

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.61:616.1-089

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ВЫЗВАННОГО КОНТРАСТИРОВАНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Лаврищева Ю. В.¹, Конради А. О.¹, Яковенко А. А.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lavrischeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию
04.10.2021 и принята к печати
02.11.2021.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наблюдается непрерывный рост числа интервенционных вмешательств в кардиологии с использованием рентгеноконтрастных веществ (РКВ), что зачастую приводит к такому грозному осложнению как контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП). Проявления КИ-ОПП имеют все характеристики острого почечного повреждения (ОПП) и включают в себя абсолютное (более или равно 0,3 или более или равно 0,5 мг/дл) или относительное (более и равно 25 %) повышение сывороточного креатинина (sCr) по сравнению с исходными значениями, происходящее через 48-72 часа после внутрисосудистого введения РКВ.

Острое повреждение почек, вызванное контрастированием, является частым осложнением после внутрисосудистого введения йодсодержащих контрастных веществ и связано с увеличением длительности пребывания в стационаре и неблагоприятным отдаленным прогнозом, включая нежелательные сердечно-сосудистые события, а также полную потерю функции почек. КИ-ОПП встречается у 5-20 % госпитализированных пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам.

К сожалению, аналогов йодсодержащим РКВ в настоящее время не существует, в связи с чем актуальным остается о вопрос о поиске оптимальных биомаркеров КИ-ОПП с целью ранней диагностики и профилактики этого грозного осложнения.

Диагноз КИ-ОПП основан на повышении уровня креатинина в сыворотке крови, который является поздним биомаркером повреждения почек. 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 данной статье представлена информация о самых актуальных и современных биомаркерах КИ-ОПП.

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

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А. Потенциальные биомаркеры острого повреждения почек, вызванного контрастированием у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2021;1(1):173-191.

Список сокращений: ЗПТ — заместительная почечная терапия, КИ-ОПП — острое повреждение почек, вызванное контрастированием, МК — мид-кин, ОПП — острое повреждение почек, РКВ — рентгеноконтрастные вещества, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек, вызванное контрастированием (КИ-ОПП), является тяжелым осложнением воздействия рентгеноконтрастных веществ (РКВ), используемых в кардиологии с целью диагностики или при применении интервенционных методов лечения, и может быть связано с неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными исходами [1, 2]. КИ-ОПП является третьей по частоте причиной внутрибольничного развития острого повреждения почек (ОПП) после снижения почечной перфузии (в рамках преренальной ОПП) и лекарственной нефротоксичности. Частота КИ-ОПП

колеблется до 20 % среди госпитализированных пациентов [2, 3]. КИ-ОПП обычно определяются как абсолютное (более или равно 0,3 или более или равно 0,5 мг/дл) или относительное (более и равно 25 %) повышение сывороточного креатинина (sCr) по сравнению с исходными значениями, происходящее через 48-72 часа после внутрисосудистого введения РКВ, и, достигая пика на 3-5 день, возвращается к исходному уровню в течение 10-14 день [1]. Такая динамика уровня креатинина не позволяет вовремя диагностировать КИ-ОПП. Кроме того, увеличение уровня креатинина сыворотки крови зависит не только от снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), но и системного накопления sCr, вырабатываемого скелетными мышцами и не почечными факторами (возраст, пол, мышечная масса, состояние гидратации), что делает увеличение значения sCr неспецифическим для диагностики КИ-ОПП, в связи с чем в последнее время активно исследуются другие биомаркеры. В частности, растет интерес к наиболее чувствительным биомаркерам, позволяющим в более ранние сроки выявить повреждение почек, чем уровень sCr. Эти

биомаркеры можно разделить на 2 группы: 1) те, которые представляют изменения почечной функции [например, sCr или цистатин (Cys-C)], 2) те, которые отражают структурное повреждение почек [например, молекула 1 повреждения почек, интерлейкин-18 (ИЛ-18)]. В нескольких исследованиях сообщается о новых биомаркерах в моче/сыворотке крови, используемых для стратификации риска, диагностики и прогнозирования возможности КИ-ОПП. Комбинация функциональных биомаркеров и биомаркеров повреждения почек обеспечивает простой метод разделения пациентов с ОПП на 4 группы: 1) маркеры не меняются; 2) только повреждение; 3) только функциональные нарушения; 4) повреждение и функциональные нарушения [4]. Фактически использование новых биомаркеров повреждения почек было ограничено по нескольким причинам: поиск наиболее точных биомаркеров для каждого отдельного случая, неопределенность пороговых значений (которые могут отличаться в зависимости от условий), а также ограниченные клинические данные и финансовые затраты.

