

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.61-02:616-006.448-085.277.3

Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Зудерман Н.Е., Ушакова Н.Д., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Лысенко И.Б., Шульга А.В.

ПОКАЗАТЕЛИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, 344037, Ростов-на-Дону, Россия

Цель работы – изучение уровня маркёров острого повреждения почек цистатина С, молекулы поражения почек-1 (KIM-1), интерлейкина-18 (ИЛ-18), нейтрофил-желатиназа-ассоциированного липокалина (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) и L-типа белка, связывающего жирные кислоты (L-FABR), в крови и моче больных первично выявленной секретирующей множественной миеломой (ММ) до начала и в процессе химиотерапевтического лечения. Содержание почечных маркёров исследовали методом ИФА с использованием коммерческих наборов. В исследование включено 23 больных ММ, которые получали 6–8 21-дневных циклов химиотерапии (ХТ) по схеме VCD. Сопоставлены результаты в основной группе – 13 больных, которым перед каждым из циклов ХТ за сутки проводился селективный плазмообмен с использованием плазмосепаратора “Evaclio”, и в контрольной группе – 10 больных, получавших лечение без применения методов экстракорпоральной детоксикации. У больных ММ до начала лечения выявлено повышение в крови уровня ИЛ-18 в 8,6 раза, KIM-1 – в 3,1 раза, L-FABR – на 57,4% и цистатина С – на 48,4% и снижение уровня NGAL у 75% больных на 74,3% по сравнению с уровнем в группе здоровых, а в моче исходно увеличенным оказалось лишь содержание KIM-1 – в 2,4 раза и NGAL – в 2,6 раза. Проведение многокурсовой ХТ с предшествующим плазмообменом оказывало более щадящее действие на больных ММ, о чём свидетельствовал более низкий уровень KIM-1 в крови и моче после 1-го и 2-го курсов ХТ, а также ИЛ-18 в крови и моче после 1-го курса ХТ у больных основной группы по сравнению с контрольной группой. Для больных с летальным исходом характерно резкое увеличение содержания цистатина С, NGAL и L-FABR. Анализ динамики исследованных показателей почечного повреждения указывает на связь их уровня с клиническими особенностями состояния отдельных больных, успешностью и переносимостью химиотерапевтического лечения ММ.

Ключевые слова: первично выявленная секретирующая множественная миелома; маркёры повреждения почек; цистатин С; KIM-1; ИЛ-18; NGAL; L-FABR.

Для цитирования: Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Зудерман Н.Е., Ушакова Н.Д., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Лысенко И.Б., Шульга А.В. Показатели повреждения почек у больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (12): 741-749.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-741-749>

Goroshinskaya I.A., Franzintz E.M., Zuderman N.E., Ushakova N.D., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Lysenko I.B., Shulga A.V.
INDICATORS OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA IN THE PROCESS OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

The purpose was to study the level of acute kidney injury markers cystatin C, KIM-1, IL-18, NGAL and L-FABR in the blood and urine of patients with the initially identified secreting multiple myeloma (MM) before and during chemotherapeutic treatment. The content of renal markers was examined by ELISA using commercial kits. The study included 23 patients with MM who received 6-8 21-day cycles of chemotherapy (CT) according to the VCD scheme. The results were compared in the main group of 13 patients who had a selective plasma exchange a day before each of the cycles of HT with the use of the Evaclio plasma separator and in a control group of 10 patients treated without extracorporeal detoxification. MM patients before treatment showed an increase in blood IL-18 level of 8.6 times, KIM-1 - 3.1 times, L-FABR - 57.4%, cystatin C - 48.4% and also a decrease in the level of NGAL in 75% of patients by 74.3% compared to the level in healthy, while in the urine initially increased only KIM-1 content by 2.4 times and NGAL by 2.6 times. Conducting multi-course chemotherapy with previous plasma exchange had a more lenient effect on MM patients, as evidenced by a lower KIM-1 level in blood and urine after 1 and 2 courses of HT, as well as IL-18 in blood and urine after 1 course of HT in patients of primary group compared with the control group. For patients with a fatal outcome, a sharp increase in the levels of cystatin C, NGAL and L-FABR is characteristic. The analysis of the dynamics of the studied markers of renal damage indicates the correlation of their level with the clinical features of individual patients, the success and tolerability of chemotherapeutic treatment of MM.

Key words: primarily revealed secreting multiple myeloma; markers of kidney damage; cystatin C; KIM-1; IL-18; NGAL; L-FABR.

For citation: Goroshinskaya I.A., Franzintz E.M., Zuderman N.E., Ushakova N.D., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Lysenko I.B., Shulga A.V. Indicators of kidney damage in patients with multiple myeloma in the process of chemotherapeutic treatment. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63(12): 741-749 (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-741-749>

For correspondence: Goroshinskaya I.A., Sc.D., professor, principal researcher of the laboratory of studies of the pathogenesis of malignant tumors; e-mail: iagor17@mail.ru

Information about authors:

Goroshinskaya I.A., <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Franzintz E.M., <http://orcid.org/0000-0002-5191-1758>

Zuderman N.E., <http://orcid.org/0000-0002-2651-2106>

Ushakova N.D., <http://orcid.org/0000-0002-0068-0881>

Pogorelova Yu.A., <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Lysenko I.B., <http://orcid.org/0000-0003-4457-3815>

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 16.07.2018
Accepted 10.12.2018

В настоящее время отмечается неуклонное увеличение числа онкологических больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). При этом ХПН может быть как самостоятельной патологией, так и связанной с основным заболеванием, как, например, при множественной миеломе (ММ), или может быть обусловлена предшествующим лечением с применением нефротоксичных противоопухолевых препаратов [1–3].

Патология почек наблюдается более чем у половины больных ММ. Миеломная нефропатия (cast nephropathy) – поражение почек при ММ – может быть обусловлена нефротоксичностью лёгких цепей иммуноглобулинов, гиперкальциемией, гиперурикемией и отложением аномального парапротеина [4–6]. Острое и особенно хроническое заболевание почек является основной клинической характеристикой пациентов с ММ [7–9]. Согласно данным, представленным в обзоре D. Katagiri и соавт. [7] у пациентов с ХПН заболеваемость ММ и смертность после лечения выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Сочетание химиотерапевтического лечения и гемодиализа приводило к устойчивому снижению концентрации свободных лёгких цепей моноклонального иммуноглобулина в крови большинства пациентов.

