

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 (TIMP-2) МОЧИ И БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 7 (IGFBP-7), В ОТНОШЕНИИ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Э.Б. САПАРОВ¹, М.М. МУГАЗОВ¹, А.С. САПАРОВА¹, Д.Е. ОМЕРТАЕВА¹, Д.В. ВАСИЛЬЕВ¹

¹НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) – это серьезное осложнение медицинских процедур с использованием контрастных веществ. Несмотря на снижение случаев острой почечной недостаточности (ОПН), КИ-ОПП остается одной из ведущих причин ухудшения функции почек, особенно в неотложных ситуациях. Сывороточный креатинин (SCr) не является надежным биомаркером для ранней диагностики, так как его уровень повышается только при утрате более 50% почечной массы. Современные йодированные контрастные вещества (ЙКВ) снижают риск ОПН, но остаются опасными для пациентов с хронической болезнью почек и диабетом.*

Цель исследования – обобщение опубликованных данных исследований ранних биомаркеров TIMP-2 и IGFBP-7 для улучшения диагностики и прогнозирования контраст-индуцированного острого повреждения почек.

Методы: *Проведен поиск источников в базах данных Pubmed, Web of Science, Cochrane. В обзор включен 21 источник, опубликованный с 2014 по 2025 гг.*

Результаты: *ЙКВ широко используются в клинических процедурах и увеличивают риск КИ-ОПП, при этом интенсивная терапия остается единственным поддерживающим средством. Биомаркеры [TIMP-2]·[IGFBP7] предсказывают развитие тяжелой ОПН (стадия 2/3 по KDIGO), смертность и тяжесть ОПН с высокой чувствительностью и точностью. Повышенный уровень этих биомаркеров связан с риском смерти или диализа в течение 9 месяцев, что делает их полезными для тщательного наблюдения за пациентами.*

Заключение: *Последние исследования подчеркнули значимость ранней диагностики КИ-ОПП с использованием биомаркеров IGFBP-7 и TIMP-2, что важно для раннего вмешательства и улучшения исходов лечения. Дальнейшие исследования помогут улучшить понимание и управление этим осложнением, учитывая факторы риска, такие как уровень креатинина, диабет и сердечная недостаточность. Необходимость в безопасных и эффективных методах диагностики и профилактики КИ-ОПП актуальна как в Казахстане, так и за рубежом. Тщательное наблюдение за пациентами с высоким риском и адаптация ведения ОПН к индивидуальным нуждам пациентов могут улучшить клиническую практику и снизить частоту терминальной стадии почечной недостаточности.*

Ключевые слова: *ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) мочи, белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 (IGFBP7), контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП); биомаркеры.*

Введение: Сывороточный креатинин (SCr) ненадежен для выявления изменений в функции почек, поскольку его повышение становится заметным только при утрате более 50% почечной массы. Это задерживает диагностику острой почечной недостаточности (ОПН) и затрудняет корректирующие вмешательства. Следовательно, ранние биомаркеры контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) имеют важное значение для улучшения прогноза. КИ-ОПП определяется как абсолютное (0,5 мг/дл, 44 мкмоль/л) или относительное (25%) повышение SCr через 48-72 часа после воздействия контрастного вещества [1].

Как правило, контрастный препарат вызывает быструю нефизиологическую вазодилатацию, за которой следует длительная вазоконстрикция, что при-

водит к быстрому снижению почечного кровотока. Далее этот процесс приводит к порочному циклу медуллярной ишемии, которая, в свою очередь, вызывает генерацию активных форм кислорода и, следовательно, повреждение эндотелия и канальцев сосудов. Прямые эффекты повреждения почек от воздействия контраста обусловлены токсичностью эпителия канальцев, подтвержденной нарушением целостности клеток, что приводит к потере функции, апоптозу и, в конечном итоге, некрозу. Контрастное вещество также увеличивает вязкость крови, снижает микроциркуляцию и снижает скорость потока мочи, что увеличивает время, в течение которого СК остается в организме, и может вызвать микрососудистый тромбоз. Все это приводит к резкому снижению скорости клубочковой

филтрации (СКФ), а следовательно, и функции почек. В 2012 году в США сообщали о 33 249 госпитализациях по поводу острого инфаркта миокарда у 31 532 пациентов и продемонстрировали, что частота ОПН снизилась с 26,6% в 2000 году до 19,7% в 2008 году (снижение на 26%). Хотя частота КИ-ОПП могла исторически снижаться за последнее десятилетие, риск по-прежнему остается значительным у пациентов с наибольшей потребностью в срочном чрескожном коронарном вмешательстве, включая пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и пациентов с развитием кардиогенного шока [2].

В стационарах КИ-ОПП – одна из частых ятрогенных причин ОПН. Вследствие развития диагностических и интервенционных методов визуализации, почечное повреждение контрастом заняло третье место среди ведущих причин ятрогении у госпитализированных пациентов, проходящих диагностические и интервенционные процедуры в Греции, Германии и США в 2010-х годах [1]. Легкие формы острого повреждения почек (ОПП) связаны с высокой смертностью и заболеваемостью. Среди причин ОПН в отделении интенсивной терапии (ОИТ) токсичность йодированных контрастных веществ (ЙКВ) важна. Современные ЙКВ с низкой осмолярностью реже вызывают ОПН, чем старые препараты. За последние 40 лет осмолярность доступных контрастных веществ постепенно снижалась до физиологических уровней. В 1950-х годах использовались только высокоосмолярные препараты (например, диатризоат) с осмолярностью в 5-8 раз выше, чем у плазмы. Деформация эритроцитов, системная вазодилатация, внутривенная вазоконстрикция, а также прямая токсичность почечных канальцев чаще встречаются при использовании контрастных агентов с осмолярностью большей, чем у крови. Это подтверждается в мета-анализе исследований до 1992 года [3]. ЙКВ представляют собой растворимые в воде бензольные кольца в виде мономеров или димеров. Современные ЙКВ для внутрисосудистых инъекций – изоосмолярный йодиксанол и низкоосмолярные неионные мономеры. Высокоосмолярные ЙКВ больше не применяются. Вязкость йодиксанола (11,8 сПз) значительно выше, чем у йогексола (6,3 сПз), что является самым низким показателем в категории с низким осмолярным содержанием. В экспериментальной модели на крысах вязкость в моче может быть значительно выше с йодиксанолом. В почечной аркаде кровеносных сосудов, которые подразделяются на афферентную гломерулярную артериолу, обслуживающую клубочек, эфферентную артериолу, разделяющуюся и образующую перитубулярную сеть, за временным расширением может следовать период устойчивой вазоконстрикции, которая длится несколько часов. В результате после завершения процедуры в почках наблюдается стаз контраста. Поглощение ЙКВ клетками приводит к набуханию и апоптозу клеток [4].