Характеристика оптимального биомаркера для определения КИ-ОПП: 1) скорость определения и специфичность для повреждения почек, вызванного контрастированием; 2) экономичность; 3) воз-

можность определения на субклинической фазе; 4) возможность мониторингирования биомаркера; 5) возможность стратификации риска и прогнозирования исхода почечного повреждения.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ВЫЗВАННОГО РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫМ ВЕЩЕСТВОМ

РКВ могут вызывать ОПП по двум основным механизмам: 1) цитотоксический эффект; 2) нарушение почечной гемодинамики [5, 6]. Цитотоксические эффекты РКВ включают: апоптоз, нарушение жизнеспособности клеток и повышение активности щеточной каймы и лизосомальных ферментов; фрагментацию клеточной ДНК; подавление сигнальных молекул, участвующих в выживании клеток, и усиление сигнальных молекул при гибели клеток, таких как члены N-концевой киназы p38 и c-Jun митоген-активированных протеинкиназ и ядерного фактора транскрипционного фактора kB, а также активация каспазы. Считается, что ядерный фактор kB и N-концевые киназы c-Jun участвуют в усилении регуляции провоспалительного IL-8. Дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами является ведущим в патогене-



Рис. 1. Патопфизиология острого повреждения почек

незе КИ-ОПП. В действительности нарушение гемодинамики с увеличением почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и темпа диуреза напрямую связаны с осмоляльностью РКВ. Из-за повышенной осмотической нагрузки больше натрия реабсорбируется канальцевыми клетками, что само по себе увеличивает потребление кислорода. После этого временного увеличения происходит уменьшение (с 10 до 25 %) почечного кровотока. Уменьшение кровотока, по-видимому, происходит под влиянием сосудорасширяющих веществ, таких как аденозин, оксид азота, предсердный натрийуретический пептид и простагландин E2. Также в патогенезе КИ-ОПП участвует увеличение продукции активных форм кислорода из-за снижения кровотока и повышенного потребления кислорода в мозговом веществе (рис. 1).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Креатинин

Креатинин является наиболее широко используемым эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации, продуцируемым с постоянной скоростью и свободно фильтрующимся в клубочках, при этом лишь от 10 до 40 % секретируется дистальными канальцами. Это удобный и дешевый маркер для измерения, но на его концентрацию влияют несколько факторов, включая возраст, пол, физические упражнения, лекарства, мышечную массу, статус питания и количество приемов пищи [1].

Увеличение sCr происходит через 24–72 часа после введения РКВ и достигает пика на 3–5 день, возвращаясь к исходному уровню в течение 10–14 дней. В дополнение к этой медленной кинетике, которая ограничивает его использование для ранней диагностики повреждения почек, sCr остается в пределах референсного интервала до тех пор, пока не будет потеряно 50 % почечной функции.

Микроальбуминурия

Микроальбуминурия — важный маркер изменения структуры и функции клубочков. Термин «микроальбуминурия» обозначает альбумин в моче в концентрации, которая ниже порога определения альбумина с помощью обычных индикаторных полосок для определения мочи. Его значение колеблется от 30 до 300 мг/л [7]. Микроальбуминурия использовалась в качестве биомаркера в исследовании профилактики КИ-ОПП с N-ацетилцистеином [8]. Ограничением использования микроальбуминурии как маркера ОПП является его присутствие не только при острых, но и при хронических со-

стояниях, таких как сахарный диабет, заболевания крови, хронической болезни почек и др.