Актуальным остаётся поиск новых мочевых маркёров, имеющих высокую чувствительность и специфичность для ранней диагностики острого повреждения почек (ОПП), мониторинга ХПН, оценки их тяжести, а также изучение информативности использования маркёров у онкологических больных. Особое внимание уделяется маркёрам раннего повреждения почек, которые представлены специфическими белками, продуцируемыми в канальцевом аппарате почек, и при развитии острого повреждения в повышенном количестве выделяются в кровь и мочу. К ним относятся нейтрофил-желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL), молекула поражения почек-1 (KIM-1), цитокины и хемокины, в том числе интерлейкин-18 (ИЛ-18), L-тип белка, связывающий жирные кислоты (L-FABP), и ряд других белков [10–12]. К маркёрам ОПП относят также белки с низкой молекулярной массой, в том числе цистатин С, обладающий рядом преимуществ для оценки функции почек. Это цистеиновый ингибитор протеаз с мол. массой 13 400 Da, который синтезируется всеми содержащими ядра клетками организма. В отличие от креатинина его продукция в меньшей степени зависит от мышечной массы, пола, возраста, антропометрических данных. Уровень цистатина С в крови обратно пропорционален скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Разработан

ряд формул, позволяющих точнее оценивать СКФ по уровню цистатина С в крови, чем по уровню креатинина. При ОПП уровень цистатина С сыворотки повышается значительно раньше, чем уровень креатинина, а его повышенная экскреция отражает тяжесть поражения канальцев [13, 14].

Цель данной работы – изучение уровня маркёров ОПП цистатина С, KIM-1, ИЛ-18, NGAL и L-FABP в крови и моче больных первично выявленной секреторирующей ММ до начала лечения и в процессе химиотерапии (ХТ) с предшествующим селективным плазмообменом (основная группа) и без него (контрольная группа).

Материал и методы. Проведение данного научного исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России (протокол №24 от 27.11.2015). В исследование включено 23 больных первично выявленной секреторирующей ММ (11 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 47 до 69 лет (средний возраст $59,7 \pm 2,2$ года), проходивших лечение в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России в 2015–2017 гг.

У всех больных диагностировали II–III стадии миеломной болезни. Диагноз был установлен на основании данных клинического обследования, спиральной рентгеновской компьютерной томографии (СРКТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, головного мозга; электрофореза белков сыворотки крови; миелограммы. Больные получали 6–8 21-дневных циклов лекарственного противоопухолевого лечения по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Все больные случайным образом были разделены на две группы: 1-ю (основную) составили 13 больных, комплекс лечения которых включал селективный плазмообмен (СПО); во 2-ю (контрольную) группу вошли 10 больных, лечение которых проводили без применения методов экстракорпоральной детоксикации. Группы по полу, возрасту, стадии онкологического процесса, наличию сопутствующих соматических заболеваний были однородны. СПО выполняли за сутки перед проведением каждого из циклов курса ХТ аппаратом для проведения фильтрационных экстракорпоральных методов детоксикации (мультифильтрат, «Фрезениус», Германия) с использованием систем магистралей и плазмосепаратора Evaclo EC-2C20 со скоростью перфузии 120 мл/мин. Объём плазмозамещения составлял 10 л. Плазмозамещение осуществляли 7% альбуминсодержащим плазмозамещающим раствором MultiLac (Фрезениус, Германия) 10 л + альбумин 20% – 600 мл).

Нами изучен уровень цистатина С, NGAL, L-FABP,

КИМ-1, ИЛ-18 в крови и моче больных ММ до начала лечения и в процессе химиотерапевтического лечения в основной и контрольной группах. Для сравнения использовали аналогичные показатели в крови 10–18 и в моче 21 условно здоровых доноров без диагностированного опухолевого процесса и выраженной соматической патологии, сравнимых по возрасту с больными изучаемых групп. Содержание маркеров ОПП исследовали методом ИФА с использованием коммерческих наборов: Цистатин С – Bio Vendor, Чехия; Липокалин 2/NGAL – BCM Diagnostics, США; L-FABP – Hycult biotech, Нидерланды; ИЛ-18 – Bender Medsystems, США; TIM-1/КИМ-1 – BCM Diagnostics, США на иммуноферментном анализаторе Infinite F50 TECAN (Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistika 6.0 по *t*-критерию Стьюдента для двух независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ – $p = 0,000000$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне статистической тенденции.

Результаты. У больных ММ уровень большей части изученных показателей раннего повреждения почек был статистически значимо выше, чем у здоровых. Наибольшее увеличение было характерно для уровня провоспалительного цитокина ИЛ-18 в крови – в 8,6 раза у больных ММ до начала лечения и возрастало в процессе химиотерапевтического лечения как в основной, так и в контрольной группах больных (табл. 1).

Однако динамика и степень увеличения различались в основной группе, в которой перед 1-м курсом химиотерапии проводился СПО, и в контрольной группе (без

СПО). У больных основной группы после СПО уровень ИЛ-18 превышал значение в группе здоровых в 5,6 раза ($p < 0,001$), после 1-го курса ХТ – в 12,2 раз, после 2-го курса ХТ – в 29,9 раза, после 4-го курса – в 80,4 раза ($p < 0,0001$). У больных контрольной группы уровень ИЛ-18 в крови превысил значение у здоровых перед 1-м курсом ХТ в 11 раз, после 1-го курса ХТ – в 77,4 раза, после 2-го курса ХТ – в 37 раз ($p < 0,00001$), после 4-го курса – в 50,5 раза ($p < 0,001$). По сравнению со средним значением до начала лечения уровень ИЛ-18 в крови больных основной группы значимо не изменялся после СПО и 1-го курса ХТ. После 2-го и 4-го курсов ХТ наблюдалось увеличение уровня данного показателя соответственно в 3,9 ($p < 0,01$) и 10,5 ($p < 0,001$) раза относительно среднего значения до начала лечения и в 5,3 ($p = 0,01$) и 14,3 ($p < 0,002$) раза относительно значения после СПО. В контрольной группе 10-кратное ($p < 0,001$) увеличение уровня ИЛ-18 в крови имело место уже после 1-го курса ХТ, после 2-го и 4-го курсов ХТ увеличение составляло 4,8 ($p = 0,00001$) и 6,6 раза ($p < 0,01$) относительно среднего значения до начала лечения. При этом уровень ИЛ-18 в крови после 1-го курса ХТ в контрольной группе был значимо выше – в 6,3 раза ($p < 0,001$), чем в основной группе больных.