Согласно результатам, полученным на основании анализа липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), субклиническая КИ-ОПП микроэмболия, не обнаруженная клинически, может объяснять часть КИ-ОПП, так как почки получают 25% сердечного выброса.

Прямые осложнения включают перегрузку объемом, гиперкалиемию, терминальную хроническую почечную недостаточность и смерть. Пациенты с КИ-ОПП имеют более высокие риски развития инфаркта миокарда, кровотечений и смертности [4].

На сегодняшний день не существует эффективных фармацевтических средств для профилактики или лечения КИ-ОПП. Зачастую пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) отказывают в проведении диагностических процедур с использованием ЙКВ. Раннее выявление ОПН затруднено, так как диагностируется только при повышении SCr или уменьшении диуреза [3].

ЙКВ широко используются для диагностики и хирургического лечения, однако вызывают ятрогенное нарушение функции почек. При уменьшении массы почечной паренхимы и меньшем количестве нефронов у пациентов с ХБП и диабетом снижение почечного кровотока может быть достаточно устойчивым, что нарушает оксигенацию внешнего мозгового вещества и приводит к ишемии проксимальных и дистальных канальцев. Кроме того, водорастворимый контраст легко поглощается апикулярной поверхностью проксимальных канальцевых клеток и из базально-латеральной поверхности в тубулоинтерстициальное пространство. Тубулярные клетки подвергаются набуханию и апоптозу.

Попытки сделать рентгеноконтрастное вещество на основе йода менее токсичным являются многообещающими, особенно с использованием циклодекстрина, который удерживает контраст в мочевом пространстве и снижает вероятность его проникновения в почечную ткань и повреждения почек. На сегодняшний день значительные средства в мире инвазивной кардиологии вкладываются во флюороскопию и киноангиографию на многие годы вперед [4].

В тяжелых случаях КИ-ОПП вызывает прогрессирующую олигурию, требующую диализа, что связано с высокой смертностью. Это примерно 10% всех случаев ятрогенного заболевания почек. Хотя общая заболеваемость низка (1-6%), этот показатель высок в группах риска. Поэтому важно раннее выявление пациентов с высоким риском для улучшения исходов лечения [5]. На сегодняшний день в нашей стране тестирование NGAL проводится только коммерческими лабораториями по протоколу диагностики ОПП. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) разрешило маркетинг теста NephroCheck. NephroCheck® – это коммерческий продукт, объединяющий два мочевых биомаркера, TIMP-2 и IGFBP-7, для оценки риска ОПН.

Ингибитор металлопротеиназы (TIMP-2) мочи – регуляторный белок из 194 аминокислот (21 кДа), имеющий два домена: N-концевой и C-концевой. Он снижает активность ММП и активирует про-ММП-2. N-концевой домен (первые 125 аминокислот) подавляет активные ММП, связываясь с их активным сайтом. Этот домен может изменять свою конформацию, влияя на связывающую аффинность и специфичность для ММП. C-концевой домен участвует в модуляции про-ММП-2. TIMP-2 образует нековалентную связь с ММП-2 (желатиназой А) и активируется на клеточной поверхности взаимодействием с МТ1-ММП, что необходимо для коллагенолиза и ремоделирования тканей. TIMP-2 экспрессирует

ся в клубочках и канальцевых клетках почек, регулируя компоненты ECM и поддерживая целостность почек. Его экспрессия регулируется цитокинами и факторами роста, такими как TGF- β , и связана с фиброзом и заболеваниями почек. TGF- β активирует экспрессию TIMP-2 через пути Smad и MAPK, увеличивая транскрипционную активность и регулируя оборот ECM. Другие цитокины и факторы роста, такие как FGF и EGF, также влияют на выработку TIMP-2, но изучены меньше [6].

Белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 (IGFBP7) – новый биомаркер для прогнозирования ОПП, привлекая внимание как биомаркер мочи. IGFBP7 высоко экспрессируется в крови и моче пациентов и мышей с ОПП через c-Jun-зависимый механизм, коррелирует с дисфункцией почек и запрограммированной гибелью клеток. IGFBP7 происходит из эпителиальных клеток почечных канальцев и действует как биомаркер и ключевой медиатор ОПП, ингибируя RNF4/PARP1-опосредованное повреждение и воспаление канальцев [7].

TIMP-2 и IGFBP7 можно обнаружить и измерить с помощью различных методов, включая иммуноферментный анализ (enzyme linked immunoassay, ELISA), зимографию, полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) и поверхностный плазмонный резонанс (surface plasmon resonance, SPR).

Цель исследования – обобщение опубликованных данных исследований ранних биомаркеров TIMP-2 и IGFBP-7 для улучшения диагностики и прогнозирования контраст-индуцированного острого повреждения почек.