Цистатин С (Cys-C)

Цистатин С — это функциональный биомаркер клубочковой фильтрации, более чувствительный, чем sCr, для выявления острых (в течение 24 часов) изменений функции почек. Это белок 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 [9]. 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 [10, 11]. Уровень белка в крови не зависит от массы тела и роста, от мышечной массы и пола.

По этим причинам Cys-C может быть полезным маркером для выявления как хронических, так и острых изменений СКФ [12, 13]. Кроме того, Cys-C распределяется во внеклеточной жидкости, тогда как sCr распределяется в воде всего тела, объем которой в 3 раза больше [14, 15]. Таким образом, при снижении СКФ содержание Cys-C в сыворотке увеличивается быстрее, чем sCr [16, 17].

Было показано, что при КИ-ОПП пик уровня Cys-C в сыворотке крови достигается уже через 24 часа после введения РКВ, что позволяет выявлять даже незначительные изменения СКФ [18–20].

Brigoori C. и коллеги 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 часа после воздействия РКВ было связано с увеличением sCr больше или равное 0,3 мг/дл и было независимым предиктором серьезных последствий в течение 1 года, включая смерть и заместительную почечную терапию (ЗПТ). Вместе с тем повышение уровня Cys-C в сыворотке менее чем на 10 % за 24 часа исключало КИ-ОПП [21].

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

Бета-2-микроглобулин представляет собой белок 11,8 кДж, который фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальными канальцами почек [22]. Хотя низкие уровни бета-2-микроальбумина обнаруживаются в моче и сыворотке здоровых людей, после повреждения почек его уровень

повышается из-за снижения реабсорбции поврежденными канальцами.

В частности, исходный уровень бета-2-микроглобулина в сыворотке является важным предиктором КИ-ОПП. Nozue и его коллеги включили 96 пациентов со стабильной стенокардией, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [23].

Они измерили сывороточный Cys-C и b2M, а также белок, связывающий жирные кислоты в печени (FABP), b2M и N-ацетил-b-D-глюкозамид (NAG) до и через 1 день после ЧКВ. У пациентов с КИ-ОПП (5 %) исходные уровни сывороточного b2M и Cys-C были значительно выше, чем у пациентов без КИ-ОПП ($4,2 \pm 2,6$ против $2,2 \pm 1,0$ мг/л, $P = 0,0007$ и $(1,51 \pm 0,52)$ против $1,11 \pm 0,34$ мг/л, $P = 0,013$ соответственно).

Базовый уровень b2M $> 1,26$ мг/дл показал чувствительность 75 % и специфичность 80 % в прогнозировании КИ-ОПП. Сходные результаты были получены Li и его коллегами, которые рандомизировали 424 пациента, подвергшихся воздействию РКВ [24].

КИ-ОПП определялся как повышение уровня sCr на 25 % или выше или на 0,5 мг/дл выше от исходного уровня в течение 48 часов. Уровень b2M, Cys-C и креатинина в сыворотке измеряли через 0, 24 и 48 часов после коронарной ангиографии.

Перед использованием РКВ риск КИ-ОПП прогнозировался как исходным уровнем b2M, так и CysC. После введения РКВ КИ-ОПП определяли по уровню b2M, Cys-C, креатинина и СКФ. Однако многомерный регрессионный анализ подтвердил, что исходный уровень b2M, Cys-C, креатинина и расчетной СКФ были независимыми предикторами КИ-ОПП.

Ретинол-связывающий белок [Retinol-Binding protein (RBP)].

Ретинол-связывающий белок (RBP) представляет собой белок 21 кДа, который фильтруется клубочками и реабсорбируется проксимальными канальцами. Было показано, что это адекватный маркер диагностики ОПП; в частности, уровни RBP в моче до и после используются для оценки эффективности метода профилактики ОПП с помощью N-ацетилцистеина [25].