В отличие от крови уровень ИЛ-18 в моче больных основной группы не претерпевал значимых изменений в результате СПО и сразу после 1-го курса ХТ, а перед началом 2-го курса ХТ зафиксировано даже его снижение в 4,5 раза относительно значения у здоровых ($p = 0,00001$) и в 4,1 раза относительно среднего значения у больных ММ до начала лечения ($p < 0,02$). После 2-го и 4-го курсов

Таблица 1

Уровень интерлейкина-18 в крови и моче больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения

Группа	Уровень ИЛ-18 в крови, пг/мл		Уровень ИЛ-18 в моче, пг/мл	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Здоровые	32,7 ± 4,1 (n = 15)		18,83 ± 1,38 (n = 21)	
Больные ММ: до начала лечения	280,6 ± 35,5 (n = 15) $p = 0,000005$		18,80 ± 2,69 (n = 17)	
до СПО	188,3 ± 53,2 (7) $p = 0,000313$	-	14,09 ± 4,72 (7)	-
после СПО	-	-	-	-
перед 1-м курсом ХТ	184,4 ± 50,1 (7) $p = 0,000223$	361,4 ± 24,6 (8) $p = 0,000000$	20,66 ± 4,61 (7)	22,1 ± 2,93 (10)
после 1-го курса ХТ	400,0 ± 88,8 (12) $p = 0,000095$	2530,5 ± 694,8 (6) $p = 0,000011$ $p_{\phi} = 0,000042$ $p_{ок} = 0,000522$	17,13 ± 3,96 (6)	45,25 ± 11,95 (8) $p = 0,001538$ $p_{\phi} = 0,006966$ $p_1 = 0,053458$ $p_{ок} = 0,073617$
перед 2-м курсом ХТ	447,7 ± 101,2 (8) $p = 0,000011$ $p_{\phi} = 0,069880$ $p_2 = 0,044284$	-	4,23 ± 1,06 (6) $p = 0,000011$ $p_{\phi} = 0,004963$	-
после 2-го курса ХТ	977,5 ± 244,9 (8) $p = 0,000024$ $p_{\phi} = 0,000968$ $p_2 = 0,010861$	1208,3 ± 174,4 (8) $p = 0,000000$ $p_{\phi} = 0,000001$	23,97 ± 5,17 (6)	14,44 ± 1,91 (10) $p = 0,076666$
после 4-го курса ХТ	2629,4 ± 584,8 (8) $p = 0,000004$ $p_{\phi} = 0,000015$ $p_2 = 0,001891$	1650,1 ± 551,7 (8) $p = 0,000512$ $p_{\phi} = 0,002426$	26,63 ± 7,01 (8)	23,23 ± 8,72 (8)

Примечание. Здесь и в табл. 2–5 приведена статистическая значимость различий: p – по сравнению с донорами; p_{ϕ} – по сравнению с объединённой группой больных до начала лечения; p_1 – по сравнению со значениями до начала лечения в данной группе больных; p_2 – по сравнению со значениями после СПО; $p_{ок}$ – по сравнению с основной группой. Указаны p только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости. В скобках указано количество больных, у которых был определен показатель.

ХТ уровень маркера не отличался от значений до начала лечения и в группе здоровых. В отличие от этого в моче больных контрольной группы наблюдалось повышение уровня ИЛ-18 после 1-го курса ХТ в 2,4 раза относительно среднего значения до начала лечения и в группе здоровых ($p < 0,01$), и он превышал уровень у больных основной группы в 2,6 раза ($0,05 < p < 0,1$).

Уровень цистатина С (ингибитора эндогенной цистеиновой протеиназы) изменялся в гораздо меньшей степени, чем уровень ИЛ-18. Этот показатель в крови больных ММ был статистически значимо выше по сравнению со значением у здоровых как до начала лечения – в среднем на 48,4% ($p < 0,0001$), так и в обеих группах больных на всех сроках лечения. В основной группе повышение составило после СПО 41,4% ($p < 0,0001$), после 1-го курса ХТ – 55,9% ($p < 0,0001$), после 2-го курса ХТ – 46,6% ($p < 0,001$). В контрольной группе повышение уровня цистатина С было несколько более выраженным: после 1-го курса ХТ – 73% ($p < 0,02$), после 2-го курса – 99,4% ($p < 0,001$) и после 4-го курса – 31% ($p < 0,05$). В моче значимых изменений уровня цистатина относительно такового у здоровых не наблюдалось ни на одном этапе лечения в обеих группах больных, за исключением крайне низких значений после 4-го курса ХТ в моче у всех больных контрольной группы – в 6,4 раза ниже нормы (табл. 2).

Относительно средних значений до начала лечения уровень цистатина С в крови и моче статистически значимо не изменялся при СПО и в процессе химиотерапевтического лечения за исключением 5-кратного снижения после 4-го курса в моче в контрольной группе.

Интерес представляют высокие значения данного показателя, наблюдавшиеся у впоследствии умерших больных, для которых изначально было характерно поражение почек, явившееся осложнением ММ. Так, у больного И. из контрольной группы уровень цистатина С в крови после 1-го и 2-го курсов ХТ превысил фоновое значение в 2,11–2,12 раза и был выше среднего значения для всех остальных больных до начала лечения в 2,25–2,26 раза. В моче больного И. высокие значения цистатина С отмечались на протяжении всего периода наблюдения и превосходили среднее значение до начала лечения у остальных больных: перед 1-м курсом ХТ в 4,8 раза, после 1-го курса ХТ в 2,6 раза, после 2-го курса

ХТ в 7,1 раза. У больного Ш. из основной группы, умершего через 10 дней после завершения 2-го курса ХТ, повышение уровня цистатина С в крови на 46,5% отмечено сразу после 1-го курса ХТ, затем перед началом 2-го курса наблюдалось двукратное повышение с последующей нормализацией сразу после окончания 2-го курса ХТ. В моче уровень данного маркера превысил фоновый на 36,8% после 1-го курса ХТ и в 6,4 раза после 2-го курса. Для сравнения можно сопоставить динамику уровня цистатина С у больной М., которой несмотря на наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, нарушение ритма сердца, лимфостаз нижних конечностей) были успешно проведены 4 курса ХТ, после которых наблюдалась полная ремиссия и больной была произведена аутотрансплантация стволовых клеток. В крови данной больной уровень цистатина С после СПО и 1-го курса ХТ был ниже исходных средних значений у больных ММ, приблизился к нему после 2-го курса ХТ и вновь снизился к 3-му курсу ХТ, а в моче изначально и после селективного плазмообмена был снижен более чем в 2 раза, увеличился на 43,5–53,1% после 1-го и 2-го курсов ХТ относительно исходных средних значений у больных ММ и затем вернулся к низкому уровню, характерному для этой больной до начала лечения.