Материалы и методы: Проведен анализ статей, индексированных в базах данных Pubmed, Web of Science, Cochrane за последние 10 лет (рисунок 1). Обнаружено 10 результатов в Pubmed и 3 в Web of Science по запросу «contrast induced nephropathy timp 2 igfbp 7» или «contrast induced acute kidney injury timp 2 igfbp 7». После фильтрации была отобрана 21 статья. Большинство исследований проведены в Америке, Китае и Европе.

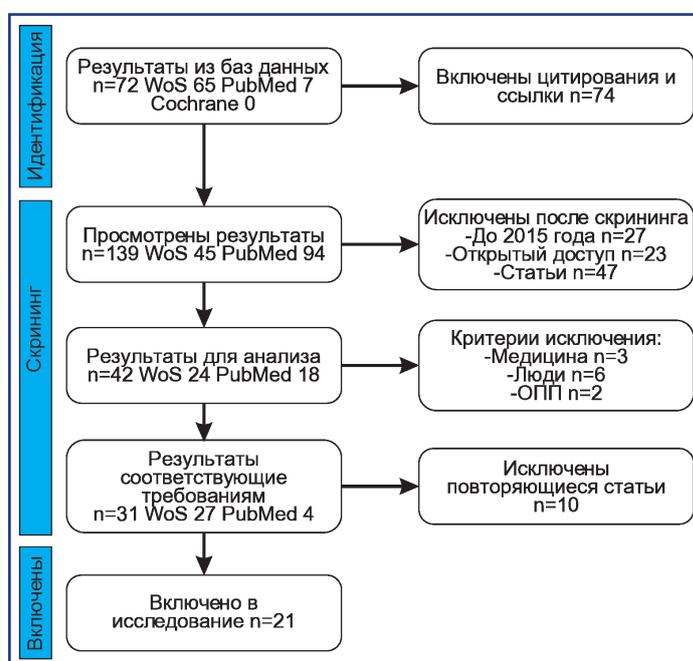


Рисунок 1 – Алгоритм отбора источников для анализа

Результаты: В исследовании Q. Sun et al. у 107 из 137 детей, которым делали инъекцию йодиксанола, средняя доза контрастного вещества составляла 3 мл/кг. У остальных 30 пациентов с пороком сердца, получивших йопамидол, средний объем был 2 мл/кг. Частота КИ-ОПП составила 14,59% на основе результата SCr [1]. В группе с КИ-ОПП уровни NGAL, IGFBP-7, TIMP-2 и [IGFBP-7][TIMP-2] в моче значительно повысились через 2 и 6 часов и увеличивались быстрее, чем SCr, оставаясь высокими через 12 часов, в отличие от группы без КИ-ОПП. ROC-анализ диагностики КИ-ОПП показал, что [IGFBP-7][TIMP-2] был эффективнее для ранней диагностики, чем отдельно IGFBP-7 или TIMP-2. Авторы отмечают, что исследование небольшое и требует подтверждения в многоцентровых исследованиях. Отсутствие чувствительных биомаркеров для детей с КИ-ОПП снижает способность своевременно вмешиваться. Мочевые NGAL, IGFBP-7

и TIMP-2 показали чувствительность в диагностике КИ-ОПП (таблица 1) [1].

A. Vreglia et al. отметили, что частота КИ-ОПП была в 3 раза выше у пациентов, подвергшихся воздействию йопамидола, чем у тех, кто получал йодиксанол. Не было различий по возрасту, полу, ИМТ, сопутствующим заболеваниям или использованию нефротоксичных препаратов [2]. Группа с йопамидолом подвергалась воздействию в 4,5 раза больше, чем группа с йодиксанолом, подтверждая более высокий риск КИ-ОПП [2].

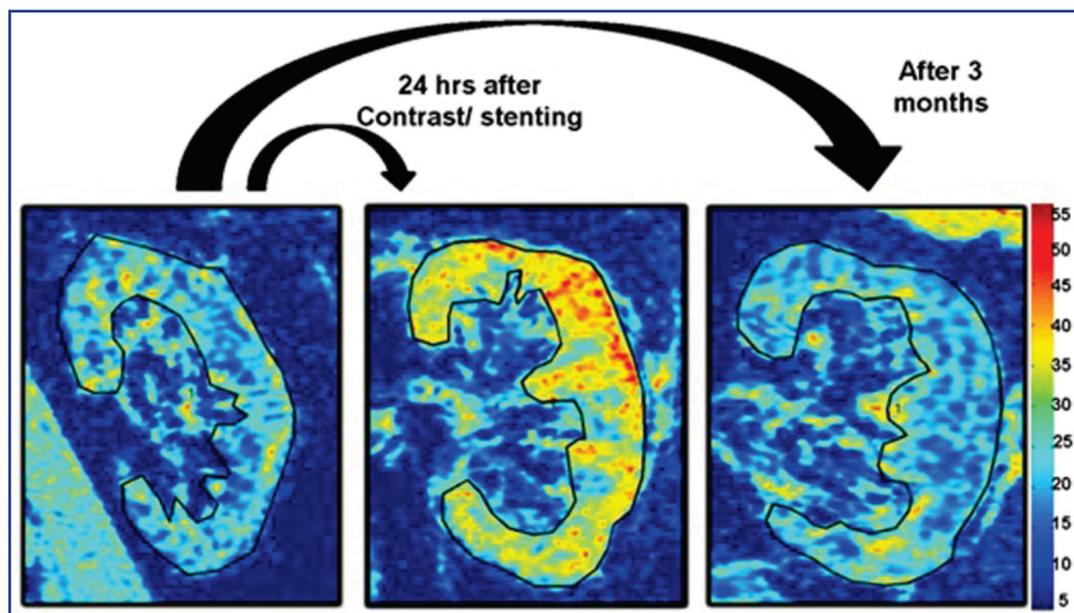
В исследовании A. Saad et al. увеличение IGFBP-7 и TIMP-2 после шунтирования предсказывало более высокую частоту ОПН. Показатели мочи этих биомаркеров предсказывали развитие ОПН, защищая почку от повреждения канальцев. Гипоксия почек развилась у 50% через 24 часа, уровни R2* выросли, но упали до исходных уровней через 3 месяца. Пациенты с более вы-

сокими уровнями TIMP-2 и IGFBP-7 лучше реагировали на реваскуляризацию. Не наблюдалось устойчивых

изменений в сывороточном креатинине или уровнях NGAL, KIM-1, TNF-α, IGFBP-7 или TIMP-2 при ARAS [8].