БИОМАРКЕРЫ СТРУКТУРНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

N-ацетил-β-d-глюкозамид (NAG)

N-ацетил-β-d-глюкозамид (NAG) представляет собой лизосомальный фермент (>130 кДа), который

продуцируется клетками проксимальных канальцев почек. У здоровых людей NAG присутствует в моче в небольших количествах. Повреждение почечного канальца приводит к увеличению его концентрации в моче из-за того, что он не фильтруется клубочками из-за большого веса. Однако повышенные уровни NAG в моче также могут быть результатом повышенной лизосомальной активности без разрушения клеток [26].

Andreucci M. и коллеги включили 590 пациентов, которым была выполнена коронарная ангиография как по поводу стабильной, так и нестабильной ишемической болезни сердца [27]. Образцы NAG в моче, осмоляльность и sCr были взяты до и через 1, 2 и 6 дней после введения низкоосмолярного неионогенного РКВ. КИ-ОПП возник у 33 пациентов. У этих пациентов уровни NAG и sCr в моче в дни 1 и 2 были значительно выше, чем на исходном уровне, и по сравнению с пациентами без КИ-ОПП. Уровни NAG в моче достигали пика раньше и росли намного быстрее, чем уровни sCr у пациентов с КИ-ОПП.

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL)

Липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), представляет собой белок 25 кДа, связанный с желатиназой нейтрофилов человека, который принадлежит к суперсемейству липокалинов [28]. Мономерная (в основном) и гетеродимерная формы являются преобладающими формами, продуцируемыми канальцами [29]. 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, так и в моче. После повреждения клеток почечных канальцев NGAL выделяется в плазму и мочу; это вызывает повышение его концентрации в плазме и моче намного раньше, чем повышение концентрации sCr [30]. Таким образом, NGAL можно рассматривать как достаточно информативный и независимый маркер ОПП [31-33].

Согласно различным источникам, имеются данные о потенциальной роли NGAL, как надежного и прогностического маркера ОПП, поскольку его уровни в сыворотке и моче повышаются раньше, чем sCr. Некоторые исследователи говорят о том, что уровень NGAL в плазме менее специфичен, чем его концентрация в моче [34, 35].

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1)

Молекула повреждения почек 1 (KIM-1), трансмембранный гликопротеин 1 типа, призна-

на потенциальным биомаркером для выявления ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев [36, 37]. Внеклеточный домен KIM-1 отделяется от поверхности клетки за счет металлопротеиназ-зависимого процесса. Это выделение с повышенным синтезом KIM-1, скорее всего, является причиной повышенного высвобождения KIM-1 с мочой на фоне ОПП [38, 39]. Использование мочевого KIM-1 в качестве биомаркера ОПП основано на том факте, что у здоровых людей не происходит экспрессии KIM-1 и его активации в апикальной клеточной мембране канальцев, как во время ОПП.

Liao В. и коллеги провели исследование, в которое было включено 3200 пациентов без хронической болезни почек (ХБП), которым была проведена коронарография. КИ-ОПП определялся как повышение сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл от исходного уровня [40]. Уровни KIM-1 измеряли до, а также через 6 и 48 часов после воздействия РКВ [40]. Авторы заметили, что уровни KIM-1 через 6 и 48 часов, по сравнению с исходным уровнем, значительно повышались у пациентов с КИ-ОПП, но не в контрольной группе.

Роль KIM-1 как раннего биомаркера КИ-ОПП была подтверждена также у 145 пациентов с сахарным диабетом, подвергшихся воздействию РКВ [41]. У этих пациентов уровни sCr были измерены до и после 24-48 часов после введения РКВ. Значения KIM-1 в моче оценивали на исходном уровне и в течение 2, 6, 12, 24 и 48 часов 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 часов после процедуры, и уровнями до процедуры в группе КИ-ОПП. Не наблюдалось никакой разницы в уровне sCr, измеренном до и после 24 часов после процедуры. Не так давно Wybraniec М. Т. и коллеги показали, что уровень KIM-1 в моче, превышающий 0,425 нг/мл через 6 часов после введения РКВ, с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывает КИ-ОПП у пациентов, перенесших коронарную ангиографию [42].

