Все клетки тела, содержащие ядра, производят цистатин С со стабильной скоростью. Таким образом, концентрация цистатина С в крови коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации [17, 18]. Уровень белка в крови не зависит от массы тела и роста, мышечной массы и пола [18]. Референтные уровни Cys-C сыворотки (мг/л): мужчины – 0,50–0,96; женщины – 0,57–0,96 [19]. По этим причинам Cys-C сыворотки крови может быть полезным маркером для выявления как хронических, так и острых изменений СКФ [20, 21]. Кроме того, Cys-C распределяется во внеклеточной жидкости, тогда как креатинин распределяется, в том числе, и во внутриклеточной жидкости, поэтому при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м² повышение его сывороточной концентрации происходит в 2,0–2,5 раза медленнее [22, 23]. Было показано, что при ПК-ОПП пик уровня Cys-C в сыворотке крови достигается уже через 24 ч после введения РКВ, что позволяет выявлять даже незначительные изменения СКФ [24, 25]. Вместе с тем, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности показателя (81,8 и 98,2% соответственно) отмечается лишь при увеличении его концентрации не менее чем на 50% после рентгеноконтрастной процедуры [26]. С. Brigootti и соавт. продемонстрировали, что у 410 пациентов с хроническим заболеванием почек, перенесших коронарную и/или периферическую ангиографию и/или ангиопластику, повышение концентрации Cys-C в сыворотке более или равное 10% через 24 ч после воздействия РКВ было связано с увеличением sCr не менее 27 мкмоль/л и также являлось независимым предиктором серьезных последствий в течение 1 года, включая смерть

и необходимость начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) [27]. При этом важно отметить, что повышение уровня Cys-C в сыворотке менее чем на 10% в течение 24 ч исключало ПК-ОПП [27]. В обычных условиях Cys-C в моче обнаруживаться не должен, поэтому его появление в моче рассматривают в качестве маркера нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах, при которой он может возрастать до 200 раз, особенно при развитии ОПП [27]. Референтные уровни цистатина С в моче (мг/л): в норме – 0,096±0,044; при тубулярных заболеваниях – 4,31±3,85; при гломерулярных заболеваниях – 0,106±0,133 [28]. Верхний референтный предел для Cys-C мочи не зависит от пола и возраста [28].

Бета 2-микроглобулин (B2M, B₂M, Thymotaxin, Beta₂-Microglobulin)

B2M был впервые обнаружен в 1964 году в моче при отравлениях кадмием и у пациентов с болезнью Вильсона [29]. Третичная структура молекулы подобна константному домену иммуноглобулинов, однако, в отличие от них B2M не образует димеры, а скорее, ассоциируется с основным комплексом гистосовместимости I (МНС-I)/человеческим лейкоцитарным антигеном I (HLA-I) на поверхности всех ядродержащих клеток [27]. В условиях клеточного цикла он диссоциирует от тяжелой цепи и в виде мономера с молекулярной массой 11,8 кДа поступает в циркуляцию, в связи с чем свободно фильтруется, а затем реабсорбируется и метаболизируется клетками проксимальных канальцев [30]. Коэффициент просеивания составляет 0,91±0,14 [31]. Референтные значения для концентрации в моче B2M составляют не более 0,3 мг/л [31]. В отличие от креатинина уровень B2M в сыворотке крови не зависит от мышечной массы, и его повышение происходит раньше, чем креатинина [32]. При ПК-ОПП у 96 пациентов со стабильной стенокардией, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), уровень показателя увеличивался до 4,2±2,6 мг/л [33]. По данным S. Li и соавт., которые рандомизировали 424 пациента, подвергшихся воздействию РКВ, показатели прогностической ценности B2M о развитии ПК-ОПП составили: площадь под кривой AUC – 0,791 (0,717–0,866), чувствительность – 67,3%, специфичность – 69,4%, отрезная точка – 2,54 мг/л [34]. Через 24 ч они увеличились: площадь под кривой – AUC 0,842 (0,775–0,909), чувствительность – 71,2%, специфичность – 88,2%, отрезная точка – 3,03 мг/л. Через 48 ч показатели стали еще более значимыми: площадь под кривой – AUC 0,937 (0–1,000), чувствительность – 86,5%, спец-

ифичность – 85,5%, отрезная точка – 3,29 мг/л. Результаты многомерного регрессионного анализа подтвердили, что исходный уровень В2М, Cys-C, креатинина и расчетной СКФ были независимыми предикторами ПК-ОПП [34].

