© Е.А. Воробьев, О.В. Галкина, И.М. Зубина, А.О. Анпилова, Е.О. Богданова, Е.Н. Левыкина, А.Г. Кучер, 2019
УДК 616.12-092-06 : 616.61-001]-07 : 577.088

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-61-72

Е.А. Воробьев, О.В. Галкина, И.М. Зубина, А.О. Анпилова, Е.О. Богданова, Е.Н. Левыкина, А.Г. Кучер*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОМАРКЕРОВ В ПРЕДИКТИВНОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Острое повреждение почек (ОПП) – распространенное осложнение острого коронарного синдрома (ОКС), ассоциированное с высокой смертностью и неблагоприятным прогнозом. Профилактика и раннее вмешательство являются наиболее эффективной стратегией в случае ОПП любой этиологии. *ЦЕЛЬ:* изучение возможности использования клинических факторов и биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике ОПП при ОКС. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* В проспективное когортное исследование включали пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. При исключении ОКС пациентов определяли в группу сравнения, при подтверждении диагноза ОКС – в группу исследования. Забор биоматериала (кровь и моча) проводили при поступлении (Т1), через 1 сут (Т2) и через 2 сут после поступления (Т3). Для диагностики ОПП использовали критерии ОПП KDIGO 2012 года. Определяли концентрации NGAL, KIM-1, цистатина С, sST2, тропонина I. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* В исследование включены 73 человека, диагноз ОКС подтвержден у 40 человек, развитие ОПП – у 15 (все из группы ОКС). Наиболее значимой для предиктивной диагностики развития ОПП любой стадии были: ЧСС>89 в 1 мин (AUC=0,798, p=0,001) и риск по шкале GRACE>133 баллов (AUC=0,926, p=0,005). Среди исследованных биомаркеров, по данным ROC-анализа, для предиктивной диагностики ОПП значение имели NGAL и ST2 в моче: при уровне NGAL>32 нг/мл (AUC=0,814, p=0,04), sST2>23,4 нг/мл (AUC=0,718, p=0,02). *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* При исследовании биомаркеров наиболее перспективным представляется использование sST2 и NGAL в моче, которые вместе с параметрами гемодинамики, обладают высокой предсказательной способностью в диагностике ОПП при ОКС.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острый коронарный синдром, биомаркеры, предиктивная диагностика

E.A. Vorobyev, O.V. Galkina, I.M. Zubina, A.O. Anpilova, E.O. Bogdanova, E.N. Levy`kina, A.G. Kucher*

EVALUATION OF BIOMARKERS EFFICIENCY IN PREDICTIVE AND EARLY DIAGNOSTICS OF ACUTE KIDNEY DAMAGE IN ACUTE CORONARY SYNDROME (PILOT STUDY)

Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Acute Kidney Injury (AKI) is a common complication of acute coronary syndromes (ACS), and associated with higher mortality and adverse outcomes. Despite advances in research over the past years, effective treatments for current AKI are not available. Prevention and early intervention remain the most effective strategies for AKI of any entity. *THE AIM:* This study aimed to explore a risk factors and biomarkers for predictive and early diagnostic of AKI in ACS. *PATIENTS AND METHODS.* Study was prospective and cohort, patients hospitalized with ACS in Pavlov First Saint Petersburg State Medical University were included. In case of exclusion of ACS, patients were determined in the comparison group, in case of confirmation of the diagnosis of ACS – in the study group. Biomaterial (blood and urine) was taken at admission (T1), 1 day after admission (T2) and 2 days after admission (T3). For the diagnosis of AKI, KDIGO 2012 criteria were used. The measured biomarkers at each point were NGAL, KIM-1, cystatin C, sST2, troponin I. *RESULTS.* The study included 73 patients, the diagnosis of ACS was confirmed in 40 patients and AKI development was in 15 patients, all from the ACS group. The most significant for predictive

*Воробьев Е.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(952)206-18-42; E-mail: vorobyeveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

*E.A. Vorobyev. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(952)206-18-42; E-mail: vorobyeveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

diagnosis was the assessment of the parameters of systemic hemodynamics and the severity of acute heart failure (AHF): heart rate>89 (AUC=0,798, p=0,001), GRACE Risk Score>133 (AUC=0,926, p=0,005). In evaluation the suitability of biomarkers in terms of prognostic diagnosis of AKI, urine NGAL>32 ng/ml (AUC=0,814 p=0,04) and sST2>23.4 ng/ml (AUC=0,718, p=0,02) showed the best results. *CONCLUSIONS.* In study of biomarkers efficiency, the use of urine sST2 and NGAL is most promising. Together with hemodynamic parameters, biomarkers have high predictive ability in the diagnosis of AKI in ACS.