Мочевой интерлейкин-18 (IL-18)

IL-18 представляет собой цитокин, повышающийся в проксимальных канальцах почек у пациентов с ОПП, и образуется из предшественника IL-18 под действием каспазы-1 [43]. Уровни IL-18 в моче повышаются при остром некрозе канальцев, но не при прerenальной ОПП. Это чувствительный и специфический биомаркер ОПП [36]. Метаанализ 23 исследований продемонстрировал, что IL-18

в моче является надежным биомаркером ОПП у пациентов, перенесших кардиохирургические операции, госпитализированных в отделения интенсивной терапии и кардиологические отделения [44-48].

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

Белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP), экспрессируется в проксимальных канальцах почек человека и участвует в метаболизме жирных кислот [49]. В почках обнаружены два типа FABP: L-FABP, расположенный в проксимальных извитых и прямых канальцах почек (он также может реабсорбироваться из клубочкового фильтрата через мегалин, мультигандный эндцитарный рецептор проксимальных канальцев), и FABP сердечного типа, который не обнаруживается в моче. Таким образом, только L-FABP был одобрен в качестве биомаркера повреждения канальцев.

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. Некоторые исследования показали, что исходные уровни L-FABP в моче коррелировали с возникновением КИ-ОПП [50].

Hishikari К. и коллеги сравнили уровни L-FABP в моче до и после коронарной ангиографии у 66 пациентов с sCr от 1,2 до 2,5 мг/дл и у 30 добровольцев [51]. Перед ангиографией уровни L-FABP были значительно выше у 13 пациентов, у которых в дальнейшем повысился уровень sCr и развилась КИ-ОПП. В частности, Menez S. и коллеги обнаружили, что уровень Cr в моче, превышающий или равный 24,5 мг/г до воздействия РКВ, был независимым предиктором КИ-ОПП [52]. Кроме того, измерение изменения уровня L-FABP в моче до и через 24 часа после процедуры катетеризации сердца у пациентов с почечной дисфункцией легкой и средней степени тяжести может являться важным показателем стратификации риска дебюта сердечно-сосудистых событий [53].

Мидкин (МК)

Мидкин (МК) представляет собой гепарин-связывающий фактор роста 13 кДа с различными биологическими функциями, такими как миграция воспалительных клеток и антиапоптотический эффект [54]. В почках МК экспрессируется как в клетках проксимальных канальцев, так и в эпителиальных клетках дистальных канальцев и в мень-

шей степени в эндотелиальных клетках и индуцируется окислительным стрессом через активацию фактора 1-альфа, вызванного гипоксией [54]. Патологические роли МК разнообразны, от возникновения ОПП до прогрессирования ХБП [55].

Malyszko J. и коллеги провели исследование, целью которого было уточнить, может ли МК представлять собой ранний биомаркер КИ-ОПП [56]. Обследовано 89 пациентов с нормальным уровнем sCr, перенесших ЧКВ. МК сыворотки оценивали на исходном уровне и через 2, 4, 8, 24 и 48 часов после введения РКВ, перенесших ЧКВ; sCr оценивали до и через 24 и 48 часов после введения РКВ. КИ-ОПП был определен как увеличение sCr более чем на 25 % от исходного уровня через 48 часов после ЧКВ и имело место у 10 % пациентов. У этих пациентов с КИ-ОПП значительное повышение уровня МК в сыворотке наблюдалось через 2 часа ($P < 0,0019$) и через 4 часа после воздействия РКВ; МК возвращался к исходному значению через 24 часа. В этом же исследовании уровни NGAL были значительно выше через 2 часа (sNGAL) или 4 часа (uNGAL) после ЧКВ. Cys-C был выше через 8 и 24 часа после ЧКВ у пациентов с КИ-ОПП.

Dickkopf-3 (DKK3)

Новый биомаркер для диагностики прогрессирующего тубулоинтерстициального фиброза. DKK3 относится к семейству гликопротеинов (DKK1-4), которые, прежде всего, модулируют сигнальный

путь Wnt. 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 [57]. DKK3 высвобождается из «стрессовых» канальцевых клеток в моче. Таким образом, значительное поражение почек выявляется на ранней стадии. Недостатком данного метода может являться то, что данный метод идеально подходит в качестве дополнительной информации к СКФ, но более актуален для пациентов с хронической болезнью почек (рис. 2).