Таблица 1 – Эффективность биомаркеров uNGAL, uIGFBP-7, uTIMP-2 и [uIGFBP7]*[uTIMP-2] для диагностики КИ-ОПП [1]

Площадь под кривой	Биомаркеры			
	uNGAL	uIGFBP-7	uTIMP-2	[uIGFBP7]* [uTIMP-2]
	0,718	0,779	0,779	0,811
95% ДИ	0,575-0,860	0,658-0,901	0,650-0,908	0,681-0,941
Предельное значение	36,274	153,061	2,951	0,417
Чувствительность, %	0,70	0,80	0,75	0,80
Специфичность, %	0,684	0,667	0,821	0,812



Надписи на рисунке: 24 hrs after contrast/stenting – через 24 ч после контрастирования/стентирования, After 3 months – через 3 месяца

Рисунок 2 – Пример параметрических карт [8]

На рисунке 2 приведен пример параметрических карт после контрастной визуализации и стентирования почки для субъекта с ARAS на исходном уровне, а также через 24 часа и 3 месяца. Карты, полученные с использованием цветовой шкалы для R2*, демонстрируют развитие транзиторной распространенной гипоксии тканей через 24 часа после контрастной визуализации и стентирования почки. Данное исследование не было рандомизированным, диабетики были исключены, большинство пациентов – мужчины. Реваскуляризация и инъекция контрастного вещества проводились как часть одной процедуры, что не позволило определить влияние каждого фактора на гипоксию. Контрольная группа включала пациентов с ЭГ аналогичного возраста, а не «нормальных» людей. У лиц с ARAS была более низкая СКФ, у 30% – двусторонний стеноз с большим повреждением почек. У пациентов с хронической почечной ишемией из-за ARAS уровни IGFBP-7 и TIMP-2 в почечных венах, а также NGAL, были повышены и обратно коррелировали с гипоксическими изменениями через 24 ч. Ранние гипоксические изменения были временными и разрешались через 3 месяца, что подчеркивает способность почки адаптироваться к гипоксии даже у пожилых пациентов с низкой СКФ. Среди пациентов, перенесших ангиопластику, ОПН наблюдалось у 5,6%, а субклиническое ОПН (повы-

шение липокалина, без повышения Cr) – у 17,9%. У половины с субклиническим ОПН уровни липокалина оставались повышенными через месяц [8].

Весьма интересное наблюдение приводят С. Martin-Cleary и др.: после марафона сывороточный креатинин увеличился на 40%, мочевого TIMP-2 – на 555% и IGFBP-7 – на 1094%. Через 24 ч значения вернулись к исходным уровням [9]. В рандомизированное клиническое исследование «Профилактика серьезных нежелательных явлений после ангиографии» PRESERVE были включены 922 участника, которые проходили коронарную или некоронарную ангиографию в 53 медицинских центрах в США, Австралии, Малайзии и Новой Зеландии, что сделало данное исследование крупнейшим по изучению этого маркера у пациентов с ХБП, проходящих ангиографию. Из 922 участников исследования, проведенного R. Murgan et al., у 7,9% развился КИ-ОПП, у 6,5% – неблагоприятные почечные события к 90 дню. Использование контрастного вещества было выше у больных, развивших КИ-ОПП. Не отмечено различий в риске смерти (2,7% против 3,1%). У 18% развились неблагоприятные события (стойкая дисфункция почек – у 11% против 2%). Пациенты с низкой СКФ и высоким соотношением альбумина к креатинину имели высокий риск неблагоприятных событий. Так, КИ-ОПП 1 стадии развилось у 22% из них (против 7%). Из

28 пациентов с неблагоприятными событиями, 46,7% умерли, 20% были на диализе, 43,3% имели стойкую дисфункцию почек к 90-му дню. Высокая концентрация индекса [TIMP-2]•[IGFBP7] ассоциировалась с низким риском КИ-ОПП (aOR=0,59; P=0,002), однако прогностическая ценность данного индекса была низкой (AUROC=0,59). Индекс [TIMP-2]•[IGFBP7] оказался более чувствительным и превосходил другие биомаркеры для раннего выявления ОПН. У пациентов с легкой формой ОПН уровень [TIMP-2]•[IGFBP7] в моче не повышался после ангиографии, что указывает на то, что остановка клеточного цикла не является основным фактором ОПН [10]. Это подтверждают исследования Rouve et al. [3], показавшие незначительные изменения в уровне [TIMP-2]•[IGFBP7] после воздействия контрастного вещества.

Согласно R. Murgan и др. [10], уровень [TIMP-2]•[IGFBP7] может помочь в ранней стратификации риска и исключении опасений по поводу КИ-ОПП. Уникальным открытием стало более высокое преангиографическое мочевого значение [TIMP-2]•[IGFBP7] у пациентов без КИ-ОПП. Это открытие может быть результатом только случайности или предполагает, что более высокая преангиографическая концентрация [TIMP-2]•[IGFBP7] в моче может служить защитой от риска КИ-ОПП, хотя прогностическая точность данного индекса была низкой. Механизмы, связанные с повышенными преангиографическими мочевыми концентрациями [TIMP-2]•[IGFBP7] и снижением риска КИ-ОПП, неясны, и наши открытия требуют дальнейшего подтверждения в будущих исследованиях. Ограничения данного исследования включали одноразовые сборы мочи и плазмы, ограниченность временного интервала для оценки биомаркеров, а также преимущественное участие мужчин.

