

© Л.И.Аниконова, В.Г.Радченко, В.Ю.Ряснянский, С.А.Болдуева, Л.Б.Гайковая, С.Н.Клюсова, Т.В.Вавилова, 2012
УДК 611.611-001-036.11-07:616.153.96

*Л.И. Аниконова¹, В.Г. Радченко¹, В.Ю. Ряснянский¹, С.А. Болдуева²,
Л.Б. Гайковая³, С.Н. Клюсова³, Т.В. Вавилова³*

ЦИСТАТИН С КАК РАННИЙ БИОМАРКЕР КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

*L.I. Anikonova, V.G. Radchenko, V.U. Ryasnyansky, S.A. Boldueva,
L.B. Gaykovaya, S.N. Klusova, T.V. Vavilova*

CYSTATIN C AS EARLY BIOMARKER FOR CONTRAST INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY

¹Кафедра внутренних болезней и нефрологии, ²кафедра факультетской терапии, ³кафедра клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: оценить в проспективном исследовании предикативную способность сывороточного цистатина С (sCysC) в диагностике острого почечного повреждения (ОПП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 68 пациентов, поступивших для коронарной ангиографии и/или баллонной ангиопластики и имеющих высокий риск развития контраст-индуцированной ОПП (КИ-ОПП), определяли исходный креатинин сыворотки (sCr) и sCysC, затем через 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата; определение sCr продолжали до 48 ч. Исследование sCysC проводилось иммунотурбидиметрическим методом. ОПП диагностировали согласно критериям AKIN. Для анализа предикативной способности sCysC использовали метод бинарной логистической регрессии и расчета AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic Curve). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** КИ-ОПП, диагностируемая на основании повышения sCr в $\geq 1,5$ раза или на 0,026 ммоль/л от исходного уровня, выявлена у 11 человек. Через 18–20 ч после введения рентгеноконтраста показатели sCr практически не изменились, тогда как рост sCysC наблюдался у 30 человек. Идентифицирована точка cut off – значение sCysC $\geq 50\%$ от исходного, при котором наблюдалось оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (81,8 и 98,2% соответственно) для раннего выявления пациентов с КИ-ОПП. AUROC в этом случае составила 0,90 (95% CI 0,76–1,03). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты свидетельствуют, что sCysC – хороший биомаркер падения клубочковой фильтрации при ОПП, способный выявлять КИ-ОПП до повышения sCr.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, биомаркер, цистатин С, предикативная значимость, рентгеноконтрастные препараты.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. To estimate in prospective study predictive capacity of serum cystatin C (sCysC) in diagnostics of acute kidney injury (AKI). **PATIENTS AND METHODS.** Serum creatinine (sCr) and sCysC were measured together in 68 patients with undergoing coronary angiography and/or angioplasty and who were at high risk to develop AKI. sCr and sCysC were assessed at baseline and 18–20 hours after contrast media exposure; sCr was detected also after 48 hours. sCysC was quantified by immunoturbidimetry. AKI was defined according to AKIN. The binary logistic regression analysis was undertaken and the ability of sCysC to predict AKI was assessed from the area under the receiver operator characteristic curve (AUROC). **RESULTS.** Contrast-induced AKI defined according to sCr increase $\geq 0,026$ mmol/l or $\geq 1,5$ increase in sCr from baseline occurred in 11 patients. At 18–20 hours after contrast media exposure sCr increase wasn't detected in anybody but sCysC increase was revealed in 30 patients. Cut off was identified with sCysC concentration $\geq 50\%$ from basic with optimal correlation of sensitivity and specificity (81,8% and 98,2%) for early defining CI-AKI patients. The AUROC for this sCysC level was 0.90 (95% CI, 0.95–0.97). **CONCLUSION.** The results of this study support that sCysC is a good biomarker of glomerular filtration decrease at AKI and may detect CI-AKI before a rise in sCr.

Key words: acute kidney injury; biomarker; cystatin C; predictive significance; contrast media.