Keywords: acute kidney injury, acute coronary syndrome, biomarkers, diagnostic techniques and procedures

Для цитирования: Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Анпилова А.О., Богданова Е.О., Левыкина Е.Н., Кучер А.Г. Оценка эффективности использования биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме (пилотное исследование). *Нефрология* 2019;23(6):61-72. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-61-72

For citation: Vorobyev E.A., Galkina O.V., Zubina I.M., Anpilova A.O., Bogdanova E.O., Levy`kina E.N., Kucher A.G. Evaluation of biomarkers efficiency in predictive and early diagnostics of acute kidney damage in acute coronary syndrome (pilot study). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):61-72. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-61-72

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) достаточно распространено при остром коронарном синдроме (ОКС) и является неотъемлемым компонентом острого кардиоренального синдрома типа 1 (КРС-1), подразумевающего «острое ухудшение функции сердца, приводящее к развитию ОПП» [1, 2]. Заявленная по итогам проспективных исследований частота развития ОПП при ОКС составляет 12–36 % [3–6], при этом у пациентов с ОКС развитие ОПП связано со значительно большей смертностью от любых причин [3, 6–8]. Само ОПП ассоциировано с дальнейшим развитием хронической болезни почек (ХБП), которая, в свою очередь, является независимым значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [9–11].

В первичном определении КРС-1 рассматривается несколько механистичный подход к пониманию причин развития ОПП при ОКС, т. е. явления сердечной недостаточности (СН) проявляются нарушением кровотока «up- и downstream» и приводят к развитию ОПП [12, 13]. Однако при проспективных исследованиях ОПП при ОКС лишь у 40–53 % пациентов имела место острая СН со снижением фракции выброса менее 40 % [14, 15]. При современных стандартах оказания медицинской помощи и ранней интервенционной тактике ведения пациентов с ОКС к причинам возможного развития ОПП присоединяется также контраст-индуцированное ОПП и влияние медикаментозной терапии [16, 17].

Поэтому ОПП при ОКС целесообразно рассматривать как патологический процесс, включающий в себя нарушение гемодинамики при острой сердечной недостаточности, а также факторы, ассоциированные с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и медикаментозным влиянием [16, 18].

Несмотря на успехи в понимании патогенеза ОПП, в том числе – ОПП при ОКС, эффективного лечения уже развившейся дисфункции почек не существуют, а потому основные усилия по-прежнему направлены на предотвращение и более раннее вмешательство в процесс развития ОПП [4]. Несмотря на многочисленные известные факторы риска для ОПП, в рутинной практике нет удобного и надежного метода доклинической диагностики его развития. Данное исследование направлено на поиск клинических показателей и биомаркеров предиктивной и ранней диагностики ОПП, которые бы позволили профилактировать развитие осложнений и улучшать исход у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [4, 19, 20].

Цели и задачи исследования: оценить частоту развития и клиническую значимость острого повреждения почек при ОКС, эффективность использования биомаркеров ОПП и биомаркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности в рамках предиктивной и ранней диагностики острого повреждения почек при ОКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – обсервационное, проспективное, когортное.

В исследование включены 73 пациента, госпитализированные с диагнозом острый коронарный синдром в отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. Павлова.

Из исходной группы пациентов сформированы группы пациентов (рис. 1):

1-я – группа сравнения, пациенты, у которых диагноз ОКС не подтвержден;

2-я – группа исследования, пациенты, у которых диагноз ОКС подтвержден (значимое повышение уровня высокочувствительного тропонина I и/или его закономерная для ОКС динамика в сочетании с характерной клинической картиной, и/или ишемическими изменениями на ЭКГ), подтверждения диагноза ОКС осуществлялось кардиологом с использованием всех вышеописанных данных.

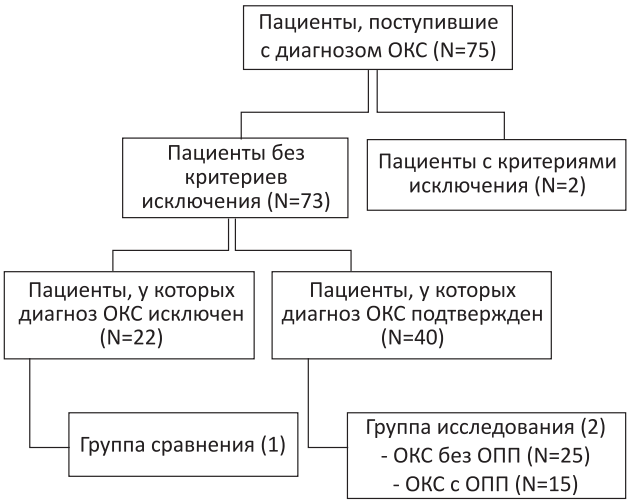

Рисунок 1. Группы пациентов.
Figure 1. Patient groups.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелая дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ, и не связанная с проявлениями острой сердечной недостаточности;
- печеночная недостаточность, соответствующая проявлениям цирроза печени на уровне B-C класса по Чайлд–Пью;
- психические нарушения с медицинскими признаками невменяемости;
- лица, не подписавшие информированное согласие;
- текущее ОНМК (в течение двух недель до поступления);
- анурия на фоне длительного течения ХБПС5д с получением ЗПТ гемодиализом или перитонеальным диализом.

