
ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ОПРЕДЕЛЕНИИ ПРОГНОЗА ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

**С.В. Авдошина, С.В. Виллевалде,
М.А. Ефремовцева, Ж.Д. Кобалава**

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Российский университет дружбы народов
ул. Вавилова, 61, Москва, Россия, 117292

У 58 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), госпитализированных в стационар без возможностей инвазивной тактики ведения, изучено значение биомаркеров (цистатина С в сыворотке крови, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови (NT-proBNP), ассоциированного с желатиназой нейтрофилов липокалина (NGAL) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) в моче) для диагностики, определения прогностического значения острого почечного повреждения (ОПП). Установлено, что больные с ОКСбпST и ранним ОПП по сравнению с больными без нарушения функции почек характеризовались более высокими исходными уровнями NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови, NGAL и ИЛ-18 в моче. У умерших в стационаре больных и пациентов с благоприятными исходами не выявлено различий в исходном уровне биомаркеров кардиоренального синдрома (КРС).

Принятые сокращения: ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОПП — острое почечное повреждение, КРС — кардиоренальный синдром, NT-proBNP — терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови, ИЛ-18 — интерлейкина-18, NGAL — ассоциированный с желатиназой нейтрофилов липокалин.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, острое почечное повреждение, кардиоренальный синдром, терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови, интерлейкин-18, липокалин ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.

Острый кардиоренальный синдром (КРС) — это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая кардиальная патология (острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), острый коронарный синдром (ОКС), кардиогенный шок, хирургически ассоциированный синдром низкого сердечного выброса) приводит к острому почечному повреждению (ОПП). ОПП ассоциируется с высокой смертностью, увеличением продолжительности госпитализации, частыми повторными госпитализациями. Своевременная диагностика ОПП имеет определяющее значение для выбора тактики ведения пациентов. С 2012 г. для диагностики ОПП используются объединенные критерии RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure) и AKIN (Acute Kidney Injury Network), которые учитывают повышение креатинина сыворотки (Кр) и снижение диуреза [1—3]. Однако изменения Кр всегда запаздывают, что требует поиска и внедрения в реальную практику новых методов ранней диагностики ОПП, среди которых наиболее перспективными являются биомаркеры ОПП — цистатин С, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (NGAL), интерлейкин-18 (ИЛ-18).

Целью исследования было изучение значения биомаркеров (NT-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), цистатина С в сыворотке крови, NGAL и ИЛ-18 в моче) для диагностики и определения краткосрочного прогноза ОПП у больных с ОКСбп ST.

Материалы и методы. У 288 пациентов с ОКСбпST (36% мужчин, средний возраст 72 ± 12 лет, артериальная гипертензия — 92%, ХСН — 36%, сахарный диабет — 23%, известная хроническая болезнь почек (ХБП) — 16%), госпитализированных в стационар без возможностей инвазивной тактики ведения, оценена распространенность и прогноз различных клинических вариантов ОПП [3]. Больных с ОКСбпST и ОПП рассматривали как больных с острым КРС. Инфаркт миокарда диагностирован у 186 (64%) больных, нестабильная стенокардия — у 102 (36%). У 58 случайно отобранных пациентов определены уровни NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови, NGAL и ИЛ-18 в моче методом иммуноферментного анализа ELISA.

Исходным уровнем Кр считали наименьший из зарегистрированных в ходе госпитализации. Ранее ОПП диагностировали при снижении Кр в течение госпитализации по сравнению с Кр при поступлении. Позднее ОПП диагностировали при развитии ОПП в стационаре. В зависимости от анамнеза ХБП выделены ОПП на фоне ХБП и ОПП de novo (у пациентов без анамнеза ХБП). ХБП диагностировалась на основании известного снижения скорости клубочковой фильтрации ($СКФ_{СКД-EPi} < 60$ мл/мин./ $1,73$ м² в течение 3 месяцев. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica (версия 8.0). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение \pm стандартное отклонение среднего значения). Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования. В общей группе распространенность ОПП составила 67% ($n = 192$). Ранее ОПП диагностировано у 47 (46%) больных, позднее ОПП — у 56 (54%) пациентов. Установлено, что пациенты с ранним ОПП по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек исходно характеризовались достоверно более высокими значениями NT-proBNP и цистатина С в сыворотке крови, NGAL и ИЛ-18 в моче (табл. 1). Напротив, пациенты с поздним ОПП и больные без нарушения функции почек не различались по исходному уровню изученных биомаркеров (табл. 1).

