

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Гребенчук Е.Ю.^{1,2}, Митьковская Н.П.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

кафедра кардиологии и внутренних болезней,

²УЗ «6-я городская клиническая больница»

г. Минск, Республика Беларусь



Гребенчук Елена Юрьевна

Клинический ординатор заочной формы обучения, кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», врач-кардиолог кардиологического отделения №1 УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска.

Научные интересы: кардиология, функциональная диагностика, нефрология.

Несмотря на очевидные достижения последних десятилетий в области диагностики и лечения инфаркта миокарда, данная патология остается одной из ведущих причин смертности, инвалидизации и утраты трудоспособности в большинстве развитых стран мира [18]. В связи с тем, что инфаркт миокарда часто сопровождается нарушением функции почек, отрицательно влияющим на прогноз, представляется актуальным изучение данной проблемы [2].

Залогом своевременного лечения, предупреждения развития осложнений и снижения летальности является ранняя диагностика нарушения функции почек у пациентов с инфарктом миокарда. Наиболее часто исследуемым маркером функции почек на протяжении многих лет являлся креатинин сыворотки/плазмы крови, один из наиболее надежных показателей в отношении диагностики устойчивых нарушений клубочковой фильтрации [3]. Однако в отношении острых нарушений функционального состояния почек он обладает значительной «инерционностью» и повышение его концентрации может не выявляться по крайней мере в течение 24 часов после острого повреждения почек [7].

Наиболее широко используемым в клинической практике показателем, отражающим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [12]. На основе оценки СКФ согласно классификации K/DOQI выделяют пять стадий хронической болезни почек (ХБП) с нормальной СКФ (>90 мл/мин/1.73 м²), легким (60–89 мл/мин/1.73 м²), умеренным (30–59 мл/мин/1.73 м²) и значительным (15–29 мл/мин/1.73 м²) снижением СКФ и собственно почечную недостаточность (<15 мл/мин/1.73 м²). Последняя стадия также может обозначаться как терминальная почечная недостаточность [11].

Быстрое снижение СКФ рассматривается как острая почечная недостаточность. С целью стандартизации диагностики и оценки тяжести острой почечной недостаточности (ОПП) экспертами Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group (2004) была предложена система стратификации тяжести ОПП – классификация RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) [5] (Таблица 1).

Таблица 1 – Классификация острой почечной недостаточности RIFLE [11].

Класс	СКФ	Диурез
Риск	↑ уровня креатинина × 1,5 или ↓ СКФ > 25%	< 0,5 мл/кг/ч × 6 ч
Повреждение	↑ уровня креатинина × 2 или ↓ СКФ > 50%	< 0,5 мл/кг/ч × 12 ч
Недостаточность	↑ уровня креатинина × 3 или ↓ СКФ > 75%, если исходный уровень креатинина ≥ 353,6 мкмоль/л (≥ 4 мг/дл) – ↑ уровня креатинина на > 44,2 мкмоль/л (>0,5 мг/дл)	< 0,3 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч
Утрата почечной функции	Полная утрата функции почек >4 недель	

В 2007 г. международная рабочая группа AKIN (Acute Kidney Injury Network) предложила усовершенствованные критерии RIFLE для повышения их чувствительности, даже при небольших отклонениях концентрации креатинина в крови на первой стадии (риск/стадия 1). Такой шаг был обоснован данными, в соответствии с которыми даже небольшие отклонения абсолютного значения концентрации креатинина оказывали влияние на количество осложнений и летальность [4,5] (таблица 2).

Таблица 2 – Классификация острой почечной недостаточности AKIN [11]

Стадии	Креатинин сыворотки	Диурез
1	↑ уровня креатинина на ≥26,5 мкмоль/л (≥0,3 мг/дл) или ↑ уровня креатинина ≥150% до 200% (1,5 до 2×)	<0,5 мл/кг/ч (>6 ч)
2	↑ уровня креатинина >200% до 300% (>2 до 3×)	<0,5 мл/кг/ч (> 12 ч)
3 ^a	↑ уровня креатинина >300% (>3х) или если исходный уровень креатинина >353,6 мкмоль/л (≥4 мг/дл) ↑ уровня креатинина на ≥44,2 мкмоль/л (≥0,5 мг/дл)	<0,3 мл/кг/ч (24 ч) или анурия (12ч)

Для расчета СКФ используются различные методы [12]: клиренсовые методики (инулин, ЭДТА, 125I-йоталамат или йогексол), проба Реберга-Тареева (по клиренсу эндогенного креатинина), формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault), формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), формула СКД-EPI.