Ретинол-связывающий белок (Retinol-Binding protein, RBP)

Ретинол-связывающий протеин (RBP) – белок с молекулярной массой 21 кДа, синтезируется в печени и является транспортером витамина А из печени в различные органы и ткани [35]. Доля «свободной» формы RBP в сыворотке крови составляет около 14% от общего его количества, остальная часть циркулирует в комплексе с белком-носителем, транстиретином, как RBP-транстиретин, с молекулярной массой 76 кДа. В литературе обычно упоминается «свободная» форма RBP в плазме, которая фильтруется почечными клубочками, во многом таким же образом, как и В2М [35]. До недавнего времени считалось, что он свободно фильтруется, а затем реабсорбируется и метаболизируется клетками проксимальных канальцев. Несмотря на то, что коэффициент просеивания для этого белка по предварительным данным составлял $0,380 \pm 0,057$, его относили к показателям канальцевых дисфункций [31]. Однако недавно были опубликованы уточненные данные о величине коэффициента просеивания для RBP, результаты оказались неожиданными: $0,097 \pm 0,017$ [36]. Поэтому, вероятно, предстоит пересмотреть взаимосвязь динамики RBP только с канальцевыми нарушениями. Следует отметить также важную особенность: концентрация RBP не зависит от величины pH мочи по сравнению, например, с В2М [37]. В условиях дефицита витамина А сывороточная концентрация RBP снижается и, как следствие, теоретически определение его мочевого экскреции в данной ситуации может давать ложно-отрицательные результаты при развитии ОПП [2]. При диагностике острого канальцевого некроза у пациентов, поступающих в ОРИТ, значение площади под ROC-кривой при оценке мочевого экскреции РСП составило 0,80 [4].

БИОМАРКЕРЫ СТРУКТУРНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

N-ацетил-β-d-глюкозаминидаза (NAG)

N-ацетил-β-d-глюкозаминидаза (NAG) обладает молекулярной массой около 130 кДа. Она катализирует реакцию гидроксилирования терминальных остатков глюкозы в гликопротеинах и является наиболее активной глюкозидазой лизосом в клетках проксимальных канальцах [38]. Считается, что размеры NAG не позволяют ей проходить через

клубочковый фильтр. Несмотря на то, что при повреждении проксимальных канальцев возможна ее утечка в мочу из перитубулярных капилляров, фермент относят к показателям канальцевых дисфункций [38]. Важным доводом в пользу такого представления считается очень низкий коэффициент просеивания для белков с подобной молекулярной массой $4,2 \pm 0,28 \times 10^{-5}$ [31]. Следует также учитывать, что увеличение содержания NAG в моче может быть не только результатом повреждения проксимальных канальцев, но и отражать повышенную лизосомальную активности без разрушения клеток [38]. L. Ren и соавт. обследовали 590 пациентов, которым была выполнена коронарная ангиография как по поводу стабильной, так и нестабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [39]. Концентрация NAG в моче увеличилась с $24,5 \pm 8,7$ до $44,1 \pm 10,2$ ЕД/л в первые сутки до $37,8 \pm 7,9$ ЕД/л на вторые сутки от момента развития ПК-ОПП и нормализовалась в течение 1 нед [39]. В ряде работ было показано увеличение концентрации NAG после введения экспериментальным животным нефротоксичных веществ – цисплатина, ртути, гентамицина [40–42]. Подобные эффекты удавалось подавлять антиоксидантами, это позволяет предполагать, что NAG является чувствительным маркером острого окислительного стресса независимо от причин развития ОПП [43].

Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL)

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), представляет собой белок, связанный с желатиназой нейтрофилов человека с молекулярной массой 25 кДа, который относится к суперсемейству липокалинов [44]. Он обязан своим названием тому, что сначала был обнаружен в лизосомах нейтрофилов, а позже была подтверждена его экспрессия во многих тканях, включая эпителий почечных канальцев [45]. Проксимальные канальцы продуцируют мономерную (в основном) и гетеродимерную формы этого белка [45]. NGAL фильтруется клубочками, а затем реабсорбируется проксимальными канальцами, где он частично расщепляется мегалином и частично выводится с мочой. Концентрация NGAL у здорового человека составляет 20 нг/мл как в сыворотке крови, так и в моче [45]. Экспрессия NGAL увеличивается при наличии бактериальной инфекции, а повышенные концентрации в циркулирующей крови позволяют различать бактериальную и вирусную инфекцию [46]. Несвязанное железо может катализировать образование (реакция Габера–Вейсса) свободных радикалов. В свою очередь увеличение их концен-