Показатель КИМ-1 (табл. 3) в крови больных ММ до начала лечения превышал значение в группе здоровых в 3,1 раза ($p = 0,004$), а в моче – в 2,4 раза ($p = 0,02$).

В основной группе больных значения КИМ-1 как в крови, так и в моче после СПО и в процессе первых двух курсов ХТ находились на сравнительно более низком уровне. В крови перед ХТ и после 1-го курса наблюдалась лишь тенденция к повышению данного показателя относительно группы здоровых на 77,9–92,9% ($0,05 < p < 0,1$) с полной нормализацией после 2-го курса ХТ. И только после 4-го курса ХТ наблюдалось резкое повышение уровня КИМ-1 в основной группе – в 21 раз ($p < 0,01$) относительно значения в группе здоровых и в 6,7 раза ($p = 0,055$) по сравнению со значением до начала лечения. При этом в моче больных основной группы повышение уровня КИМ-1 до 3-го курса оказалось статистически незначимым относительно группы здоровых и лишь после 4-го курса ХТ наблюдалось резкое увеличение показателя – в 4,6 раза относительно здоровых ($p < 0,0001$) и тенденция к повышению относительно фона

Таблица 2

Уровень цистатина С в крови и моче больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения

Группа	Уровень цистатина С в крови, нг/мл		Уровень цистатина С в моче, нг/мл	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Здоровые	971,7 ± 30,5 (16)		1058,7 ± 187,6 (21)	
Больные ММ: до начала лечения	1441,9 ± 112,4 (9) $p = 0,000038$		851,1 ± 217,7 (9)	
до СПО	1359,8 ± 142,3(6) $p = 0,000744$	-	743,4 ± 178,2 (6)	-
после СПО	-	-	-	-
перед 1-м курсом ХТ	1373,6 ± 105,0 (6) $p = 0,000062$	1606,1 ± 173,6(3) $p = 0,000005$	833,5 ± 156,8 (7)	1823,0 ± 871,6(4)
после 1-го курса ХТ	1515,2 ± 166,0 (6) $p = 0,000076$	1681,1 ± 533,0(4) $p = 0,011231$	1136,9 ± 288,7 (4)	1097,0 ± 450,7(4)
после 2-го курса ХТ	1424,8 ± 154,3 (3) $p = 0,000133$	1937,3 ± 442,9(4) $p = 0,000240$	5179,2 ± 3875,8(2) $p = 0,001019$	2023,3 ± 1362,7(4)
после 4-го курса ХТ	-	1273,4 ± 267,0(3) $p = 0,025405$	-	165,8 ± 109,2 (3) $p = 0,092095$

Уровень молекулы почечного повреждения-1 (KIM-1) в крови и моче больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения

Группа	Уровень KIM-1 в крови, нг/мл		Уровень KIM-1 в моче, нг/мл	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Здоровые	0,113 ± 0,028 (18)		0,954 ± 0,243 (21)	
Больные ММ: до начала лечения	0,352 ± 0,087 (11) $p = 0,004092$		2,26 ± 0,571 (12) $p = 0,020584$	
до СПО	0,214 ± 0,056 (7) $p = 0,084471$	-	1,803 ± 0,794 (7)	-
после СПО	-	-	-	-
перед 1-м курсом ХТ	0,201 ± 0,044 (7)	0,593 ± 0,168 (4) $p = 0,000053$ $p_{ок} = 0,017971$	1,931 ± 0,809 (7)	2,90 ± 0,807 (5) $p = 0,004709$
после 1-го курса ХТ	0,218 ± 0,050 (6) $p = 0,073310$	0,468 ± 0,246 (4) $p = 0,008350$	1,205 ± 0,374 (4)	3,70 ± 0,748 (4) $p = 0,000267$ $p_{ок} = 0,024548$
ММ перед 2-м курсом ХТ	0,265 ± 0,063 (4) $p = 0,031798$	-	0,763 ± 0,468 (3)	-
после 2-го курса ХТ	0,125 ± 0,026 (4)	0,956 ± 0,367 (5) $p = 0,000211$ $p_{ок} = 0,086057$	1,625 ± 0,401 (4)	3,540 ± 0,785 (5) $p = 0,000336$ $p_{ок} = 0,085602$
после 4-го курса ХТ	2,37 ± 1,686 (4) $p = 0,005449$ $p_{ф} = 0,055006$	0,675 ± 0,224 (4) $p = 0,000075$	4,40 ± 1,139 (4) $p = 0,000083$ $p_{ф} = 0,091521$	4,10 ± 0,799 (4) $p = 0,000067$

до начала лечения ($0,05 < p < 0,1$). В контрольной группе больных уровень KIM-1 в крови и моче статистически значимо превышал соответствующие значения у здоровых: в крови после 1-го курса ХТ в 4,1 раза ($p < 0,01$), после 2-го курса в 8,5 раза ($p < 0,001$), после 4-го курса в 6 раз ($p < 0,0001$); в моче после 1-го курса ХТ в 3,9 раза ($p < 0,001$), после 2-го курса в 3,7 раза ($p < 0,001$) и после 4-го курса ХТ в 4,3 раза ($p < 0,0001$). По сравнению с основной группой уровень KIM-1 в крови больных контрольной группы был выше перед 1-м курсом ХТ в 3 раза ($p < 0,02$), после 1-го курса – в 2,1 раза, после 2-го курса – в 7,6 раза ($0,05 < p < 0,1$), а в моче в контрольной группе превышение составило после 1-го курса ХТ 3,1 раза ($p < 0,05$), после 2-го курса 2,2 раза ($0,05 < p < 0,1$).