Наиболее широкое распространение в клинической медицине на данный момент получили формула Кокрофта-Голта, формула MDRD и формула СКД-EPI [1,18].

Формула Кокрофта-Голта (мл/мин)

Клиренс креатинина* = $88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}$

Клиренс креатинина* = $(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / 72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}$

*для женщин результат умножают на 0,85

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м²)

$СКФ^* = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$

$СКФ^* = 175 \times (\text{креатинин сыворотки, мкмоль/л}/88,4)^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$

*для женщин результат умножают на 0,742 [3].

Общим недостатком двух этих формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ [17].

Согласно современным рекомендациям, расчет СКФ по формуле СКD-EPI дает более точные результаты в сравнении с другими формулами, в том числе и при сохранной функциональной способности почек. Данная формула также учитывает повышение канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП [7]. Для расчета СКФ по формуле СКD-EPI можно воспользоваться калькуляторами, представленными в интернете, специальными приложениями для мобильных телефонов, номограммами.

Для скрининга на наличие почечного повреждения рекомендуется использовать отношение альбумин/креатинин в моче, которое принято считать патологическим при превышении 30 мг/г [2].

В связи с тем, что предотвращение развития и лечение ухудшения функции почек является наиболее эффективным в максимально ранний период - еще до роста уровня сывороточного креатинина и снижения СКФ, в настоящее время идет активный поиск и внедрение биохимических маркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках [8]. Функция почек может быть утрачена почти на 50% еще до повышения уровня креатинина [12]. Доказано, что ранние доклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [18]. Задержка в диагностике снижения функции почек ведет к запаздыванию некоторых терапевтических вмешательств (отмена использования НПВС, коррекция доз некоторых лекарств, коррекция гемодинамического статуса и др.) [7].

По современным представлениям, идеальный биомаркер поражения почек должен появляться на ранних стадиях заболевания, указывать на время повреждения и тяжесть процесса, обладать прогностической силой, высокой чувствительностью и специфичностью, а также желательна возможность его использования для стратификации риска и мониторинга эффективности терапии [13]. На настоящий момент идеального маркера не найдено, но многие из биохимических маркеров обладают достаточно весомым диагностическим потенциалом [17]. Ниже приведены некоторые из них:

Цистатин С представляет собой ингибитор эндогенной цистеиновой протеиназы. Синтезируется многими клетками в организме, свободно фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется и расщепляется в почечных канальцах. Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках, тем выше его уровень в сыворотке. Многочисленные исследования подтвердили высокую диагностическую ценность использования цистатина С в качестве маркера почечной экскреторной функции у взрослых пациентов [19]. По сравнению с креатинином, цистатин С является более ранним индикатором повреждения почек (даже незначительного) [2]. Есть сведения о том, что продукция и соответственно сывороточная концентрация цистатина С может испытывать влияния возраста, пола, массы тела, роста, курения, глюкокортикоидов, иммуносуппрессоров и противоопухолевых средств [7]. Концентрация цистатина С в плазме крови наряду с креатинином служит основой для расчетного определения СКФ.

Интерлейкин-18 (IL-18) секретируется и почти полностью расщепляется в

проксимальных канальцах почек. При их повреждении он попадает в мочу и может быть обнаружен в ней. Повышение уровня IL-18 в моче позволяет констатировать развитие острого почечного повреждения в ранние сроки – спустя 4–6 часов; его мочевиная концентрация достигает пика к 12 часам, значительно опережая подъема уровня креатинина в сыворотке [4]. Повышение концентрации IL-18 в моче не только является маркером острого повреждения почек, но и предиктором летальности у больных в критическом состоянии [19]. Однако, повышенные уровни IL-18 в сыворотке также определяются у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, при сепсисе, воспалительных заболеваниях печени, при инфекции HIV-1 и других инфекционных заболеваниях, при воспалительных заболеваниях центральной нервной системы, болезни Крона, осложненной беременности, и при некоторых других состояниях [13].