трации активирует не только пероксидацию липидов, но и окислительную модификацию (которая с учетом их многообразной функциональной нагрузки в тканях может носить избирательный и специфический характер). Гидроксильный радикал ($\text{OH}\cdot$) и супероксидный анион-радикал ($\text{O}_2\cdot^-$) способны не только разрушать боковые цепи аминокислотных остатков, но и вызывать окисление самого скелета полипептидной цепочки в области α -углеродного атома с последующей фрагментацией молекулы. Катализируемое железом повреждение считается одним из самых ранних событий в развитии острой дисфункции почек [47]. NGAL способен специфически с высоким сродством связываться с сидерофорами, которые являются хелаторами железа. Постулируется, что образование комплексов NGAL–сидерофор–железо выполняет ренопротективную роль, поэтому повышенные концентрации NGAL могут представлять физиологический или адаптивный ответ на повреждение [48]. Экспрессия NGAL быстро индуцируется в нефроне в ответ на повреждение и воспаление почечного эпителия и рассматривается, однако, как биомаркер не только ОПП, но и ХБП [35, 45]. По этой причине основывать диагностический вердикт, вероятно, следует на динамике показателя. Повреждение клеток почечных канальцев сопровождается повышением его концентрации в плазме и моче намного раньше по сравнению с sCr [35]. Таким образом, NGAL можно рассматривать как достаточно независимый маркер ОПП [49, 50]. В проспективном исследовании 451 пациента в критическом состоянии различной этиологии было показано, что у 19% развилось острое повреждение почек в течение 48 ч (диагностика на основании динамики sCr). Концентрации NGAL в моче предсказывали, хотя и не слишком хорошо, развитие ОПП независимо от возраста, исходной концентрации креатинина в сыворотке крови и тяжести заболевания; площадь под кривой AUC – 0,64 (95% доверительный интервал – 0,570,71). Однако учет концентрации NGAL в моче в этой группе пациентов улучшил прогностическую ценность шкалы APACHE II – площадь под кривой AUC – 0,82 (95% доверительный интервал – 0,75–0,88). [51]. К ограничениям использования NGAL мочи следует отнести внутри и межиндивидуальные вариации показателя. В связи с этим рекомендуют использовать не абсолютную его концентрацию, а отношение NGAL–креатинин [52].

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1)

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин

типа 1 – рецептор фосфатидилсерина с молекулярной массой 90 кДа. В его составе имеется домен муцина и иммуноглобулина. Белок экспрессируется при повреждении почек и позволяет им распознавать и фагоцитировать поврежденных клетки проксимальных канальцев [53]. Внеклеточный домен KIM-1 отделяется от поверхности клетки за счет активации металлопротеиназ, что, скорее всего, является причиной повышенного высвобождения KIM-1 с мочой на фоне ОПП [54]. У здоровых людей в моче KIM-1 не определяется [53]. W.K. Han и соавт. продемонстрировали, что уровень KIM-1 мочи при ишемическом остром канальцевом некрозе повышается в 3,5 раза по сравнению с другими причинами ОПП [55]. Вероятно, одно из самых масштабных исследований проведено D. Akdeniz и соавт., которые определяли уровень KIM-1 в моче у 3200 пациентов без ХБП, которым была проведена коронарография. Уровни KIM-1 измеряли до, а также через 6 и 48 ч после воздействия РКВ [56]. ПК-ОПП выявлено у 52 человек. По результатам ROC-анализа отрезная точка через 6 ч составила 36 нг/л, площадь под кривой AUC – 0,797 при одинаковой чувствительности и специфичности – 75%. В. Liao и соавт. обследовали 240 пациентов, которым была выполнена коронарография [57]. У 25 человек развилось ПК-ОПП. Исходный уровень KIM-1 в моче составил $28,28 \pm 4,47$ и $27,35 \pm 3,96$ нг/л соответственно в группах с ОПП и без ОПП. В дальнейшем отмечалось нарастание KIM-1 в моче только в группе ОПП: через 6 ч – $64,33 \pm 9,58$ нг/л, через 12 ч – $74,23 \pm 10,86$ нг/л, через 24 ч – $71,46 \pm 9,62$ нг/л. В дальнейшем отмечалось снижение показателя. Роль KIM-1, как раннего биомаркера ПК-ОПП, была подтверждена также у 145 пациентов с сахарным диабетом, подвергшихся воздействию РКВ [58]. У этих пациентов уровни sCr были измерены до и после 24–48 ч после введения РКВ. Значения KIM-1 в моче оценивали на исходном уровне и в течение 2, 6, 12, 24 и 48 ч после применения РКВ. Всего у 19 пациентов развилась КИ-ОПП, которую диагностировали по уровню sCr . Наблюдалась значительная разница между уровнями KIM-1 в моче, измеренными через 2, 6, 12, 24 ч после процедуры, и уровнями до процедуры в группе ПК-ОПП. Не наблюдалось никакой разницы в уровне sCr , измеренном до и после 24 ч после процедуры [58]. Не так давно M.T. Wybraniec и соавт. показали, что уровень KIM-1 в моче, превышающий 0,425 нг/мг через 6 ч после введения РКВ, с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывают КИ-ОПП у пациентов, перенесших коронарную ангиографию [59]. Следует

отметить, что ранняя экспрессия молекулы KIM-1 может рассматриваться как адаптивный механизм, позволяющий восстановить функцию канальцев путем удаления погибших клеток и эпителиально-мезенхимальной трансформации, однако, продолженная гиперпродукция KIM-1 является неотъемлемым звеном хронического воспаления и фиброза в тубулоинтерстициальной ткани [57].