ВВЕДЕНИЕ

Острое почечное повреждение (ОПП), ранее обозначаемое термином «острая почечная недоста-

точность» (ОПН), является существенной проблемой клинической медицины. Традиционно эпидемиологию ОПН оценивали по количеству пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии (ПЗТ). Недавние исследования показали значимость менее тяжелых нарушений почечной функции в выживаемости и других последствиях ОПН

Аниконова Л.И. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии. Тел.: (921) 963-99-22; E-mail: anikonovaspb@mail.ru

[1], поэтому были введены новый термин – ОПП, а также классификационная система острого почечного повреждения [2].

ОПП нередко встречается в различных популяциях пациентов, включая больных отделений интенсивной терапии (ОИТ), где частота ОПП колеблется от 18 до 73%, а также кардиохирургии, отделений, где проводится ангиография с использованием рентгеноконтрастных препаратов [3, 4]. Последствиями ОПП являются увеличение продолжительности госпитализации, потребность в почечной заместительной терапии (ПЗТ), развитие хронической болезни почек (ХБП), увеличение смертности. Эпидемиологические исследования отмечают удвоение частоты ОПП за 20 лет, в том числе ОПП, корригируемой ПЗТ [5].

Достижения в фундаментальных исследованиях помогли понять патогенез ОПП и предложить ряд терапевтических вмешательств. К сожалению, эффективность новых методов лечения ОПП, показанная в эксперименте на животных, не была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях. Важной причиной неудач признали позднее начало лечения из-за отсутствия надежных биомаркеров, способных своевременно распознавать развитие ОПП (подобно, например, тропонину при инфаркте миокарда) [6].

В настоящее время сывороточный креатинин (sCr) и диурез – стандартные индикаторы появления ОПП, хотя их недостатки известны. Они имеют ограниченную чувствительность и специфичность; изменения sCr с опозданием реагируют на почечное повреждение. Так, повышение sCr после воздействия повреждающего фактора начинается после 24 ч [7], что снижает его ценность для диагноза ОПП и диктует потребность в новых, более ранних маркерах ОПП.

Альтернативой sCr, как эндогенному маркеру скорости клубочковой фильтрации (СКФ), является сывороточный цистатин С (sCysC). CysC – белок с низкой молекулярной массой, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, играющих важную роль во внутриклеточном катаболизме различных пептидов и белков. CysC с постоянной скоростью синтезируется всеми ядерными клетками, свободно фильтруется в клубочках, в канальцах полностью реабсорбируется и метаболизируется, при этом не секретируется [8]. Таким образом, концентрация CysC в крови определяется в основном СКФ. Многочисленными исследованиями показано, что sCysC, как эндогенный маркер СКФ, по меньшей мере не хуже, чем sCr, а в некоторых популяциях пациентов превосходит его по точности

[9, 10]. Как известно, sCysC в 2004 г. официально одобрен FDA (США) как маркер для альтернативного определения СКФ при ХБП.

Сравнительно недавно исследователи сфокусировались на использовании sCysC для ранней диагностики ОПП, при этом оценка sCysC, как предиктора ОПП, варьирует в разных исследованиях.

В клинической практике sCysC, как маркер СКФ, применяется по-прежнему редко, в том числе в отделениях интервенционной кардиологии, где высок риск развития рентгеноконтрастных нефропатий [11].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Целью работы была оценка в проспективном исследовании предикативной ценности sCysC в диагностике ОПП у пациентов, перенесших коронарную ангиографию (КАГ) и/или баллонную ангиопластику со стентированием. В исследование включались пациенты, имеющие факторы риска развития контраст-индуцированной ОПП (КИ-ОПП), в частности, ХБП, сахарный диабет, пожилой возраст. Были исключены пациенты с дисфункцией щитовидной железы, системным воспалением, получающие кортикостероиды. Всего в исследование вошли 68 пациентов, поступивших в отделение интервенционной кардиологии в период с 12.2010 г. по 06.2011 г., из которых мужчин было 64; их средний возраст ($M \pm SD$) составил $65,2 \pm 6,3$ года. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Коронарная ангиография выполнялась с использованием неионного изоосмолярного рентгеноконтрастного препарата йодиксанола (визипак).