ДРУГИЕ БИОМАРКЕРЫ

Белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и тканевой 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 [54].

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 CI-AKI [34, 57].

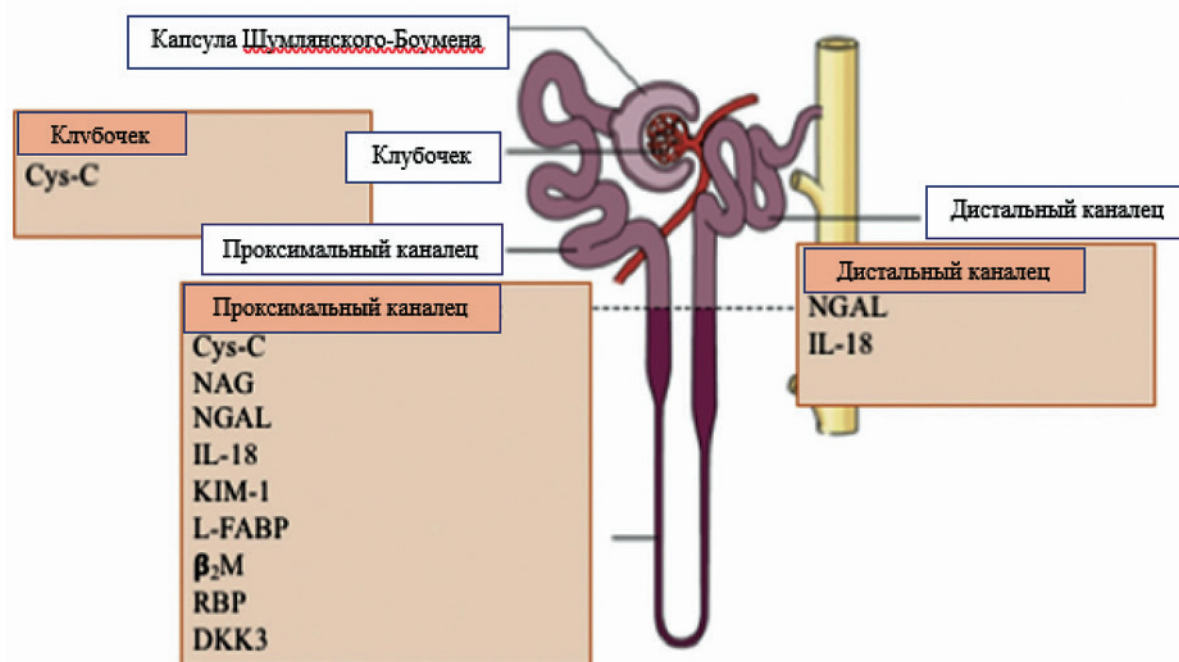


Рис. 2. Высвобождение биомаркеров КИ-ОПП в различных частях нефрона

МикроРНК (miRNA) представляет собой молекулы, участвующие в пролиферации, дифференцировке и гибели клеток, а также в воспалении, что предполагает их участие в патогенезе КИ-ОПП [58]. Молекулы miRNA обладают преимуществом их стабильности в сыворотке, моче и слюне.

ВЫВОДЫ

КИ-ОПП — одна из наиболее частых причин, после проведения чрескожных коронарных вмешательств, связанная с длительным пребыванием в стационаре и неблагоприятными исходами, включая различные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и потерю функции почек вплоть до терминальной стадии. Учитывая непрерывный рост числа выполняемых ЧКВ с использованием РКВ, частота КИ-ОПП будет непрерывно расти. Также наблюдается увеличение числа коморбидных пациентов, имеющих эндокринологическую патологию, хроническую болезнь почек, что также увеличивает риск возникновения КИ-ОПП. 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 и его концентрация может зависеть от возраста, увеличения мышечной массы и сопутствующей терапии. В связи с этим возникла необходимость поиска новых ранних биомаркеров почечного повреждения.