Исследование Discovery показало, что мочевые биомаркеры TIMP-2 и IGFBP7 лучше предсказывают риск ОПН у пациентов в критическом состоянии по сравнению с другими биомаркерами [11]. Также показано, что сочетание [TIMP-2]•[IGFBP7] и стресс-теста с фуросемидом (FST) улучшает прогнозирование прогрессирующей ОПН [12].

На основании анализа существующих исследований, использование биомаркеров, таких как TIMP2•IGFBP7, представляется обоснованным и эффективным методом раннего прогнозирования ОПН. K.J. Gunnerson et al. показали высокую точность предсказания ОПН на основании однократного измерения мочевого TIMP2•IGFBP7 после поступления в ОИТ [13]. M. Meersch et al. подтвердили высокую чувствительность и специфичность этого биомаркера для ОПН после операций на сердце [14]. В исследовании K. Lakhal et al. также было выявлено, что контраст-индуцированная нефропатия была связана с более высокой смертностью и необходимостью заместительной почечной терапии среди пациентов, получивших контрастные вещества [7].

Исследование E. Rouve et al. показало значительное увеличение уровня [TIMP-2]•[IGFBP-7] у 30% пациентов после инфузии контрастных веществ, причём 66% из них произошло ухудшение классификации по KDIGO в течение 72 часов. Однако порог изменения [TIMP-2]•[IGFBP-7] не был связан с КИ-ОПП, что может указывать на относительно безвредность контрастных веществ [3].

Более того, у пациентов с STEMI, подвергшихся ангиографии, частота ОПН была схожей с контрольной группой, что подтверждает низкую частоту ОПН при использовании контрастных веществ [10].

Другие исследования также поддерживают эти выводы. Например, в исследовании с 42 участниками уровни [TIMP-2]x[IGFBP7] не были значительно повышены через 4 ч после операции и до первого дня после операции, что подчеркивает важность времени измерения для интерпретации результатов [12].

Нефротоксичность, вызванная лекарственными средствами, связана с 20% случаев ОПН, приобретенных в больнице, и 25% случаев ОПН, возникающих в ОРИТ. Раннее выявление нефротоксичности критично, но TIMP-2 и IGFBP7 пока не применяются для этих целей за пределами ОРИТ [12]. У пациентов ОРИТ с множественной почечной агрессией токсический эффект ЙКВ минимален. Тяжесть заболевания и нефротоксическая нагрузка – факторы риска ОПН, независимые от инфузии контрастного вещества [15]. В крупном исследовании с участием 6877 пациентов ОРИТ (4351 с контрастом, 2526 без контраста) после корректировки показатели предрасположенности ОПН, диализа и смертности не были значимо выше в группе с контрастом при СКФ >45. Повышенный риск диализа наблюдался при СКФ ≤45 [11]. В другом исследовании введение контраста не было связано с увеличением частоты ОПН, хронических заболеваний почек, диализа или трансплантации в течение 6 месяцев [16].

В исследовании R.J. McDonald et al. [17] частота ОПН составила 5,0% (1059 из 21 346). Частота ОПН не отличалась между группами с контрастированием (4,8%) и без него (5,1%; OR=0,94; P=0,38). В подгруппах «группы риска» частота ОПН была выше у пациентов с ОПН, ХПН и ХСН в анамнезе, однако различия не были значимы для ОПН (ОШ 1,10; P=0,36) или ХСН (ОШ 1,18; P=0,18). После корректировки частота неотложного диализа (OR 0,96; P=0,89) и краткосрочной смертности (HR 0,97; P=0,45) не отличалась у пациентов, которым проводилась компьютерная томография с контрастным веществом и без него. Пациенты с ОПП имели более высокий риск диализа (OR 15,75; P<0,0001) и смертности (OR 4,51; P<0,0001), независимо от введения контрастного вещества. Также пациенты с высокими уровнями креатинина, диабетом, ХСН или почечной дисфункцией имели более высокие показатели ОПН, диализа и смертности независимо от контрастного вещества.

Можно заметить, что результаты, полученные J.S. McDonald и коллегами [11, 18], тесно переплетаются с выводами, представленными в работе S. Ehrmann и соавторов [15]. В частности, McDonald et al. показали, что сниженная СКФ была ассоциирована с повышенным риском ОПН после проведения компьютерной томографии, причём этот риск не зависел от применения контраста, даже при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м². Этот вывод находит отражение в исследовании Ehrmann et al., где частота ОПП также была схожей в группах с использованием контраста и контроля, при этом не наблюдалось значительной разницы (0%). Более того, у обоих авторов была выявлена сопоставимая больничная летальность в группах, что подчеркивает отсутствие существенного различия в исходах

при использовании контраста. Основные факторы риска, такие как оценка последовательной органной недостаточности и количество применяемых нефротоксичных агентов, также были схожи в обоих исследованиях. Это ставит под сомнение необходимость избегания контрастных веществ у пациентов с низкой СКФ.

Обсуждение: Таким образом, результаты многочисленных исследований подтверждают целесообразность использования биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования КИ-ОПП и ОПН. Однако необходимы дальнейшие многоцентровые исследования для подтверждения этих результатов и устранения существующих ограничений. Раннее выявление нефротоксичности остается критическим, однако TIMP-2 и IGFBP7 пока не применяются за пределами ОРИТ [12]. Клинические данные показывают, что внутриартериальное введение контрастных веществ часто связано с повышенной почечной токсичностью, однако это убеждение спорно и требует дополнительных исследований [19]. Важно также отметить значимость гидратации для защиты почек при использовании контрастных веществ [18].