Концентрация липокалина-2 (NGAL) в крови обследованных больных оказалась очень вариабельной, минимальные и максимальные значения до начала лечения различались в 38 раз. У больных с летальным исходом наблюдался очень высокий уровень в крови, что заставило разделить больных на две подгруппы (табл. 4). До начала лечения у пяти умерших впоследствии больных, у которых изначально наблюдались признаки поражения почек, средний уровень NGAL в крови был в 6,4 раза выше, чем у остальных 15 больных. Различия были статистически высоко значимы ($p = 0,000000$).

У больных, успешно прошедших химиотерапевтическое лечение, уровень NGAL в крови был значимо ниже, чем в группе здоровых. До начала лечения это снижение составляло в основной группе у большинства больных (без учёта впоследствии умерших) в среднем 68,7% ($p < 0,001$), а в контрольной группе – 79,2% ($p < 0,0001$). Сниженный уровень NGAL в крови относительно такового у группы здоровых наблюдался в обеих группах больных на протяжении всех курсов ХТ ($p < 0,01$ – $0,0001$). Исключение составили умершие впоследствии больные (подгруппа 2), у которых уровень NGAL в крови находился в диапазоне 2,0–7,9 нг/мл до и после 1-го и после 2-го курса ХТ. Интересно, что после 4-го курса ХТ

у всех больных основной группы независимо от исхода заболевания зафиксирован низкий уровень NGAL – почти в 3 раза ниже, чем в группе доноров ($p < 0,001$).

Показано отсутствие статистически значимого изменения NGAL в крови больных основной группы в процессе ХТ по сравнению со значениями до лечения. В моче больных этой группы уровень NGAL значимо снижался только после 1-го курса ХТ – на 73,7% ($p = 0,058$). Проведение СПО не оказывало влияния на уровень показателя в крови и моче.

У больных контрольной группы наблюдалась тенденция к постепенному нарастанию уровня NGAL в крови в процессе химиотерапевтического лечения и после 4-го курса ХТ отмечено статистически значимое увеличение показателя на 127,4% ($p = 0,01$). В моче больных контрольной группы значимые изменения отсутствовали.

Показатель L-FABR, представляющий собой L-тип белка, связывающий жирные кислоты, в крови больных ММ до начала лечения был выше, чем в группе здоровых, на 57,4% ($p < 0,05$) и изменялся незначительно в процессе химиотерапевтического лечения. Статистически значимое превышение уровня у здоровых наблюдалось в основной группе только после СПО – на 88,4% ($p = 0,055$) и перед 2-м курсом ХТ – на 57,5% ($p < 0,05$), а в контрольной группе – после 1-го курса ХТ – на 84,7%. При этом в основной группе значимого увеличения уровня данного маркера после 1-го курса ХТ не наблюдалось. В табл. 5 представлены средние значения L-FABR по обследованным группам, из которых были исключены резко отличающиеся данные, полученные у больных, описанных ниже.

В моче больных ММ не выявлено значимых отличий концентрации L-FABR от таковой в группе здоровых за исключением резкого снижения у большинства больных основной группы после 2-го курса ХТ (в 11,7 раз, $p < 0,05$) и тенденции к повышению в контрольной группе больных после 1-го курса ХТ в среднем в 2,2 раза ($p = 0,057$).

Индивидуальный анализ также не выявил значи-

Уровень липокалина-2 (NGAL) в крови и моче больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения

Группа	Уровень NGAL в крови, нг/мл		Уровень NGAL в моче, нг/мл	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Здоровые	3,06 ± 0,393 (10)		0,163 ± 0,025 (8)	
Больные ММ: до начала лечения	1,84 ± 0,471 (20)		0,426 ± 0,125 (19)	
	1) 0,787 ± 0,13 (15) <i>p</i> = 0,000002 2) 5,00 ± 0,84 (5) <i>p</i> = 0,031400			
до СПО	2,643 ± 0,697 (12)		0,586 ± 0,201(11) <i>p</i> = 0,094159	
	1) 0,959 ± 0,24 (7) <i>p</i> = 0,000972 2) 5,00 ± 0,84 (5) <i>p</i> = 0,031400			
после СПО перед 1-м курсом ХТ	1,765 ± 0,506 (12) <i>p</i> = 0,064359		0,368 ± 0,137(10) 0,206 ± 0,066 (8)	
	1) 0,773 ± 0,217(8) <i>p</i> = 0,000221 2) 3,75 ± 0,793 (4)			
после 1-го курса ХТ	1,833 ± 0,392 (12) <i>p</i> = 0,040543		0,154 ± 0,035(10) <i>p</i> ₁ = 0,058182	
	1) 0,957 ± 0,208 (7) <i>p</i> = 0,000823 2) 3,06 ± 0,53 (5)			
после 2-го курса ХТ	2,456 ± 0,689 (10) 1) 1,423 ± 0,248 (7) <i>p</i> = 0,006367		0,478 ± 0,130(11) <i>p</i> = 0,058761	
	2) 4,867 ± 1,594(3)			
после 4-го курса ХТ	1,122 ± 0,16 (9) <i>p</i> = 0,000405		0,42 ± 0,265 (7) 1) 0,157 ± 0,038(6) 2) 2,0 (1)	
	1,446 ± 0,239 (9) <i>p</i> = 0,003310			
			1) 0,366 ± 0,16(7) 2) 2,08 ± 0,42 (2)	

мых изменений уровня L-FABR в процессе химиотерапевтического лечения в крови и моче большинства обследованных больных как основной, так и контрольной группы. СПО также не изменял уровень L-FABR у большинства больных. Однако следует отметить большой индивидуальный разброс значений данного показателя.