В последнее время выявлено несколько многообещающих биомаркеров, которые предположительно могут являться предикторами повреждения почек у кардиологических пациентов до момента повышения sCr. Наиболее многообещающими маркерами КИ-ОПП являются Cys-C, NGAL, KI-1, IL-18 и L-FABP, так как их использование может помочь в диагностике острого повреждения почек в субклинической фазе заболевания. Однако остаются нерешенными некоторые вопросы относительно точности и надежности этих новых биомаркеров в контексте контраст-индуцированной нефропатии.

Желательно идеальный биомаркер должен быть не инвазивным, обнаруживаемым на ранней стадии заболевания, прогностически значимым, и, что наиболее важно, он должен быть специфичным для поражения почек при использовании РКВ и иметь патофизиологическую корреляцию с заболеванием. Следовательно, для поиска идеального биомаркера необходимо провести многоцентровое клиническое исследование, чтобы выяснить потенциал этих биомаркеров у разных групп пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tehrani S, Laing C, Yellon DM, et al. Contrast-induced acute kidney injury following PCI. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:483–90. DOI: 10.1111/eci.12061.
2. 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):772–6. DOI: 10.1016/S0002-9343(97)00150-2.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicentre study. *JAMA*. 2005;294(7):813–8. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
4. 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.
5. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy: Which Ones are Clinically Important? *Intervent Cardiol Clin*. 2020;9:335–44. DOI: 10.1016/j.iccl.2020.02.004.
6. 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):288–96. DOI: 10.2215/CJN.02600607.
7. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*. 2008;245:182–93. DOI: 10.1016/j.tox.2007.12.024.
8. Chousterman BG, Bouadma L, Moutereau S, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by N-acetylcysteine in critically ill patients: different definitions, different results. *J Crit Care*. 2013;28(5):701–9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.03.007.
9. Weyer K, Nielsen R, Petersen SV, et al. Renal uptake of ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis. *J Nucl Med*. 2013;54(1):159–65. DOI: 10.2967/jnumed.112.110528.
10. 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):226–34. DOI: 10.1111/vcp.12144.
11. Obiols 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):1542–7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.05.056.
12. Schaeffner E. Determining the Glomerular Filtration Rate—An Overview. *J Ren Nutr*. 2017;27(6):375–80. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.07.005.