sCysC и sCr определяли накануне интервенции и через 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата; определение sCr повторяли через 48 и 72 ч. Согласно существующим рекомендациям [12], пациентам с $СКФ \leq 60$ мл/мин в течение 3–6 ч до и в течение 6 ч после интервенции внутривенно вводили изотонический раствор хлористого натрия (1,0 мл/кг/ч). Рутинно в день коронарного вмешательства отменялись диуретики, НПВП, метформин. Пациенты не получали N-ацетилцистеин ввиду его способности занижать показатель sCr вне связи с функцией почек. До исследования образцы сыворотки хранились при температуре – 20 °С.

Исследование sCysC проводилось иммунотурбидиметрическим методом наборами компании Alfresa (Япония) на биохимическом анализаторе KONELAB-20. Измеряемые концентрации CysC находятся в интервале 0,2–8,0 мг/л. Референтный интервал составляет 0,63–0,95 мг/л [10].

ОПП диагностировали согласно критериям

Таблица 1
Характеристика пациентов (n=68)

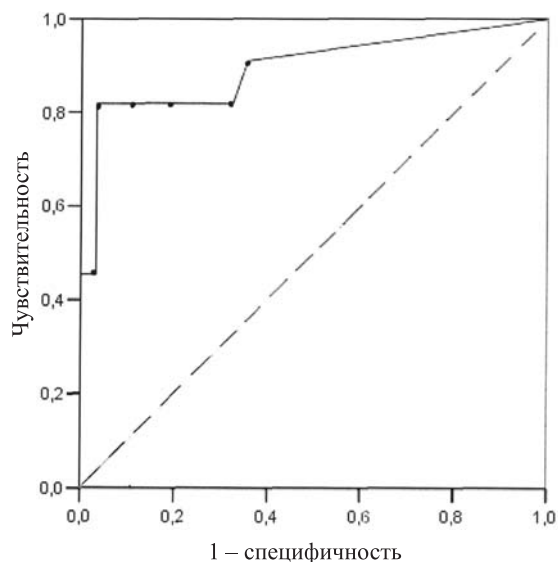
Возраст, годы (X±SD)	65,2±6,3
Мужчины/женщины	64/4
Гемоглобин, г/л (X±SD)	139,9±16,5
Креатинин сыворотки исходный, ммоль/л (X±SD)	0,113±0,009
СКФ, мл/мин/ (MDRD)	61,2±7,1
Хроническая болезнь почек 2 стадии, %	55,9
Хроническая болезнь почек 3 стадии, %	44,1
Сахарный диабет, %	17,6
Хроническая сердечная недостаточность, классы 1–2/3 (NYHA), %	96/4
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	10,3

Таблица 2
Показатели сывороточного креатинина (sCr) и сывороточного цистатина С (sCysC) до и после введения рентгеноконтрастного препарата у пациентов с развившейся ОПП

sCr (ммоль/л)			sCysC (мг/л)	
Исходный	18 ч	48 ч	Исходный	Через 18 ч
0,113±0,009	0,113±0,011	0,120±0,023	1,22±0,60	1,33±0,77

AKIN [13], т.е. ОПП I стадии соответствовало повышению sCr в 1,5–2 раза или на 0,026 ммоль/л от исходного, II стадии – повышение sCr >2 раз, III стадии – повышение sCr >3 раз в течение 48 ч.