KIM-1 (*Kidney Injury Molecule-1*, молекула повреждения почек-1) – трансмембранный протеин эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек. Экспрессия данного биомаркера отсутствует в здоровой почке и резко повышается в апикальной мембране проксимального тубулярного эпителия при повреждении, персистируя до полного восстановления функции канальцев. Концентрация KIM-1 в моче увеличивается даже при небольшом повреждении почек, что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. Увеличение выделения KIM-1 с мочой более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов. У пациентов с установленным ОПП рост уровня KIM-1 в моче позволяет предсказать развитие неблагоприятных клинических исходов, включая потребность в диализе и смертность [7].

NGAL — человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой. Впервые NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека и соответственно был назван. Повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев вызывается нарушениями, связанными с ишемией почечной паренхимы и ее поражениями нефротоксическими соединениями [6]. В целом у человека в ответ на повреждение ренальных канальцев уровень NGAL резко увеличивается как в плазме крови (уровень сывороточного NGAL (s-NGAL) повышается в 7-16 раз), так и в моче (уровень NGAL в моче (u-NGAL) увеличивается в 25-1000 раз) [16]. Экскреция NGAL с мочой на 24-48 ч опережает повышение концентрации креатинина в сыворотке крови [15]. Многочисленные исследования, посвященные острой почечной недостаточности, возникшей на фоне кардиохирургических вмешательств, подтверждают большую ценность NGAL в диагностике острых ишемических поражений почек [20].

Белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма (*L-FABP*). Печеночная форма белка L-FABP экспрессируется не только в печени, а также и в почках (в извитой и прямой частях почечных канальцев). Его основная функция — участие во внутриклеточном транспорте длинноцепочечных жирных кислот, подвергающихся затем β -окислению в митохондриях. L-FABP почти не обнаруживается в моче здорового человека, но его экскреция значительно возрастает при ишемии [8]. В клинических исследованиях установлена роль мочевого L-FABP как перспективного биомаркера хронических заболеваний почек и ОПП. L-FABP увеличивается с 20 до 1885 нг/мг креатинина за 4 ч у пациентов с ОПП после операции на сердце [19]. Согласно данным исследований среди пациентов с ХБП, уровень L-FABP точно отражает степень тубулоинтерстициального повреждения и коррелирует со скоростью прогрессирования ХБП [9].

Несмотря на то, что данные биомаркеры продолжают исследовать, определяя их нормативы в каждой когорте пациентов, стало известно о новых параметрах в

диагностике ОПП. Исследователи клиники Майо оценили около 340 биомаркеров острого повреждения почек (среди них были как новые кандидаты, так и ранее исследованные биомаркеры- NGAL, cystatin-C, interleukin-18, L-FABP, KIM-1 и др.) и выделили два из них как маркеры с самой высокой корреляцией с ОПП [10]. Маркеры *Insulin Growth Factor Binding Protein-7 (IGFBP-7)* и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) указывают на G1-арест клеточного цикла, один из ключевых механизмов, связанных с ОПП. Выявление этих белков сигнализирует о том, что клетки канальцевого эпителия подвергаются стрессу, и существует опасность острого отказа почек [22]. Результаты этого исследования открыли возможность ранней стратификации риска развития ОПП. Маркеры позже были подтверждены другим многоцентровым исследованием, известным как Sapphire Trial.