13. 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):143-50. DOI: 10.3109/00365513.2015.1126854.
14. Shams E, Mayrovitz HN. Contrast-Induced Nephropathy: A Review of Mechanisms and Risks. *Cureus.* 2021;13(5):e14842. DOI: 10.7759/cureus.14842.
15. 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.
16. Wang ZY, Wang YL, Wei J, et al. Role of serum cystatin C in the prediction of contrast-induced nephropathy after intra-arterial interventions. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(4):408-414. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000641.
17. Briguori C, Quintavalle C, Donnarumma E, et al. Novel biomarkers for contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int* 2014;2014:568738. DOI: 10.1155/2014/568738.
18. Coppolino G, Comi N, Bolignano 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.
19. de Bhailis ÁM, Chrysochou C, Kalra PA. Inflammation and Oxidative Damage in Ischaemic Renal Disease. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(6):845. DOI: 10.3390/antiox10060845.
20. Paragas N, Qiu A, Hollmen M, et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(9):1451-8. doi:10.1016/j.bbamcr.2012.06.014
21. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;121(19):2117-22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639.
22. 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;9:205-21. DOI: 10.2147/IJNRD.S105124.
23. Dalili N, Chashmian S, Khoormizi SMH, et al. Urine and serum NMR-based metabolomics in pre-procedural prediction of contrast-induced nephropathy. *Intern Emerg Med.* 2020;15(1):95-103. DOI: 10.1007/s11739-019-02128-x.
24. 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;39(6):969-74. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000294.
25. Ahmed K, McVeigh T, Cerneviute R, et al. Effectiveness of contrast-associated acute kidney injury prevention methods; a systematic review and network meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):323. DOI: 10.1186/s12882-018-1113-0.
26. Yao YL, Gao Y. Present Situation and Research Progress of Kidney Function Recoverability Evaluation of Acute Kidney Injury Patient. *Int J Gen Med.* 2021;14:1919-1925. DOI: 10.2147/IJGM.S303348.
27. 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;9:205-21. DOI: 10.2147/IJNRD.S105124.
28. 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.
29. 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):2229-35. DOI: 10.2215/CJN.00980110.
30. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1301-11. DOI: 10.1093/ndt/gft510.
31. 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):746-55. DOI: 10.1093/ejcts/ezv199.
32. 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):335-51. DOI: 10.1177/0004563214521795.
33. Ronco C. Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? *Crit Care.* 2014;18(6):680. DOI: 10.1186/s13054-014-0680-0.
34. 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):1505-17. DOI: 10.1515/cclm-2011-0814.
35. Lupu L, Rozenfeld KL, Zahler D, et al. Detection of Renal Injury Following Primary Coronary Intervention among ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: Doubling the Incidence Using Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Renal Biomarker. *J Clin Med.* 2021;10(10):2120. DOI: 10.3390/jcm10102120.
36. da Veiga GL, da Costa Aguiar Alves B, Perez MM, et al. Kidney Diseases: The Age of Molecular Markers. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1306:13-27. DOI: 10.1007/978-3-030-63908-2_2.
37. Quintavalle C, Anselmi CV, De Micco F, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and contrast-induced acute kidney injury. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(9):e002673. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002673.
38. Li Q, Huang Y, Shang W, et al. The Predictive Value of Urinary Kidney Injury Molecular 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.
39. Sabbisetti VS, Ito K, Wang C, et al. Novel assays for detection of urinary KIM-1 in mouse models of kidney

injury. *Toxicol Sci.* 2013;131(1):13-25. DOI: 10.1093/toxsci/kfs268.

40. Liao B, Nian W, Xi A, et al. 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;25:565-70. DOI: 10.12659/MSM.912569.

41. 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):509-12. DOI: 10.3892/br.2015.449.

42. 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):465-72. DOI: 10.1111/joic.12404.

43. 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):F421-32. DOI: 10.1152/ajprenal.00559.2010.

44. Lin X, Yuan J, Zhao Y, et al. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015;28(1):7-16. DOI: 10.1007/s40620-014-0113-9.

45. Banda J, Duarte R, Dix-Peek T, et al. Biomarkers for Diagnosis and Prediction of Outcomes in Contrast-Induced Nephropathy. *Int J Nephrol.* 2020;2020:8568139. DOI: 10.1155/2020/8568139.

46. He H, Li W, Qian W, et al. Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med.* 2014;8(4):1263-6. DOI: 10.3892/etm.2014.1898.

47. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart.* 2016 Apr;102(8):638-48. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306962.

48. Lichosik M, Jung A, Jobs K. Interleukin 18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(4):447-53. DOI: 10.5114/ceji.2015.56967.

49. Roberts LM, Buford TW. Lipopolysaccharide binding protein is associated with CVD risk in older adults. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(6):1651-8. DOI: 10.1007/s40520-020-01684-z.

50. 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.

51. Hishikari K, Hikita H, Nakamura S, et al. Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Level as a Predictive Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients

with Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.* 2017;7(4):267-75. DOI: 10.1159/000476002.

52. Menez S, Parikh CR. Assessing the health of the nephron in acute kidney injury: biomarkers of kidney function and injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(6):560-6. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000538.

53. Kamijo-Ikemoni A, Hashimoto N, Sugaya T. Elevation of urinary liver-type fatty acid binding protein after cardiac catheterization related to cardiovascular events. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2015; 8: 91-99. DOI: 10.2147/IJNRD.S88467.

54. 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.

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

56. 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.

57. 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.

58. 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.

Информация об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по научной работе, заведующий НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования Центра Алмазова;

Яковенко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа Факультета последипломного образования ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.