Так, для больной Н. основной группы был характерен изначально очень высокий уровень L-FABR в крови (выше, чем у остальных больных, в 4,5 раза, а по сравнению со здоровыми – в 7,1 раза) и особенно в моче (более чем на порядок: по сравнению с другими больными – в 15 раз до СПО и в 19 раз после СПО, а по сравнению со здоровыми – в 11,3–13,6 раза). После 4-го курса ХТ уровень L-FABR в моче снизился в 15,3 раза по сравнению с исходным, не отличался от такового у здоровых, но оставался выше, чем у остальных больных основной группы, обследованных после 4-курсового химиотерапевтического лечения. При этом в крови у данной больной после 4-го курса ХТ зафиксирован очень высокий уровень L-FABR, который в 8,3 раза превышал среднее значение для остальных больных и на 26,9% её исходное значение, был выше среднего по группе здоровых в 9 раз. У данной больной G-миелома, стадия IIA, клиническая группа 2, хронический вирусный гепатит С, артериальная гипертензия I стадии, гипотиреоз. Результаты анализов крови и мочи больной Н. свидетельствовали об увеличении содержания общего белка в моче после окончания 4-го курса ХТ. При исследовании показателей свободнорадикального окисления у больной Н. было выявлено резкое повышение уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови – в 4,7 раза относительно

его значения до начала лечения и в 8,7 раза относительно уровня у доноров.

Высокие значения L-FABR выявлены также в крови больного Ш. основной группы, умершего через 10 дней после завершения 2-го курса ХТ: в 2–3 раза выше, чем у большинства больных до и после СПО и после 2-го курса ХТ. Уровень L-FABR в крови больного Ш. превышал таковой в группе здоровых в 2,5–4,5 раза. В моче данного больного наблюдали повышение уровня L-FABR после 1-го курса ХТ в 6,5 раза и после 2-го курса ХТ в 29,4 раза по сравнению с его исходным значением (перед проведением СПО), что по сравнению с группой здоровых составляло превышение в 5,1 и 23,3 раза соответственно. У больного И. контрольной группы, умершего после проведения шести курсов ХТ, уровень L-FABR в моче перед началом лечения составил 3738,6 пг/мл, превосходя среднее значение у остальных больных (за исключением больной Н.) в 16,2 раза.

Обсуждение. В результате проведённых исследований установлено, что больные основной и контрольной групп после 1-го курса ХТ существенно различались по уровню ИЛ-18 как в крови, так и в моче. Только у больных контрольной группы наблюдалось резкое повышение уровня данного цитокина после начала химиотерапевтического лечения, и он статистически значимо превышал уровень у больных основной группы после 1-го курса ХТ. После 2-го и 4-го курсов ХТ статистически значимых различий между больными основной и контрольной групп не выявлено ни по показателям в крови, ни по показателям в моче.

В одном из экспериментальных исследований была продемонстрирована роль провоспалительного цитоки-

Уровень L-FABR в крови и моче больных множественной миеломой в процессе химиотерапевтического лечения

Группа	Уровень L-FABR в крови, пг/мл		Уровень L-FABR в моче, пг/мл	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Здоровые	420,4 ± 41,9 (14)		304,5 ± 56,9 (21)	
Больные ММ: до начала лечения	661,5 ± 107,2 (10) <i>p</i> = 0,028355		221,7 ± 41,9 (10)	
до СПО	719,9 ± 167,3 (6) <i>p</i> = 0,026436	-	230,8 ± 38,2 (6)	-
после СПО	791,9 ± 292,6 (5) <i>p</i> = 0,054822	-	219,4 ± 83,3 (6)	-
перед 1-м курсом ХТ		573,8 ± 109,2 (4)		208,1 ± 96,9 (4)
после 1-го курса ХТ	521,4 ± 148,7 (5)	776,3 ± 269,8 (4) <i>p</i> = 0,035369	292,6 ± 39,7 (4)	683,5 ± 342,5 (4) <i>p</i> = 0,057142
перед 2-м курсом ХТ	662,1 ± 83,6 (3) <i>p</i> = 0,027279	-	84,5 ± 34,8 (3)	-
после 2-го курса ХТ	621,7 ± 246,1 (3)	496,1 ± 60,7 (5)	26,05 ± 7,94 (4) <i>p</i> = 0,046987 <i>p_φ</i> = 0,013889 <i>p₁</i> = 0,002795	180,0 ± 93,6 (5)
после 4-го курса ХТ	459,0 ± 95,3 (3)	640,1 ± 241,9 (4)	108,3 ± 44,2 (4)	90,6 ± 61,2 (4)

на ИЛ-18 в реакции повреждения канальцевого эпителия [15]. Считается, что динамика уровня ИЛ-18 может иметь прогностическое значение в отношении продолжительности ОПП и сроков восстановления почечной функции. Цитокин ИЛ-18 вырабатывается проксимальным трубчатый эпителием после действия нефротоксических факторов. Определение ИЛ-18 в моче позволяет идентифицировать на самой ранней стадии почечное повреждение, вызванное ишемией, и является не только маркером ОПП, но и предиктором летальности у больных в критическом состоянии [16]. Показано, что ИЛ-18 может обладать низкой чувствительностью, но высокой специфичностью: у некоторых больных с ОПП концентрация маркера может оставаться в пределах нормы, но увеличение концентрации с большей степенью достоверности свидетельствует об ОПП [17]. Полученные нами данные позволяют предположить, что уровень данного цитокина у больных ММ может явиться прогностическим фактором переносимости химиотерапии, что требует дальнейших исследований на большем контингенте пациентов.

Анализ уровня цистатина С в среднем в основной и контрольной группах и особенно сопоставление индивидуальной динамики данного показателя у отдельных больных, различающихся по течению процесса и эффективности проводимого лечения, позволяет прийти к заключению о значимости уровня цистатина С, особенно в моче, как дополнительного критерия прогноза успешности лечения и летальности больных ММ с нарушением работы почек. Определение концентрации цистатина С относят к современным методам лабораторной диагностики, позволяющим выявить почечную патологию на ранней стадии [18].

КИМ-1 является липопротеином, который участвует в клеточном взаимодействии. При остром повреждении почек разного генеза его концентрация увеличивается в проксимальных отделах нефрона [15]. По нашим данным, у всех обследованных пациентов ещё до начала лечения наблюдалось резкое повышение уровня КИМ-1 как в крови, так и в моче в среднем в 3 и почти в 2,5 раза. Это позволяет думать о наличии повреждения почек у большинства больных ММ, вошедших в наше исследо-

вание. Дальнейшая динамика уровня КИМ-1 зависела от варианта лечения. У больных, которым проводился СПО, уровень КИМ-1 на первых двух курсах ХТ был статистически значимо ниже, чем без СПО. При раке почки только у больных при исходно диагностированной в предоперационном периоде хронической болезни почек выявлено почти двукратное повышение уровня КИМ-1 в крови, а также цистатина С, ИЛ-18 в крови и L-FABR в крови и моче [19], а также показана зависимость этих маркеров от состояния больных и выбора анестезии [20, 21].