Интерлейкин-18 (IL-18)

IL-18 (IFN γ -индуцирующий фактор) представляет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый клетками разных типов, в том числе, макрофагами, остеобластами, клетками эпителия кишечника и проксимальных канальцев почек [60]. Зрелый белок IL-18, образующийся под действием каспазы-1 и нейтрофильной протеиназы-3, это гликозилированный протеин с молекулярной массой 18,3 кДа. Он относится к семейству IL-1 [60]. Уровень IL-18 в моче повышается при остром канальцевом некрозе, но не при прerenальном ОПП [61]. В метаанализе 23 исследований с участием 4512 пациентов было показано, что IL-18 мочи является хорошим биомаркером ОПП у пациентов, перенесших кардиохирургические операции и после коронарографии [62]. Авторы отметили, что в большинстве исследований увеличение концентрации IL-18 начинается уже через 4–6 ч после врачебного или диагностического вмешательства, а отрезная точка находилась в пределах 25–50 пг/мл. Тем не менее, уровень IL-18 в моче для прогнозирования ОПП оказался субоптимальным с низкой чувствительностью (0,58; 95% ДИ, 0,52–0,64) и средней специфичностью (0,75; 95% ДИ, 0,70–0,80).

Белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма (L-FABP)

Семейство белков, связывающих жирные кислоты, состоит из протеинов с молекулярной массой 15 кДа, присутствующих в цитоплазме тканей, где осуществляется метаболизм жирных кислот [63]. Эти белки выступают в качестве внутриклеточных шаперонов, осуществляющих транспорт липидов внутри клетки. В клетках проксимальных канальцев почек белки, связывающие жирные кислоты, транспортируют свободные жирные кислоты в митохондрии или пероксисомы, где они метаболизируются путем бета-окисления [63]. В почках встречаются 2 типа белков: печеночный (L-FABP), локализованный в лизосомах проксимальных извитых и прямых канальцах почек (может реабсорбироваться из клубочкового фильтрата через мегалин – мультилиганд эндцитотического рецептора проксимальных канальцев), и сердечный (H-FABP), расположенный в почечных дистальных

канальцах. В промоторной области гена L-FABP присутствует элемент, реагирующий на гипоксию, и в некоторых исследованиях сообщалось, что концентрация L-FABP в моче увеличивалась параллельно со снижением перитубулярного кровотока, таким образом, L-FABP может определяться при изменении почечной гемодинамики после введения РКВ [64]. У здоровых лиц L-FABP не обнаруживается в моче [64]. А. Kamijo и соавт., используя трансгенную модель на мышах для экспрессии человеческого L-FABP, сопоставили уровни этого белка в моче с тяжестью тубулоинтерстициального повреждения, вызванного чужеродным белком, а также представили клинические данные, согласно которым у пациентов с заболеваниями почек уровень мочевого L-FABP коррелировал с поражением почечных канальцев [65]. К. Negishi и соавт. изучали в эксперименте ОПП, индуцированное цисплатином и ишемией–реперфузией [66]. Уровень L-FABP экспоненциально увеличился уже через 2 ч после инъекции цитотоксина. При ОПП, индуцированном ишемией, уровень L-FABP увеличивался более чем в 100 раз даже в условиях 5-минутной ишемии с последующей реперфузией в течение 1 ч. Степень гистологических повреждений почечной ткани возрастала пропорционально дозе цисплатина и времени ишемии. В клинических исследованиях было показано, что концентрация L-FABP в моче повышалась при ОПП через несколько часов после кардиохирургического вмешательства [67]. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов с ОПП на фоне сепсиса, внутривенного введения РКВ [68]. Н. Bachorzewska-Gajewska и соавт. обследовали 25 пациентов с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, перенесших коронарографию по поводу нестабильной стенокардии: содержание L-FABP в моче значительно увеличилось как через 4 ч, так и оставалось повышенным до 48 ч после рентгеноконтрастной процедуры [69]. Нормальная концентрация L-FABP в моче составляет $4,2 \pm 2,4$ мг/г [70]. Увеличение показателя более 24,5 мг/г после коронарной ангиографии позволяло предсказывать развитие ПК-ОПП с чувствительностью 82% и специфичностью 69% [70].