Диагностическую ценность разной степени повышения sCysC для ранней диагностики ОПП оценивали по таким показателям, как чувствительность, специфичность, вид ROC кривой (Receiver Operating Characteristic Curve) и площадь под кривой ROC – AUROC (Area Under ROC) [14]. Для анализа вероятности наступления ОПП в зависимости от повышения sCysC использовался метод бинарной логистической регрессии. В качестве кон-



ROC-кривая с графическим представлением соотношений чувствительности – специфичности для разных порогов повышения sCysC через 18–20 ч после введения контраста.

трольной группы принимались те пациенты, у которых ОПП не развилась, а основной – группа, в которой диагностирована ОПП. Чувствительность теста характеризовалась как процент истинно положительных предсказаний в суммарном количестве больных с ОПП. Под специфичностью понимали процент истинно отрицательных предсказаний среди пациентов, у которых не развилась ОПП. Построение ROC-кривой позволяло получить графическое представление соотношений чувствительности–специфичности для разных порогов повышения sCysC и выбрать точку cut-off. Индикатором прогностической значимости теста для диагностики ОПП служит AUROC, которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования – 1. Для статистических расчетов использовали пакет SPSS (версия 13).

РЕЗУЛЬТАТЫ

КИ-ОПП была диагностирована через 48 ч после чрескожного коронарного вмешательства с использованием рентгеноконтрастных препаратов у 11 из 68 человек, что составило 16,2%. Эти показатели выше тех, что мы получили в предыдущем исследовании [15], в котором из 557 пациентов, перенесших КАГ и/или баллонную ангиопластику, КИ-ОПП развилась у 8,4% пациентов. Этот факт мы связываем с высокой коморбидностью пациентов в настоящем исследовании из-за целенаправленного их подбора. Диагноз ОПП основывался у 3 пациентов на повышении sCr в 1,5–2 раза, у 7 человек – на повышении sCr ≥0,026 ммоль/л по сравнению с исходным, что соответствовало I стадии ОПП, и у одного пациента – повышении sCr в 2,1 раза (II стадия ОПП). Более значительного повышения sCr не отмечено.

Через 18 ч после введения рентгеноконтраста ни у одного пациента по существующим критериям не диагностировано ОПП. Повышение sCysC в 1,1–2,09 раза в этот же период отмечено у 30 человек. Средние значения sCr и sCysC в динамике представлены в табл. 2; изменения были статистически не значимы.

Используя метод бинарной логистической регрессии, оценивали информативные характеристики разных порогов превышения CysC по сравнению с исходным уровнем, с пошаговым определением в 10% для выбора оптимальной отсечной точки (cut off).

Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (81,8 и 98,2% соответственно) динамического определения уровня sCysC было полу-

чено при его повышении на 50% и более. В этом случае площадь под кривой – AUROC составила 0,90 (95% CI 0,76–1,03), максимально приближаясь к 1,0. ROC – кривая представлена на рисунке.

Предсказательная ценность повышения уровня sCysC на 50% и более, по сравнению с исходным в указанные сроки наблюдения, составила 90%, в то время как превышение на 10% и более, 20% и более или 40% не имело столь выраженного положительного прогностического значения (33,3, 36 и 56,3% соответственно) в развитии КИ-ОПП. AUROC при 20% и 10% повышении концентрации sCysC, по сравнению с исходной, составила 0,79 и 0,78 соответственно (95% CI 0,65–0,91).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиски новых биомаркеров ОПП являются в нефрологии областью интенсивных исследований и обозначены в настоящее время как приоритетные [16]. Только за последние два года по этой теме, согласно базе PubMed, опубликовано более 158 статей. Общеизвестно, что традиционная диагностика ОПП на основе sCr означает позднее установление диагноза и недопустимую отсрочку в лечении.

Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу того, что sCysC – надежный маркер СКФ, который при ОПП повышается раньше, чем sCr. 1,5-кратное увеличение sCysC через 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата демонстрировало чувствительность 81,8%, специфичность – 98,2% для предсказания ОПП и AUROC, равную 0,90. Полученные данные имеют существенное значение для пациентов, имеющих риск развития КИ-ОПП после коронарной ангиографии с применением рентгеноконтрастных средств. Известно, что КИ-ОПП ассоциируется с удлинением сроков госпитализации и риском плохого прогноза (как ближайшего, так и отдаленного) [17]. Пик повышения sCr после введения контраста наблюдается в диапазоне от 2 до 3 дней, а поскольку пациенты обычно выписываются на следующий день после процедуры, отсроченное повышение Cr является причиной того, что у части из них КИ-ОПП своевременно не диагностируется. В других случаях, наоборот, у пациентов без КИ-ОПП пребывание в стационаре затягивается из-за мониторинга функции почек в течение нескольких дней. Возможность оценки функции почек через 18–20 ч после процедуры позволяет, с одной стороны, своевременно начать лечебные или профилактические мероприятия больным с КИ-ОПП, а с другой стороны – быстро выписать пациентов, у которых ОПП не развилась.

Наши выводы согласуются с выводами, полученными в других исследованиях, касающихся использования sCysC для ранней диагностики КИ-ОПП, а также ОПП в других популяциях пациентов – в ОИТ, в кардиохирургии. Так, С. Briguori и соавт. [18] нашли, что у пациентов с КИ-ОПП после коронарной или периферической ангиографии и/или ангиопластики повышение sCysC $\geq 10\%$ от исходного через 24 ч после введения контраста позволяло выявить пациентов с развивающейся КИ-ОПП (чувствительность 39,1%, специфичность 100%). Более того, повышение sCysC $\geq 10\%$ у пациентов с ОПП или без ОПП ассоциировалось с риском плохого прогноза (OD 4,45 и 2,52 соответственно) в течение года (наступление смерти или начало хронического диализа). Согласно результатам, полученным S. Herget-Rosenthal и соавт. [19] в исследовании, включившем 44 пациента ОИТ, у которых развилась ОПП, 50% повышение sCysC позволяло диагностировать ОПП на 1 или 2 дня раньше по сравнению с sCr, с AUROC, равной 0,97 и 0,82 соответственно. М. Nejat и соавт. [20] сравнивали возможности sCr и sCysC в диагностике ОПП у пациентов ОИТ и показали, что sCysC был хорошим предиктором ОПП у 17 пациентов с AUROC 0,80.

Ряд исследователей одновременно с sCysC, зависящим от СКФ, определяли CysC в моче. CysC в норме катаболизируется в канальцах и присутствует в моче в очень низких концентрациях ($0,095 \pm 0,037$ мг/л). Появление в моче значимых количеств CysC является отражением значительного тубулярного повреждения и может быть предиктором потребности в диализе [14].

Недавно Z. Zhang и соавт. [21] опубликовали системный обзор и мета-анализ 13 исследований, 9 из которых относились к sCysC и 4 – к мочевому CysC как предикторам ОПП. При оценке значимости sCysC суммарно по всем исследованиям показано, что диагностический OR (odds ratio – относительный риск) предсказывать развитие ОПП был 23,5 (95% CI 14,2–38,9), с чувствительностью 84% и специфичностью 82%; AUROC равнялась 0,96 (95% CI 0,95–0,97). Диагностическая чувствительность мочевого CysC была заметно ниже: диагностический OR был 2,60 (95% CI 2,01–3,35), с чувствительностью и специфичностью 52 и 70% соответственно, AUROC равнялась 0,64 (95% CI 0,62–0,66).

В то время как sCysC рассматривается как чувствительный маркер уменьшения СКФ при ОПП, к настоящему времени найдены маркеры почечного поражения, которые повышаются еще раньше, чем падает СКФ. Это согласуется с принятой недавно

концептуальной моделью ОПП, в которой стадии снижения СКФ («injury») предшествует промежуточная фаза («damage») – период от момента повреждения до снижения СКФ [22].