Показатель NGAL (липокалин-2) рассматривается как один из наиболее информативных маркеров ОПП, отражающих активность процессов почечной фильтрации и реабсорбции [12]. Его относят к белкам острой фазы воспалительного ответа, и в крови уровень NGAL характеризует начальные этапы повреждения клеток клубочка [22, 23]. Увеличение плазменного уровня может иметь место только при повреждении проксимальных канальцев почки, ведущем к снижению реабсорбции NGAL и, что важнее, к увеличению его синтеза в клетках канальцев [24]. При этом уровни в моче и плазме коррелируют только в том случае, если синтез NGAL повышен. Встречаются также исследования, в которых уровень NGAL при почечной патологии не отличался от такового в группе контроля [25].

Согласно полученным нами данным у большинства больных ММ до начала лечения содержание NGAL в крови значительно ниже нормы, что позволяет предположить снижение его синтеза. При этом выявлена зависимость уровня NGAL в крови от состояния больных и исхода заболевания. У умерших впоследствии больных концентрация данного показателя в крови превышала среднее значение у больных с успешно проведенным лечением более чем в 6 раз. При этом в основной группе не было выявлено существенного изменения данного показателя в динамике успешного лечения, в то время как в контрольной группе просматривалась направленность к увеличению уровня NGAL в ходе многокурсовой химиотерапии.

Групповой, а также индивидуальный анализ не выявил значимых изменений уровня L-FABR в процессе химиотерапевтического лечения в крови и моче большинства

обследованных больных ММ. Резкие колебания данного показателя у отдельных больных можно связать с характерными для них побочными заболеваниями, а также с негативным течением онкологического процесса.

Таким образом, прослеживается связь уровня исследованных показателей почечного повреждения с клиническими особенностями состояния отдельных больных и успешностью и переносимостью химиотерапевтического лечения ММ.

Результаты, полученные при мониторинге состояния почек по уровню маркеров ОПП у больных ММ, интересно сопоставить с данными проведенных в нашем институте экспериментальных исследований, в которых показано, что при ишемии, вызванной блокадой чревного сплетения крыс, имело место увеличение в ткани почки содержания ИЛ-18 и L-FABR, указывающее на повреждение канальцевого эпителия проксимальных канальцев, а также повышение уровня цистатина С, свидетельствующее о нарушении клубочковой фильтрации. При этом увеличение уровня KIM-1, рассматриваемого в качестве маркера повреждения клеток, и NGAL, связанного со стимулированием пролиферации поврежденных клеток, наблюдается в ткани ишемизированной почки в более поздние сроки [26].

Выводы

1. У больных ММ до начала лечения выявлено повышение в крови уровня ИЛ-18 в 8,6 раза, KIM-1 – в 3,1 раза, L-FABR – на 57,4% и цистатина С – на 48,4% и снижение уровня NGAL у 75% больных на 74,3% по сравнению с уровнем в группе здоровых, а в моче исходно увеличенным оказалось лишь содержание KIM-1 в 2,4 раза и NGAL в 2,6 раза.

2. Проведение многокурсовой химиотерапии с предшествующим плазмообменом – более щадящий метод лечения больных ММ, о чем свидетельствует более низкий уровень двух маркеров раннего повреждения почек у больных основной группы по сравнению с контрольной группой: KIM-1 в крови и моче после 1-го и 2-го курсов ХТ, а также ИЛ-18 в крови и моче после 1-го курса ХТ.

3. Для больных с летальным исходом характерен высокий уровень цистатина С в крови и моче, NGAL в крови, а также для некоторых больных – повышение уровня L-FABR в моче.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Hulin A., Royer B., Chatelut E., Le Guellec C. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of cisplatin. *Therapie*. 2010; 65(3): 151-5.
- Dimopoulos M.A., Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2010: 431-6.
- JCO Featured Abstracts on Multiple Myeloma from the 2018 ASCO Annual Meeting. *J. Clinical Oncology* - published online before print June 1; 2018.
- Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гушина О.В., Ширяева Ю.К., Яшин А.Я. Гиперурикемия – показатель нарушения биологических функций эндозологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 4: 3-14.
- Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Громова Е.Г., Вотякова О.М., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е. Селективная элиминация свободных легких цепей иммуноглобулинов у больных моноклональными гаммапатиями. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. Тамбов. 2017; 22(1): 142-7.

- Finkel K.W., Cohen E.P., Shirali A. Paraprotein-related kidney disease: evaluation and treatment of myeloma cast nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(12): 2273-9.
- Katagiri D., Noiri E., Hinoshita F. Multiple myeloma and kidney disease. *The Scientific World Journal*. 2013; ID 487285: 1-9.
- Dusseux E., Richez V., Appert-Flory A., Fischer F., Dodoi M., Vido L.A. et al. Acute kidney injury, multiple myeloma and heparin like syndrome. *European Journal of Medicine*. 2016; 12(2): 50-3.
- Fabbrini P., Finkel K., Gallieni M., Capasso G., Cavo M., Santoro A. et al. Light chains removal by extracorporeal techniques in acute kidney injury due to multiple myeloma: a position statement of the Onconephrology Work Group of the Italian Society of Nephrology. *J. Nephrol.* 2016; 29(6): 735-46.
- Sirota J.C., Klawitter J., Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *J. Toxicol.* 2011; 328120.
- Арапова О.И., Родионов В.В., Шутов А.М. Проблема ранней диагностики острого повреждения почек у онкологических больных. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014; 1: 24-30.
- Уразаева Л.И. Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*. 2014; 1(4): 125-30.
- Шильов Е.М., Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. М.; 2012.
- KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7(1): 1-59.
- Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med. Diagn.* 2008; 2(4): 387-98.
- Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C.L. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16(10): 3046-52.
- Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(14): 1799-1807.
- Дильдабекова А.С. Цистатин С в диагностике острых и хронических повреждений почек. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 11(1): 66-70.
- Franzintz E.M., Ushakova N.D., Kit O.I., Rozenko D.A., Dimitriadi S.N., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Kozlova L.S. The dynamics of acute renal impairment markers during a surgery for kidney cancer. *General Reanimatology*. 2017; 13(6): 38-47.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология*. 2015; 11(3): 34-9.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Димитриади С.Н., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Бойко К.П., Гурнак В.В. Динамика маркеров острого повреждения почек при использовании эпидуральной блокады во время резекции в условиях тепловой ишемии. *Онкоурология*. 2017; 13(4): 25-33.
- Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Нефрология*. 2013; 1: 60-9.
- Shen S.J., Hu Z.X., Li Q.H. Implications of the changes in serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19(3): 29-35.
- Коноплев Б.А., Алексеев А.В., Хашим Р.А. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, – новый маркер острого повреждения почек и перинатальной асфиксии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 12(1): 93-8.
- Prkacin I., Ozvald I., Cavrić G., Balenović D., Bulum T., Flegar-Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension. *Coll. Antropol.* 2013; 37(3): 7821-5.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Швырев Д.А., Черярина Н.Д., Погорелова