ЙКВ широко используются в клинических процедурах, увеличивая риск КИ-ОПП. Интенсивная терапия – единственное поддерживающее средство при ОПП, поэтому и нужны новые диагностические подходы [5]. Ежедневные измерения не рекомендуются, кроме случаев изменения клинической ситуации. Оценка биомаркеров КИ-ОПП вместе с клинической информацией должна адаптировать ведение ОПН к индивидуальным нуждам пациентов. Это улучшит клиническую практику и снизит частоту терминальной стадии почечной недостаточности [17].

[TIMP-2]-[IGFBP7] предсказывает развитие тяжелого ОПН (стадия 2/3 по KDIGO) с площадью под кривой 0,80-0,82. IGFBP7 предсказывает смертность, восстановление почек и тяжесть ОПН [20]. Повышенный [TIMP-2]-[IGFBP7] связан с составной конечной точкой смерти или диализа в течение 9 месяцев. Эти маркеры могут предсказывать повреждение почек, побуждая к более тщательному наблюдению за пациентами [21]. TIMP-2 увеличивается раньше и дольше, чем IGFBP7, участвуя в остановке клеточного цикла, воспалении и регенерации канальцев после повреждения.

Заключение: Исследования последних лет [1, 3, 8, 10, 11, 14] показали значимость ранней диагностики КИ-ОПП с использованием новых биомаркеров, таких как IGFBP-7 и TIMP-2. Анализ мочи на содержание этих биомаркеров позволяет выявлять КИ-ОПП значительно раньше, чем традиционные методы, основанные на уровне сывороточного креатинина. Это открытие имеет важное значение для раннего вмешательства и улучшения исходов лечения пациентов.

Исследования Q. Sun et al. [1] и A. Saad et al. [8] демонстрируют, что использование этих биомаркеров эффективно в диагностике КИ-ОПП у детей и пациентов после шунтирования. В то же время, исследования A. Breglia et al. показывают, что частота КИ-ОПП значительно выше у пациентов, получивших йопамидол по сравнению с йодиксанолом, что подчеркивает необходимость выбора менее токсичных контрастных агентов [2].

Клиническое исследование PRESERVE подтверждает, что сочетание TIMP-2 и IGFBP-7 является наиболее чувствительным биомаркером для ранней диагностики и прогнозирования риска КИ-ОПП [10]. Несмотря на это, остаются нерешенные вопросы, такие как механизмы, связанные с повышением уровня этих биомаркеров и их прогностическая точность, что требует дальнейших исследований.

Дополнительно, исследования R.J. McDonald et al. [17] и J.S. McDonald et al. [11, 18] показывают, что частота ОПН не отличается между группами с контрастным веществом и без него, что указывает на необходимость учитывать другие факторы риска, такие как уровень креатинина, диабет и сердечная недостаточность. Пациенты с высокими уровнями креатинина, диабетом, хронической сердечной недостаточностью или почечной дисфункцией имеют более высокие показатели ОПН, диализа и смертности независимо от использования контрастного вещества.

В целом необходимость в более безопасных и эффективных методах диагностики и профилактики КИ-ОПП остается актуальной как в Казахстане, так и за рубежом. Дальнейшие многоцентровые исследования помогут улучшить понимание и управление этим серьезным осложнением.

Исследования также подчеркивают значимость реваскуляризационных процедур и выбора контрастных веществ для минимизации риска развития КИ-ОПП у пациентов с хронической почечной недостаточностью и другими сопутствующими заболеваниями. Более тщательное наблюдение за пациентами с высоким риском и адаптация ведения ОПН к индивидуальным нуждам пациентов могут значительно улучшить клиническую практику и снизить частоту терминальной стадии почечной недостаточности.

Список использованных источников:

1. Sun Q., Kang Z., Li Z., Xun M. Urinary NGAL, IGFBP-7, and TIMP-2: novel biomarkers to predict contrast medium-induced acute kidney injury in children // *Renal Failure*. – 2022. – Vol. 44(1). – P. 1202-1207. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2075277>
2. Breglia A., Godi I., Virzi G.M., Guglielmetti G., Iannucci G., De Cal M., Brocca A., Carta M., Giavarina D., Ankawi G., Passannante A., Yun X., Biolo G., Ronco C. Subclinical contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cerebral computed tomography // *Cardiorenal Med*. – 2020. – Vol. 10(2). – P. 125-136. <https://doi.org/10.1159/000505422>
3. Rouve E., Lakhal K., Salmon Gandonnière C., Jouan Y., Bodet-Contentin L., Ehrmann S. Lack of impact of iodinated contrast media on kidney cell-cycle arrest biomarkers in critically ill patients // *BMC Nephrol*. – 2018. – Vol. 19. – P. 1-7. <https://doi.org/10.1196/s12882-018-1091-2>
4. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51(15). – P. 1419-1428. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.099>
5. González-Nicolás M.Á., González-Guerrero C., Goicoechea M., Boscá L., Valiño-Rivas L., Lázaro A. Biomarkers in Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Towards A New Perspective // *Int J Molec Sci*. – 2024. – Vol. 25(6). – Art. no. 3438. <https://doi.org/10.3390/ijms25063438>
6. Delrue C., Speeckaert M. M. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a Prognostic Biomarker in Acute Kidney Injury: A Narrative Review // *Diagnostics*. – 2024. – Vol. 14(13). – Art. no. 1350. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131350>
7. Lakhal K., Robert-Edan V., Ehrmann S. In the name of contrast-induced acute kidney injury // *Chest*. – 2020. – Vol. 157(4). – P. 751-752. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.009>