Мидкин (МК)

Мидкин (МК) представляет собой гепарин-связывающий фактор роста с молекулярной массой 13 кДа. Он выполняет ряд важных функций, как, например, роста, выживаемости и миграции воспалительных клеток [71]. У здорового человека его продукция ограничена почками, легкими, щитовидной железой и тонкой кишкой [71]. В почках МК экспрессируется как в клетках проксимальных

канальцев, так и в эпителиальных клетках дистальных канальцев, и в меньшей степени в эндотелиальных клетках и индуцируется окислительным стрессом через активацию фактора 1-альфа, вызванного гипоксией [72, 73]. Патолофизиологические роли МК разнообразны – от возникновения ОПП до прогрессирования ХБП [73]. В экспериментальных исследованиях на мышах показано, что после ишемического/реперфузионного повреждения (перевязка почечных артерий в течение 90 мин) экспрессия мидкина повышается в клетках проксимальных канальцев и стимулирует инфильтрацию интерстиция воспалительными клетками [72]. Уровень показателя в моче здоровых лиц составляет $2 \pm 0,11$ пг/мл [73]. Отрезная точка МК при ОПП определена как более 11,5 пг/мл с чувствительностью 87% и специфичностью 85% [74]. При этом площадь под кривой при ROC-анализе для МК составила 0,88, а для NGAL – 0,80. Исходные значения МК в моче у пациентов с ОПП и без него до операции по поводу аневризмы брюшного отдела аорты не различались [74]. Уровни МК в моче в периоперационном периоде у пациентов с ОПП были стабильно выше, чем у пациентов без ОПП, и достигли пика во время демпфирования аорты (через 1 ч после пережатия). Интересно, что рост МК в моче у пациентов с ОПП после начала операции был очень резким по сравнению с другими кандидатами в биомаркеры ОПП [74]. После этого пика следовало резкое снижение показателя. В клиническом исследовании J. Malyszko и соавт. обследовано 89 пациентов с нормальным уровнем sCr, перенесших коронарографию [73]. МК сыворотки оценивали до процедуры и через 2, 4, 8, 24 и 48 ч после введения РКВ. ПК-ОПП выявили у 10% пациентов по увеличению sCr более чем на 25% от исходного уровня через 48 ч после коронарографии. У этих пациентов с ПК-ОПП значительное повышение уровня МК в сыворотке наблюдалось через 2 ч ($P < 0,0019$) и через 4 ч после введения РКВ. Концентрация МК возвращалась к исходному значению через 24 ч [73].

Dickkopf-3 (DKK 3)

Новый биомаркер для диагностики прогрессирующего тубулоинтерстициального фиброза. DKK3 относится к семейству гликопротеинов (DKK1–4), которые, прежде всего, модулируют сигнальный путь Wnt [75]. Этот сигнальный путь задействован в различных функциях клеток, таких, например, как пролиферация, миграция и экспрессия генов фиброгенных цитокинов. Ряд экспериментальных исследований показали, что сигнальный путь Wnt также участвует в прогрессировании хронического заболевания почек [75]. DKK3

высвобождается из «стрессовых» канальцевых клеток в моче [75]. Таким образом, значительное поражение почек выявляется на ранней стадии. Недостатком данного метода может являться то, что он идеально подходит в качестве дополнительной информации к СКФ, но более актуален для пациентов с хронической болезнью почек [75].

ДРУГИЕ БИОМАРКЕРЫ

- Белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 – это 2 белка, участвующие в остановке клеточного цикла, которые могут быть предикторами ОПП. Фактически остановка клеточного цикла может быть результатом повреждения клеток, вызванного РКВ [71].

- Гамма-глутамилтранспептидаза (GGT) – это фермент на щеточной кайме проксимальных канальцев почек, который появляется в моче при повреждении щеточной каймы. Повышенные исходные уровни GGT могут предсказывать ПК-ОПП [62].

- МикроРНК (miRNA) представляет собой молекулы, участвующие в пролиферации, дифференцировке и гибели клеток, а также в воспалении, что предполагает их участие в патогенезе ПК-ОПП [77]. Молекулы miRNA обладают преимуществом их стабильности в сыворотке, моче и слюне.

ВЫВОДЫ

ПК-ОПП – одно из наиболее частых нежелательных клинических состояний, возникающих после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), связанное с длительным пребыванием в стационаре и возможными неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, а также развитием стойкой потери функции почек, вплоть до терминальной стадии. Учитывая непрерывный рост числа выполняемых ЧКВ с использованием РКВ, распространенность ПК-ОПП, вероятно, будет увеличиваться, тем более, что наблюдается увеличение числа коморбидных пациентов с ХБП, в первую очередь вследствие артериальной гипертензии и сахарного диабета. В настоящее время в клинической практике sCr по-прежнему широко используется в качестве маркера повреждения почек, несмотря на то, что его повышение носит отсроченный характер, а концентрация в сыворотке крови может зависеть от возраста, мышечной массы и характера проводимого лечения. В связи с чем продолжается поиск более ранних биомаркеров повреждения почек. В последнее время выявлено несколько многообещающих биомаркеров, которые, предположительно, могут являться предикторами