Таблица 1

Биомаркеры острого кардиоренального синдрома у пациентов с ОПП (ранним и поздним) и без ухудшения функции почек

Показатель	Раннее ОПП ($n = 21$)	Позднее ОПП ($n = 14$)	ОКСбпST без ОПП ($n = 23$)
Цистатин С, нг/мл	$13\ 143 \pm 369^{***}$	$10\ 680 \pm 1353$	$9\ 273 \pm 2\ 619$
NGAL, нг/мл	$333 \pm 425^*$	10 ± 8	98 ± 126
ИЛ-18, пг/мл	$571 \pm 10^{***}$	568 ± 6	542 ± 28
NT-proBNP, фмоль/мл	$14\ 390 \pm 2\ 451^{***}$	$11\ 166 \pm 2\ 628$	$10\ 158 \pm 2\ 529$

Примечание: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой ОКСбпST без ОПП.

Пациенты с ОПП на фоне ХБП по сравнению с пациентами с ОПП de novo характеризовались более высокими значениями уровня NGAL (508 ± 506 и 24 ± 25 нг/мл, $p < 0,01$) и ИЛ-18 (578 ± 2 и 565 ± 7 пг/мл, $p < 0,01$) в моче.

Пациенты с ОКСбпСТ и клиническими признаками острой сердечной недостаточности (ОСН) (Killip II—IV) по сравнению с больными без ОСН характеризовались более высокими уровнями NT-proBNP, цистатина С и NGAL при поступлении (табл. 2).

Таблица 2

**Биомаркеры острого кардиоренального синдрома у пациентов с ОКСбпСТ
с и без признаков острой сердечной недостаточности**

Показатель	ОКСбпСТ с ОСН (n = 16)	ОКСбпСТ без ОСН (n = 44)
Цистатин С, нг/мл	$11\ 583 \pm 1\ 973$	$9\ 318 \pm 2\ 921^{**}$
NGAL, нг/мл	197 ± 324	$13 \pm 10^*$
ИЛ-18, пг/мл	558 ± 23	569 ± 10
NT-proBNP, фмоль/мл	$12\ 831 \pm 2\ 996$	$9\ 307 \pm 1\ 976^{***}$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с группой ОКСбпСТ с ОСН.

Не выявлено различий в исходном уровне биомаркеров кардиоренального синдрома у больных с неблагоприятным прогнозом (умерших в стационаре) и выживших больных.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии ассоциации биомаркеров кардиоренального синдрома с традиционными параметрами функционального состояния почек (табл. 3).

Таблица 3

**Коэффициенты корреляции (R) биомаркеров
острого кардиоренального синдрома и показателей функции почек**

Показатель	Мочевина	Креатинин	СКФ _{СКД-ЕРІ}
Цистатин С	0,51*	0,80***	-0,89***
NGAL		0,78***	-0,78***
ИЛ-18	0,76**		
NT-proBNP	0,71***	0,79***	-0,80***

Примечание: достоверность различий * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Заключение. Больные с ОКСбпСТ, госпитализированные в стационар без возможностей инвазивной тактики ведения и ранним ОПП, по сравнению с больными без нарушения функции почек характеризовались более высокими исходными уровнями биомаркеров. Не выявлено различий в уровне биомаркеров в группах позднего ОПП и сохранной функции почек. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с ОКСбпСТ цистатин С в сыворотке крови, NGAL и ИЛ-18 в моче являются маркерами, но не предикторами ОПП. В изученной популяции больных не установлено прогностическое значение биомаркеров острого КРС в отношении внутрибольничной летальности.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al.* Acute renal failure — Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) // *Crit Care*. — 2004. — V. 8. — P. 204—212.
- [2] *Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.* Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit Care*. — 2007. — V. 11. — P. R31.
- [3] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney internat.* — Suppl. — 2012. — V. 2. — P. 1—138.

VALUE BIOMARKER DIAGNOSIS AND PREDICTION OF ACUTE RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION

S. Avdoshina, S. Villevalde,

M. Efremovtseva, Zh. Kobalava

Department of Propaedeutics of Internal Diseases
Peoples' Friendship University of Russia
Vavilova str., 61, Moscow, Russia, 117292

Aim: to study the prognostic value of biomarkers (urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL), urine interleukin-18 (uIL-18), serum cystatin C (sCysC), serum N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (sNT-proBNP) depending on the acute kidney injury (AKI) in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). 58 patients with NSTEMI-ACS were examined. Patients with NSTEMI-ACS and early AKI had higher sCysC, sNT-proBNP, uNGAL and uIL-18 levels than the patients without AKI. No relationship between biomarkers and in-hospital mortality was revealed in patients with cardiorenal syndrome (CRS).

AKI — acute kidney injury

NSTEMI-ACS — non-ST-elevation acute coronary syndrome

CRS — cardiorenal syndrome

NT-proBNP — N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide

IL-18 — interleukin-18

NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Key words: acute kidney injury, non-ST-elevation acute coronary syndrome, cardiorenal syndrome, N-terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide, interleukin-18, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

REFERENCES

- [1] *Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al.* Acute renal failure — Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) // *Crit Care*. — 2004. — V. 8. — P. 204—212.
- [2] *Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al.* Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit Care*. — 2007. — V. 11. — P. R31.
- [3] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney internat.* — Suppl. — 2012. — V. 2. — P. 1—138.