8. Saad A., Wang W., Herrmann S.M., Glockner J.F., Mckusick M.A., Misra S., Bjarnason H., Lerman O.L., Textor S.C. Atherosclerotic renal artery stenosis is associated with elevated cell cycle arrest markers related to reduced renal blood flow and postcontrast hypoxia // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31(11). – P. 1855-1863. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw265>
9. Martin-Cleary C., Sanz A.B., Avello A., Sanchez-Niño M.D., Ortiz, A. NephroCheck at 10: addressing unmet needs in AKI diagnosis and risk stratification // *Clin. Kidney J.* – 2023. – Vol. 16(9). – P. 1359-1366. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad146>
10. Murugan R., Boudreaux-Kelly M.Y., Kellum J.A., Palevsky P.M., Weisbord S. Kidney cell cycle arrest and cardiac biomarkers and acute kidney injury following angiography: the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) study // *Kidney Med.* – 2023. – Vol. 5(3). – Art. no. 100592. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100592>
11. McDonald J.S., McDonald R.J., Williamson E.E., Kallmes D.F., Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study // *Intens. Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 774-784. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4699-y>
12. Vijayan A., Faubel S., Askenazi D.J., Cerda J., Fissell W.H., Heung M., Humphreys B.D., Koyner J.L., Liu K.D., Mour G., Nolin T.D., Bihorac A. on behalf of the American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory Group. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2]x[IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 68(1). – P. 19-28. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.033>
13. Gunnerson K.J., Shaw A.D., Chawla L.S., Bihorac A., Al-Khafaji A., Kashani K., Lissauer M., Shi J., Walker M., Kellum J.A. TIMP2• IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2016. – Vol. 80(2). – P. 243-249. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000912>
14. Meersch M., Schmidt C., Van Aken H., Martens S., Rossaint J., Singbartl K., Görlich D., Kellum J.A., Zarbock A. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery // *PLoS one.* – 2014. – Vol. 9(3). – Art. no. e93460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093460>
15. Ehrmann S., Badin J., Savath L., Pajot O., Garot D., Pham T., Capdevila X., Perrotin D., Lakhal K. Acute kidney injury in the critically ill: is iodinated contrast medium really harmful? // *Critical care medicine.* – 2013. – Vol. 41(4). – P. 1017-1026. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318275871a>
16. Hinson J.S., Ehmann M.R., Fine D.M., Fishman E.K., Toerper M.F., Rothman R.E., Klein E.Y. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration // *Ann. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 69(5). – P. 577-586.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.11.021>
17. McDonald R.J., McDonald J.S., Carter R.E., Hartman R.P., Katzberg R.W., Kallmes D.F., Williamson E.E. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality // *Radiology.* – 2014. – Vol. 273(3). – P. 714-725. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132418>
18. McDonald J.S., McDonald R.J., Carter R.E., Katzberg R.W., Kallmes D.F., Williamson E.E. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate // *Radiology.* – 2014. – Vol. 271(1). – P. 65-73. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130775>
19. Sůva M., Kala P., Poloczek M., Kaňovský J., Štípal R., Radvan M., Hlasenský J., Hudec V., Brázdil V., Řehořová J. Contrast-induced acute kidney injury and its contemporary prevention // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – Art. No. 1073072. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1073072>
20. Ortega L.M., Heung M. The use of cell cycle arrest biomarkers in the early detection of acute kidney injury. Is this the new renal troponin? // *Nefrologia.* – 2018. – Vol. 38(4). – P. 361-367. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.11.013>
21. Koyner J.L., Shaw A.D., Chawla L.S., Hoste E.A., Bihorac A., Kashani K., Haase M., Shi J., Kellum J.A. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2)-IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 26(7). – P. 1747-1754. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014060556>

АНДАТПА

МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА-2 ЗӘР ШЫҒАРУ ТІНІНІҢ ИНГИБИТОРЫНЫҢ (TIMP-2) ЖӘНЕ ИНСУЛИНГЕ ҰҚСАС ӨСУ ФАКТОРЫН БАЙЛАНЫСТЫРАТЫН АҚУЫЗ 7 (IGFBP-7) КОНТРАСТПЕН ТУЫНДАҒАН ЖЕДЕЛ БҮЙРЕК ЖАРАҚАТЫНДАҒЫ БОЛЖАМДЫҚ МӘНІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Э.Б. Сапаров¹, М.М. Мугазов¹, А.С. Сапарова¹, Д.Е. Өмертаева¹, Д.В. Васильев¹

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Бүйректің контрастты әсерінен жедел зақымдануы (БК-ӘЖЗ) контраст агенттерін қолданатын медициналық процедуралардың ауыр асқынуы болып табылады. Бүйректің жедел зақымдануы (БЖЗ) жиілігінің төмендеуіне қарамастан, (БК-ӘЖЗ) әсіресе төтенше жағдайларда бүйрек функциясының нашарлауының жетекші себептерінің бірі болып қала береді. Қан сарысуындағы креатинин (SCr) ерте диагностика үшін сенімді биомаркер болып табылмайды, өйткені оның деңгейі бүйрек массасының 50%-дан астамын жоғалтқанда ғана жоғарылайды. Заманауи йодталған контрастты заттар БЖЗ қаупін төмендетеді, бірақ созылмалы бүйрек ауруы және қант диабеті бар науқастар үшін қауіпті болып қала береді.

Зерттеудің мақсаты – TIMP-2 және IGFBP-7 ерте биомаркерлері туралы жарияланған зерттеулерді қорытындылау болды, бұл контрастпен туындаған жедел бүйрек жарақатының диагностикасы мен болжамын жақсарту.