повреждения почек до момента повышения sCr у пациентов кардиологического профиля. Наиболее многообещающими маркерами ПК-ОПП являются Cys-C, NGAL, KI-1, IL-18 и L-FABP, так как их использование может помочь в диагностике уже в субклинической фазе ОПП. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы относительно точности и надежности этих новых биомаркеров в контексте ПК-ОПП. Следует учитывать важное ограничение всех клинических исследований, посвященных ОПП. В них опорным диагностическим критерием является уровень креатинина сыворотки крови, о недостатках которого было сказано выше. Ориентировка на показатель, который значимо повышается только через 48 ч после события и не является «золотым стандартом», очевидно, приводит к тому, что у части пациентов транзиторное ОПП не регистрируется. Следовательно, статистические показатели (включая чувствительность, специфичность и т.п.), определяемые для кандидатов в биомаркеры, могут быть существенно занижены. Не менее важным является одинаковый подход к терминологии. Необходимо определиться с тем, какое определение использовать: ПК-ОПП (как в данной статье) или КИ-ОПП. Отсутствие консенсуса по методологическим вопросам существенно затрудняет проведение рандомизированных клинических испытаний и, соответственно, мы не имеем четкого представления ни о распространенности ОПП после введения РКП, ни о наиболее эффективных методах его профилактики и лечения. Авторы выражают надежду на то, что объединение усилий кардиологов, радиологов и нефрологов поможет разрешить проблемы, которые кажутся неразрешимыми при «моноклональных» попытках их преодоления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA 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* 2018;28(7):2845–2855. doi: 10.1007/s00330-017-5246-5
2. Tehrani S, Laing C, Yellon DM, et al. Contrast-induced acute kidney injury following PCI. *Eur J Clin Invest* 2013;43:483–490. doi:10.1111/eci.12061
3. Lameire NH, Levin A, Kellum JA et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International* 2021;100(3):516–526. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.028
4. Santiago G, Byungsoo K, Selcuk A. Contrast-Induced Nephropathy and Risk of Acute Kidney Injury and Mortality After Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012;94(3):772–776. doi:10.1016/S0002-9343(97)00150-2
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicentre study. *JAMA* 2005;294(7):813–818. doi:10.1001/jama.294.7.813
6. McCullough PA, Shaw AD, Haase M et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference. *Contrib Nephrol* 2013;182:13–29. doi: 10.1159/000349963
7. McMahon GM, Waikar SS. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. *Am J Kidney Dis* 2013;62(1):165–178. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.022
8. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Intervent Cardiol Clin* 2020;9:335–344. doi: 10.1016/j.iccl.2020.02.004
9. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):288–296. doi:10.2215/CJN.02600607
10. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J et al. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(1):1–9. doi: 10.4103/1319-2442.225199
11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E 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;44(7):1393–1399. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
12. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology* 2008;245:182–193. doi:10.1016/j.tox.2007.12.024
13. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):84–104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009
14. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA* 2015;313(8):837–846. doi:10.1001/jama.2015.0602
15. Wang C, Ma S, Deng B, Lu J et al. The predictive value of the product of contrast medium volume and urinary albumin/creatinine ratio in contrast-induced acute kidney injury. *Ren Fail* 2017;39(1):555–560. doi: 10.1080/0886022X.2017.1349673
16. Weyer K, Nielsen R, Petersen SV et al. Renal uptake of 99mTc-dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis. *J Nucl Med* 2013;54(1):159–165. doi:10.2967/jnumed.112.110528
17. Ghys LF, Meyer E, Paepe D et al. Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Vet Clin Pathol* 2014;43(2):226–234. doi:10.1111/vcp.12144
18. Obols J, Bargnoux AS, Kuster N et al. Validation of a new standardized cystatin C turbidimetric assay: evaluation of the three novel CKD-EPI equations in hypertensive patients. *Clin Biochem* 2013;46(15):1542–1547. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.05.056
19. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):595–603. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027
20. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate—An Overview. *J Ren Nutr* 2017;27(6):375–380. doi:10.1053/j.jrn.2017.07.005
21. Gaygisiz Ü, Aydoğdu M, Badoğlu M et al. Can admission serum cystatin C level be an early marker subclinical acute kidney injury in critical care patients? *Scand J Clin Lab Invest* 2016;76(2):143–150. doi:10.3109/00365513.2015.1126854
22. Shams E, Mayrovitz HN. Contrast-Induced Nephropathy: A Review of Mechanisms and Risks. *Cureus* 2021;13(5):e14842. doi: 10.7759/cureus.14842
23. He Y, Deng Y, Zhuang K et al. Predictive value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0230934. doi:10.1371/journal.pone.0230934
24. Coppolino G, Comi N, Bolognani D et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Predicts Renal Function Decline in Patients With Glomerular Diseases. *Front Cell Dev Biol*