Применение инновационных технологий позволило открыть несколько генов и генных продуктов, которые начинают продуцироваться в клетках (обычно канальцевого эпителия) сразу после воздействия на почки повреждающего фактора (ишемии, нефротоксинов) и могут быть обнаружены, в первую очередь, в моче. Другими причинами появления мочевых маркеров повреждения могут быть нарушение катаболизма или канальцевой реабсорбции профильтровавшихся молекул, высвобождение энзимов из пораженных канальцевых клеток.

С новыми биомаркерами ОПП связывают большие надежды. Помимо ранней диагностики, они могли бы служить для уточнения типа ОПП, дифференциации нозологических форм острой почечной патологии, ранней стратификации риска смерти/потребности в диализе и т.д. Наибольшее внимание сфокусировано на таких мочевых маркерах, как NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой лейкоцитов), KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1 – молекула почечного повреждения-1), интерлейкин-18, NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase – N-ацетил- β -D- глюкозаминидаза), мочевой CysC [6, 14, 23].

Лучше других из названных маркеров к настоящему времени изучен NGAL. При ишемическом и токсическом повреждении почек его экспрессия в клетках канальцев многократно увеличивается, как и экскреция с мочой. J. Mishra и соавт. [24] в исследовании, включившем 71 ребенка с ОПП, развившейся после кардиохирургии, нашли, что мочевой NGAL был повышен через 2 ч и через 4 ч с AUROC, 99 и 1,00 соответственно. В то же время, имеется большой разброс показателей диагностической точности NGAL у взрослых [14, 23, 25, 26].

Ген KIM-1 также был выделен среди более чем 30 000 исследуемых генов, поскольку его экспрессия резко возрастала при канальцевом тубулонекрозе. KIM-1 – рецептор, который появляется на поврежденных клетках, подлежащих апоптозу и подающий сигнал типа «съешь меня» для фагоцитоза и превращающий нормальный эпителий проксимальных канальцев в фагоциты [27]. Появление KIM-1 в моче высоко специфично для почечного повреждения. FDA включила KIM-1 в список биомаркеров почечного повреждения, используемых при изучении безопасности новых лекарственных препаратов [28]. Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, играющий важную роль

при эндогенном воспалении. Мочевой ИЛ-18, происходящий из почечных канальцев, может служить как ранний биомаркер ОПП [14, 23]. NAG – фермент, который, как и CysC, у здоровых фильтруется и катаболизируется в канальцах, а его появление в моче является индикатором раннего поражения и/или тяжести поражения почек [23].

Следует, однако, отметить, что не все клиницисты разделяют оптимизм в отношении диагностической ценности новых мочевых маркеров ОПП [14, 29]. В основе этого – значительные колебания показателей, полученных в разных исследованиях. Например, недавно W. Han и соавт. [26] сообщили результаты сравнения предикативной способности KIM-1, NAG и NGAL у 36 взрослых пациентов с ОПП, развившейся после операции на сердце. AUROC сразу после операции и через 3 ч для KIM-1 была равна 0,68 и 0,61, для NAG – 0,61 и 0,63, для NGAL – 0,59 и 0,65 соответственно. При комбинированном применении всех трех маркеров их предикативная способность повысилась (AUROC 0,75 и 0,78 соответственно).

Аналогичные результаты получили Z. Endre и соавт. [25], в 2011 г. опубликовавшие результаты проспективного исследования, в котором изучали диагностическую и предикативную значимость 6 мочевых биомаркеров ОПП, в том числе NGAL, мочевое CysC, KIM-1, ИЛ-18, у 147 пациентов с ОПП, развившейся в условиях ОИТ. В результате ни у одного маркера AUROC не превысила 0,7 ни для раннего диагноза, ни для раннего прогноза.

Отчасти причиной того, что результаты тестов варьируют в разных исследованиях с значениями AUROC более 0,9 до близкой к 0,5, является неоднородность изучаемых популяций. Результаты, полученные в однородной группе с хорошо известной одной причиной ОПП, меняются при переносе их на гетерогенную популяцию [14, 29]. В процессе уточнения находятся периоды максимальной активности отдельных маркеров. Важную роль имеет стандартизация диагностических наборов.