Әдістері: Дереккөздерді іздеу PubMed, Web of Science, Cochrane дерекқорларында жүргізілді. Шолу 2014 жылдан 2025 жылға дейін жарияланған 21 дереккөзді қамтиды.

Нәтижелері: ЙКЗ клиникалық процедураларда кеңінен қолданылады және БК-ӘЖЗ қаупін арттырады, қарқынды терапия жалғыз қолдау шарасы болып қала береді. [TIMP-2]-[IGFBP7] биомаркерлері жоғары сезімталдық пен дәлдікпен ауыр ЖБЖ (KDIGO 2/3 сатысы), өлім және ЖБЖ ауырлығының дамуын болжайды. Бұл биомаркерлердің жоғары деңгейлері 9 ай ішінде өлім немесе диализ қаупімен байланысты, бұл оларды пациенттерді мұқият бақылау үшін пайдалы етеді.

Қорытынды: Жақында жүргізілген зерттеулер IGFBP-7 және TIMP-2 биомаркерлерін пайдалана отырып, CI-AKI ерте диагностикасының маңыздылығын атап көрсетті, бұл ерте араласу және емдеу нәтижелерін жақсарту үшін маңызды. Кейінгі зерттеулер креатинин деңгейі, қант диабеті және жүрек жеткіліксіздігі сияқты қауіп факторларын ескере отырып, осы асқынуды түсіну мен басқаруды жақсартуға көмектеседі. CI-AKI диагностикасы мен алдын алудың қауіпсіз және тиімді әдістерінің қажеттілігі Қазақстанда да, шетелде де өзекті болып табылады. Тәуекелділігі жоғары емделушілерді мұқият

бақылау және ЖРЖ басқаруын пациенттің жеке қажеттіліктеріне бейімдеу клиникалық тәжірибені жақсартуға және соңғы сатыдағы бүйрек ауруларының жиілігін төмендетуге мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: Металлопротеиназа-2 зәр шығару тінінің ингибиторының (TIMP-2), инсулинге ұқсас өсу факторын байланыстыратын ақуыз 7 (IGFBP7), контраст-бүйректің жедел зақымдануы (ki-OPP); биомаркерлер.

ABSTRACT

PROGNOSTIC VALUE OF URINARY TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 (TIMP-2) AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN 7 (IGFBP-7) FOR CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY: A LITERATURE REVIEW

E.B. Saparov¹, M.M. Mugazov¹, A.S. Saparova¹, D.E. Omertaeva¹, D.V. Vasiliev¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is a serious complication of medical procedures using contrast agents. Despite the decrease in the incidence of acute kidney injury (AKI), CI-AKI remains one of the leading causes of renal function deterioration, especially in emergencies. Serum creatinine (SCr) is not a reliable biomarker for early diagnosis since its level increases only when more than 50% of renal mass is lost. Modern iodinated contrast agents (ICA) reduce the risk of AKI but remain dangerous for patients with chronic kidney disease (CKD) and diabetes.

The study aimed to summarize published studies of TIMP-2 and IGFBP-7 early biomarkers to improve the diagnosis and prognosis of contrast-induced acute kidney injury.

Methods: The sources were searched in Pubmed, Web of Science, and Cochrane databases. The review included 21 sources published from 2014 to 2025.

Results: Iodized contrasts are widely used in clinical procedures. They increase the risk of CI-AKI, with intensive therapy remaining the only supportive measure. [TIMP-2]-[IGFBP7] biomarkers predict the development of severe AKI (KDIGO stage 2/3), mortality, and AKI severity with high sensitivity and accuracy. Elevated levels of these biomarkers are associated with the risk of death or dialysis within 9 months, making them useful for close patient monitoring.

Conclusion: Recent studies have highlighted the importance of early diagnosis of CI-AKI using IGFBP-7 and TIMP-2 biomarkers, which is important for early intervention and improved treatment outcomes. Further studies will help improve the understanding and management of this complication, considering risk factors such as creatinine levels, diabetes, and heart failure. The need for safe and effective methods for diagnosing and preventing CI-AKI is relevant both in Kazakhstan and abroad. Careful monitoring of high-risk patients and tailoring AKI management to individual patient needs can improve clinical practice and reduce the incidence of end-stage kidney failure.

Keywords: urinary tissue metalloproteinase-2 inhibitor (TIMP-2), insulin-like growth factor 7 binding protein (IGFBP7), contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI); biomarkers.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию и дизайн исследования – Васильев Д.В.; исполнение и интерпретация научного исследования, создание научной статьи – Сапаров Э.Б., Сапарова А.С.; редактирование научной статьи – Мугазов М.М., Омertaева Д.Е.

Сведения об авторах:

Сапаров Э.Б. (корреспондирующий автор) – докторант 2 года обучения НАО КМУ, Караганда, Республика Казахстан; тел: +77783995365; e-mail: Saparov@qmu.kz, ORCID: 0009-0000-1318-0854;

Мугазов М.М. – PhD, Ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии НАО КМУ, Караганда, Республика Казахстан; тел: +77019420181; e-mail: Miras_mag@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7739-8999;

Сапарова А.С. – тренер центра практических навыков НАО КМУ, Караганда, Республика Казахстан; тел: +77053039746; e-mail: Saparova.a@qmu.kz, ORCID: 0000-0003-3440-0099;

Васильев Д.В. – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии НАО КМУ, Караганда, Республика Казахстан; тел: +77014883294; e-mail: Dimavas176@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9278-3249;

Омertaева Д.Е. – PhD, Ассистент профессора Кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НАО КМУ, Караганда, Республика Казахстан; +77019541050; e-mail: Omertaevadinara@list.ru, ORCID: 0000-0002-9111-3275.

Адрес для корреспонденции: Сапаров Э.Б., НАО «Карагандинский медицинский университет», ул. Гоголя 40, Караганда 100008, Республика Казахстан.