2020;8:336. doi:10.3389/fcell.2020.00336

25. de Bhailis AM, Chrysochou C, Kalra PA. Inflammation and Oxidative Damage in Ischaemic Renal Disease. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(6):845. doi:10.3390/antiox10060845

26. Paragas N, Qiu A, Hollmen M et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1451–1458. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.06.014

27. Briguori C, Visconti G, Rivera NV et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121(19):2117–2122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639

28. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):356–365. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.02.389

29. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β 2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968;243(15):4095–4103

30. Andreucci M, Faga T, Riccio E et al. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:205–221. doi: 10.2147/IJNRD.S105124

31. Norden AGW, Lapsley M, Lee PJ et al. Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney Int* 2001;60(5):1885–1892. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00016.x

32. El-Frargy MS, El-Refaey AM, Eid R, Hussien MA. Serum cystatin-C and BETA 2-microglobulin as accurate markers in the early diagnosis of kidney injury in neonates: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26(4):712–717. doi: 10.4103/1319-2442.160151

33. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin* 2020;9(3):335–344. doi: 10.1016/j.iccl.2020.02.004

34. Li S, Zheng Z, Tang X. Preprocedure and postprocedure predictive values of serum b2-microglobulin for contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary computed tomography angiography: a comparison with creatinine-based parameters and cystatin C. *J Comput Assist Tomogr* 2015;3996:969–974. doi: 10.1097/RCT.0000000000000294

35. Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones* 2012;44(3):246–255

36. Norden AGW, Burling KA, Zeni L, Unwin RJ. A New Estimate of the Glomerular Sieving Coefficient for Retinol-Binding Protein 4 Suggests It Is Not Freely Filtered. *Kidney Int Rep* 2019;4(7):1017–1018. doi: 10.1016/j.ekir.2019.04.017

37. Bernard AM, Vyskocil AA, Mahieu P, Lauwerys RR. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury. *Clin Chem* 1987;33(6):775–779

38. Ho J, Tangri N, Komenda P et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(6):993–1005. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.018

39. Ren L, Ji J, Fang Y et al. Assessment of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase as an early marker of contrast-induced nephropathy. *J Int Med Res* 2011;39(2):647–653. doi: 10.1177/147323001103900234

40. Ali BH, Al Moudhri MS, Tag Eldin M et al. The ameliorative effect of cysteine prodrug L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21(5):547–553. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00495.x

41. Xu Z, Yang J, Yu J et al. Effects of BSO, GSH, Vit-C 30 and DMPS on the nephrotoxicity of mercury. *Toxicol Ind Health* 2007;23(7):403–410. doi: 10.1177/0748233707077431

42. Li J, Li QX, Xie XF et al. Differential roles of dihydropyridine calcium antagonist nifedipine, nitrendipine and amlodipine on gentamicin-induced renal tubular toxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2009;620(1-3):97–104. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.021

43. Oktem F, Ozguner F, Sulak O et al. Lithium-induced renal toxicity in rats: protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem* 2005;277(1-2):109–115. doi: 10.1007/s11010-005-5426-5

44. Miao S, Xue ZK, Zhang YR et al. Comparison of Different Hydration Strategies in Patients with Very Low-Risk Profiles of

Contrast-Induced Nephropathy. *Med Sci Monit* 2021;27:e929115. doi:10.12659/MSM.929115

45. Cai L, Rubin J, Han W et al. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2229–2235. doi:10.2215/CJN.00980110

46. Xu SY, Pauksen K, Venge P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;55(2):125–131. doi: 10.3109/00365519509089604

47. Horwitz LD, Sherman NA, Kong Y et al. Lipophilic siderophores of Mycobacterium tuberculosis prevent cardiac reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(9):5263–5268. doi: 10.1073/pnas.95.9.5263

48. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15(4):442–449. doi: 10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58

49. Zhou F, Luo Q, Wang L et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3):746–755. doi:10.1093/ejcts/ezv199

50. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;51(Pt 3):335–351. doi:10.1177/0004563214521795

51. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1823–1846. doi: 10.1681/ASN.2008070673

52. Delanaye P, Rozet E, Krzesinski JM, Cavalier E. Urinary NGAL measurement: biological variation and ratio to creatinine. *Clin Chim Acta* 2011;412(3-4):390. doi: 10.1016/j.cca.2010.10.011

53. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biobiomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3265–3268. doi: 10.1093/ndt/gfp010

54. Li Q, Huang Y, Shang W et al. The Predictive Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for the Diagnosis of Contrast-Induced Acute Kidney Injury after Cardiac Catheterization: A Meta-Analysis. *J Interv Cardiol* 2020;2020:4982987. doi:10.1155/2020/4982987

55. Han WK, Bailly V, Abichandani R et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62(1):237–244. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x

56. Akdeniz D, Celik HT, Kazanci F et al. Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy? *J Investig Med* 2015;63(8):930–934. doi: 10.1097/JIM.0000000000000243