Исследователи Мюнстерской университетской клиники анестезиологии, оперативной интенсивной медицины и противоболевой терапии сравнили традиционные методы диагностики функции почек с недавно разработанным анализом мочи (Nephrocheck-Test) у пациентов, подверженных оперативному вмешательству с использованием аппарата «сердце – легкие». Этот анализ заключается в исследовании проб на наличие в них белков TIMP-2 и IGFBP-7. В результате данного исследования была выявлена возможность выявления признаков повреждения почек уже через четыре часа после операции на сердце с помощью Nephrocheck-Test, в отличие от традиционных методов. Снижение уровня белков, напротив, указывает на предстоящее восстановление функции почек, что можно использовать для мониторинга эффективности лечения [21].

Применение новых биомаркеров повреждения почек в клинической практике улучшит чувствительность и специфичность диагностики почечной дисфункции, позволив преодолеть временные ограничения, связанные с традиционными маркерами функции почек, такими, как уровень креатинина и диурез. Ранняя диагностика нарушения функции почек у пациентов с инфарктом миокарда обеспечит своевременную коррекцию лечения и снизит вероятность неблагоприятных исходов.

Литература:

1. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / W.Vandenberghe [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2016. – Vol.6. – P.116-128.
2. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination / R.S.Wright [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol.137. – P. 563-570.
3. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol 130, № 6. – P.461-470.
4. Bellomo, R. Acute kidney injury / R. Bellomo, J.A. Kellum, C. Ronco // *Lancet.* – 2012. – Vol.380. – P.756–766.
5. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery / L.Englberger [et al.] // *Critical Care.* –2011. – Vol.15. – P.16-20.
6. Clinical utility of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured at admission to predict outcomes in heterogeneous population of critically ill patients / N.M.Nayak [et al.] // *Indian J Nephrol.* – 2016. – Vol.26. – №2. – P.119-124.
7. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference / P.A. McCullough [et al.] // *Contributions to Nephrology.* –2013. – Vol. 182. – P.13–29.

8. Endre, Z.H. New markers of acute kidney injury: giant leaps and baby steps / Z.H. Endre, J.W.Pickering // *ClinBiochem. Rev.* – 2011. – Vol.32. – №2. – P.121-124.
9. Fuhrman, D.Y. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Intervention in Acute Kidney Injury / D.Y.Fuhrman, J.A. Kellum // *Contrib Nephrol.* – 2016. – Vol.187. – P.47-54.
10. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury / F.Aregger [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 85. – P. 909-919.
11. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // *Kidney International Supplements.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1-138.
12. Levey, A.S. GFR estimation: from physiology to public health / A.S. Levey, L.A.Inker, J.Coresh J // *Am J Kidney Dis.* – 2014. – Vol.63, №5. – P.820-834.
13. Murray, P.T. Acute kidney injury biomarkers and endpoints for clinical trials / P.T. Murray // *Contrib.Nephrol.* – 2011. – Vol. 171. – P. 208-212.
14. Patients with chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome / D.Huang Henry [et al.] // *J.Cardiology.* – 2013. – Vol.168. – P.3741-3746.
15. Phosphodiesterase-5 inhibition attenuates early renal ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury: assessment by quantitative measurement of urinary NGAL and KIM-1/ R.Sohotnik [et al.] // *American Journal of Physiology – Renal Physiology.* – 2013. – Vol. 304. – № 8. – P. 1099-1104.
16. Ronco, C. Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? / C.Ronco // *Critical care.* – 2014. – Vol.18. – P.680-684.
17. Self, W.H. Novel biomarkers: help or hindrance to patient care in the emergency department? / W.H. Self, T.W. Barrett // *Ann Emerg Med.* – 2010. – Vol.56. – P.60-61.
18. Temporal trends in the outcomes of patients with acute myocardial infarction associated with renal dysfunction over the past decade / D.Rott [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2016. – Vol.29. – P.88-92.
19. The clinical utility window for acute kidney injury biomarkers in the critically ill / A.M. Ralib [et al.] // *Critical Care.* – 2014. – Vol.18. – №6. – P.601-602.
20. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis / J. Ho [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol.66. – P.993-1005.
21. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery / M.Meersch [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P.3.
22. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication / A. Bihorac [et al.] // *Am.J.Respir.Critical Care Med.* – 2014. – Vol.189, №8. – P.932-939.