Ю.А. Двустороннее нефропротективное влияние новокаиновой блокады в условиях моделирования односторонней ишемии-реперфузии почки в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015; 3: 12-7.

REFERENCES

1. Hulin A., Royer B., Chatelut E., Le Guellec C. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of cisplatin. *Therapie*. 2010; 65(3): 151-5.
2. Dimopoulos M.A., Terpos E. Renal insufficiency and failure. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ Program*. 2010: 431-6.
3. JCO Featured Abstracts on Multiple Myeloma from the 2018 ASCO Annual Meeting. *J. Clinical Oncology* - published online before print June 1; 2018.
4. Titov V.N., Oshepkova E.V., Dmitriev V.A., Gushina O.V., Shiryaeva Yu.K., Yashin A.Ya. Hyperuricemia is an indicator of disruption of biological functions of endoecology and adaptation, biological reactions of excretion, inflammation and arterial pressure. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 4: 3-14. (in Russian)
5. Lyubimova N.V., Timofeev Yu.S., Gromova E.G., Votyakova O.M., Ognrubov N.A., Kushlinskij N.E. Selective elimination of free light chains of immunoglobulins in patients with monoclonal gammopathy. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tehnicheckie nauki*. Tambov. 2017; 22(1): 142-7. (in Russian)
6. Finkel K.W., Cohen E.P., Shirali A. Paraprotein-related kidney disease: evaluation and treatment of myeloma cast nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2016; 11(12): 2273-9.
7. Katagiri D., Noiri E., Hinoshita F. Multiple myeloma and kidney disease. *The Scientific World Journal*. 2013; ID 487285: 1-9.
8. Dusseux E., Richez V., Appert-Flory A., Fischer F., Dodoi M., Vido L.A. et al. Acute kidney injury, multiple myeloma and heparin like syndrome. *European Journal of Medicine*. 2016; 12(2): 50-3.
9. Fabbrini P., Finkel K., Gallieni M., Capasso G., Cavo M., Santoro A. et al. Light chains removal by extracorporeal techniques in acute kidney injury due to multiple myeloma: a position statement of the Onconephrology Work Group of the Italian Society of Nephrology. *J. Nephrol*. 2016; 29(6): 735-46.
10. Sirota J.C., Klawitter J., Edelstein C.L. Biomarkers of acute kidney injury. *J. Toxicol*. 2011; 328120.
11. Arapova O.I., Rodionov V.V., Shutov A.M. The problem of early diagnosis of acute kidney damage in cancer patients. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2014; 1: 24-30. (in Russian)
12. Urazaeva L.I. Maksudova A.N. Biomarkers of early kidney damage: a literature review. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 1(4): 125-30. (in Russian)
13. Shilov E.M., Shvecov M.Yu., Bobkova I.N., Kolina I.B., Kamyshova E.S. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy [Khronicheskaya bolezni' pochek I nefroprotektivnaya terapiya]. Metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Moscow; 2012. (in Russian)
14. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl*. 2017; 7(1): 1-59.
15. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med. Diagn*. 2008; 2(4): 387-98.
16. Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C.L. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16(10): 3046-52.
17. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(14): 1799-1807.
18. Dildabekova A.S. Cystatin C in the diagnosis of acute and chronic kidney damage. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; 11(1): 66-70. (in Russian)
19. Franzintz E.M., Ushakova N.D., Kit O.I., Rozenko D.A., Dimitriadi S.N., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Kozlova L.S. The dynamics of acute renal impairment markers during a surgery for kidney cancer. *General Reanimatology*. 2017; 13(6): 38-47.
20. Kit O.I., Franciyanc E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. The role of markers of acute renal damage in the choice of tactics for surgical treatment of patients with kidney cancer. *Onkourologiya*. 2015, 11(3): 34-39. (in Russian)
21. Kit O.I., Franciyanc E.M., Rozenko D.A., Ushakova N.D., Dimitriadi S.N., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Kozlova L.S., Bojko K.P., Gurnak V.V. Dynamics of markers of acute renal damage when using epidural blockade during resection under conditions of thermal ischemia. *Onkourologiya*. 2017; 13(4): 25-33. (in Russian)
22. Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Galkina O.V. The role of some biomarkers in assessing the nature of chronic kidney damage in patients with primary glomerulopathies. *Nefrologiya*. 2013; 1: 60-9. (in Russian)
23. Shen S.J., Hu Z.X., Li Q.H. Implications of the changes in serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19(3): 29-35.
24. Konoplev B.A., Alekseev A.V., Hashim R.A. Lipocalin, associated with neutrophil gelatinase, is a new marker of acute kidney damage and perinatal asphyxia. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2017; 12(1): 93-8. (in Russian)
25. Prkacin I., Ozvald I., Cavrić G., Balenović D., Bulum T., Flegar-Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension. *Coll. Antropol*. 2013; 37(3): 7821-5.
26. Kit O.I., Franciyanc E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Shvyrev D.A., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Two-sided nephroprotective effect of novocaine blockade under conditions of one-sided ischemia-reperfusion modeling of the kidney in the experiment. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2015; 3: 12-7. (in Russian)

Поступила 16.07.18

Принята к печати 10.12.18