57. Liao B, Nian W, Xi A, Zheng M. Evaluation of a Diagnostic Test of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Urine KIM-1 in Contrast-Induced Nephropathy (CIN). *Med Sci Monit* 2019;25:565–570. doi: 10.12659/MSM.912569

58. Li W, Yu Y, He H et al. Urinary Kidney injury molecule-1 as an early indicator to predict contrast induced acute Kidney injury in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed Rep* 2015;3(4):509–512. doi:10.3892/br.2015.449

59. Wybraniec MT, Chudek J, Bozentowicz-Wikarek M et al. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *J Interv Cardiol* 2017;30(5):465–472. doi:10.1111/joic.12404

60. Altmann C, Andres-Hernando A, McMahan RH et al. Macrophages mediate lung inflammation in a mouse model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(4):F421–F432. doi:10.1152/ajprenal.00559.2010

61. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):405–414. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.040

62. Liu Y, Guo W, Zhang J et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(6):1058–1067. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.014

63. Roberts LM, Buford TW. Lipopolysaccharide binding pro-

tein is associated with CVD risk in older adults. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(6):1651–1658. doi: 10.1007/s40520-020-01684-z

64. Fujita D, Takahashi M, Doi K et al. Response of urinary liver-type fatty acid-binding protein to contrast media administration has a potential to predict one year renal outcome in patients with ischemic heart disease. *Heart Vessels* 2015;30(3):296–303. doi: 10.1007/s00380-014-0484-9

65. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules. *Am J Pathol* 2004;165(4): 1243–1255. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63384-6

66. Negishi K, Noiri E, Doi K et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009;174(4): 1154–1159. doi: 10.2353/ajpath.2009.080644

67. Katagiri D, Doi K, Honda K et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93(2):577–583. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.048

68. Nozue T, Michishita I, Mizuguchi I. Predictive value of serum cystatin C, β_2 -microglobulin, and urinary liver-type fatty acid-binding protein on the development of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Interv Ther* 2010;25(2):85–90. doi: 10.1007/s12928-010-0014-3

69. 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;54(2):221–224. doi: 10.2478/v10039-009-0036-1

70. Manabe K, Kamihata H, Motohiro M 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;42(5):557–563. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02620.x

71. Qin C, Li M, Bai T et al. Tsp40 deficiency limits renal inflammation and promotes tubular cell proliferation in renal ischemia reperfusion injury. *Exp Cell Res* 2018;371(1):255–261. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.08.019

72. Sato W, Sato Y. Midkine in nephrogenesis, hypertension and kidney diseases. *Br J Pharmacol* 2014;171(4):879–887. doi: 10.1111/bph.12418

73. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, KocZorawska E. Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Biomed Res Int* 2015;2015:879509. doi: 10.1155/2015/879509

74. Hayashi H, Sato W, Kosugi T et al. Efficacy of urinary midkine as a biomarker in patients with acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(4):597–607. doi: 10.1007/s10157-016-1318-0

75. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet* 2019;394(10197):488–496. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30769-X

76. Clerico A, Galli C, Fortunato A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(9):1505–1517. doi: 10.1515/cclm-2011-0814

77. Zou YF, Zhang W. Role of microRNA in the detection, progression, and intervention of acute kidney injury. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243(2):129–136. doi: 10.1177/1535370217749472

Сведения об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, канд. мед. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, научно-исследовательская лаборатория патогенеза и терапии артериальной гипертензии, старший научный сотрудник. Тел.: 8(812)7023749; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785

Чл.-кор. РАН проф. Конради Александра Олеговна, д-р мед. наук
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, заместитель генерального директора по научной работе. Тел.: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8169-7812

Доц. Яковенко Александр Александрович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа ФПО. Тел.: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: 8(911)7808421, E-mail: rash.56@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9455-1043

About the authors:

Senior Researcher Yulia V. Lavrischeva, MD, PhD
197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, research laboratory of pathogenesis and therapy of arterial hypertension, senior researcher. Phone: 8(812)7023749; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785.

Corresponding Member RAS, Professor, Konradi Alexandra O., MD, PhD, DMedSci,
197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, deputy general director for research. Phone: 8(812)7023733; E-mail: konradi@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-8169-7812

Jakovenko Alexandr A., MD, PhD
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education Propedeutics of Internal Diseases, associate professor. Phone: 8(952)3625464, E-mail: leptin-rulit@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1045-9336

Professor Rumyantsev Alexandr Sh., MD, PhD, DMedSci
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone: 8(911)7808421, E-mail: rash.56@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9455-1043

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 12.12.2021;
одобрена после рецензирования 01.02.2022;
принята к публикации 28.04.2022
The article was submitted 12.12.2021;
approved after reviewing 01.02.2022;
accepted for publication 28.04.2022