В то время как упомянутые мочевые биомаркеры ОПП вызывают большой интерес, не стоит забывать, что они являются в основном индикаторами канальцевого поражения в почках. sCysC, по сравнению, например, с NGAL, не является столь ранним маркером повреждения почки, однако, поскольку сохраняется потребность в точном и раннем определении СКФ, то это место может занять sCysC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

sCysC – чувствительный и более ранний, по сравнению с sCr, маркер СКФ, позволяющий в те-

чение 18–20 ч после введения рентгеноконтрастного препарата диагностировать КИ-ОПП. Определение sCysC может быть выполнено в условиях стандартной клинической лаборатории, на биохимическом анализаторе, а время определения CysC в сыворотке крови составляет несколько минут. Для диагностики ОПП нужны комбинированные панели биомаркеров, и в этом аспекте CysC пока наиболее ранний и доступный маркер падения СКФ при ОПП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chertow GM, Honour M, Bonventre JV, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *JASN* 2005; 16: 3365–3370
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute kidney failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–R212
3. Ермоленко ВМ, Николаев АВ. Острая почечная недостаточность. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010: 19–22
4. Каюков ИГ, Смирнов АВ. Рентгеноконтрастная нефропатия. В: Мухин НА, ред. *Нефрология: национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 688–704
5. Xue JL, Daniel F, Star RA, et al. Incidence and mortality of acute kidney failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1135–1142
6. Devarajan P. Emerging Biomarker of Acute Kidney Injury. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, eds. *Acute kidney injury*. Contrib Nephrol. Karger, Basel; 2007; vol 156: 203–212
7. Kassirer JP. Clinical evaluation of kidney function – glomerular function. *N Engl J Med* 1971; 285: 385–389
8. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С. *Нефрология* 2005; (9): 16–27
9. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T et al. Estimating GFR with cystatin in general population. *Kidney int* 2010; 78: 1305–1311
10. Тишко А.Н. Цистатин С и его значение в диагностике поражения почек у больных с длительно текущим ревматоидным артритом. *Мед-биол и соц-психолог пробл безопасности в чрезв ситуациях* 2010; (1): 74–79
11. Волгина ГВ. Контраст – индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (Часть I). *Нефрология и диализ* 2006; (8), 1:69–77
12. Lameire N, Van Biesen W, Hoste E and Vanholder R. The prevention of acute kidney injury in depth narrative review: Part 2. *NDT Plus* 2009; 1: 1–10
13. Mehta RL, Kellum JA, Shah S et al. *Acute Kidney Injury*

Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31

14. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J and Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Kidney int* 2008; 73: 1008–1016
15. Аниконова ЛИ, Болдуева СА. Контраст-индуцированная нефропатия. В: Радченко ВГ, ред. *Актуальные вопросы внутренних болезней*. ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава, СПб., 2010; 10–15
16. American society of nephrology. American society of nephrology renal research report. *JASN* 2005; 16: 1886–1903
17. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relation to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375
18. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121 (19): 2117–2122
19. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney int* 2004; 66:1115–1122
20. Nejat M, Pickering J, Walker R and Endre Z. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25: 3283–3289
21. Zhang Z, Lu B, Sheng X, and 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
22. Murray PT, Devarajan P, Levey AS et al. A Framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Nephrol* 2008; 3:864–868
23. Waikar SS, Liu KD and Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:844–861
24. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute kidney injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238
25. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney int* 2011; 79: 1119–1130
26. Han WK, Wagener G, Zhu Y et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:873–882
27. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265–3268
28. FDA, European medicines agency to consider additional test result when assessing new drug safety collaborative effort by FDA and EMEA expected to yield additional safety data. *FDA News* 2008; 12 June
29. Lameire NH, Vanholder R and Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney int* 2011; 79: 1047–1049

Поступила в редакцию 15.02.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.