При исключении ОКС пациенты включались в группу сравнения (группа 1, 33 человека), при подтверждении диагноза ОКС – в группу исследования (группа 2, 40 человек) (рис. 1).

Точки забора биоматериала (кровь и моча):

1 – T1 – при поступлении;

2 – T2 – через 1 сут после поступления;

3 – T3 – через 2 сут после поступления (T3).

Для диагностики ОПП использовались критерии ОПП KDIGO 2012 года.

Исследование уровня биомаркеров проводилось в разовой моче и сыворотке крови. В каждой точке определяли: в моче – концентрацию липокалина 2 (NGAL), молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), в сыворотке крови оценивали уровень цистатина C (CysC), растворимого фактора ST2 (sST2), тропонина I (высокочувствительный). Кровь и утреннюю мочу центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, после чего проводили исследования либо аликвотированный биоматериал хранили при температуре –80 ºС не более шести месяцев. Определение уровня CysC производилось методом иммунотурбодиметрии на анализаторе Furuno CA-90 (Furuno Electric Co., Ltd., Japan). Концентрацию NGAL определяли на анализаторе ARCHITECT *i*SR2000 (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах. KIM-1, sST2 и тропонин I – определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SAS/STAT, версия 14.2, SAS Institute Inc. 2016, Cary, NC, USA.

Данные приведены в виде медианы и 25,75-квартилей, в случае частотных показателей приведен % соответствующих наблюдений.

Оценка значимости различий внутри группы ОКС между пациентами, у которых развилось ОПП, и пациентами, у которых ОПП не развилось; проверка гипотез об отсутствии различий между группами и подгруппами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления частотных характеристик использован тест χ^2. Проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана или критерия Вилкоксона для связанных выборок. Оценка корреляции производилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия или связи при значении $p<0,05$.

С целью определения ценности использования биомаркеров и иных клинических данных в рамках предиктивной диагностики развития ОПП при ОКС выполнялся ROC-анализ с определением площади ROC-кривой и оценкой диагностической чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики групп пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов в группе ОКС (2) составила 62 года, в группе – 64,7% мужчин, в анамнезе у 88,2% имела место артериальная гипертензия (АГ), у 41,2% – ИБС любой формы, у 23,5% – сахарный диабет (СД), у 47,1% – длительный стаж курения (более 10 лет). Проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) от 2-го и выше функционального класса (NYHA) имели место у 67,6%. Ни по одному из анамнестических данных различий с группой 1 (ОКС исключен) найдено не было. Частота диагноза поступления «ОКС с элевацией сегмента ST» в группе 2 со-

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ основных клинических данных при поступлении (группа 1 и 2)

Comparative analysis of the main clinical data at admission (group 1 and 2)

Показатель, медиана (25–75%) или %	Группа 1 (ОКС исключен) (n=33)	Группа 2 (ОКС) (n=40)	Значимость различий, p
Возраст, лет	62 (56–69)	64 (54–70)	0,569
Пол (мужской, %)	64,7	58,8	0,685
АГ, %	88,2	97,1	0,207
СД, %	23,5	26,5	0,775
ИБС, %	41,2	67,6	0,07
ХСН, %	41,7	67,6	0,339
Курение, %	47,1	35,3	0,417
ОКС с элевацией ST, %	4,3	25	0,031*
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	2 (5)	
ИМТ (кг/м^2)	29,3 (24,4–30,2)	28,2 (24,5–32,9)	0,976
ЧСС, уд/мин	70 (65–77)	74 (68–81)	0,192
САД, мм рт. ст.	140 (120–148)	143 (124–150)	0,673
СрАД, мм рт. ст.	103 (90–106)	103 (90–112)	0,653
GRACE, баллов	101 (79–130)	128 (95–148)	0,054
Гемоглобин, г/л	137 (129–154)	144 (126–151)	0,771
Гематокрит, %	41,8 (39,3–46,3)	43,3 (39,4–45,4)	0,61
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	8,3 (5,4–10,2)	7,5 (6,5–10,7)	0,486
Натрий, ммоль/л	137,5 (135,6–140,7)	137,9 (136,3–140,2)	0,747
Калий, ммоль/л	4,0 (3,4–4,4)	4,2 (3,9–4,5)	0,08
Мочевина, ммоль/л	5,0 (3,8–5,8)	5,3 (4,6–6,8)	0,14
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	95 (74–118)	92 (80–101)	0,779
Креатинин, max Δ, мкмоль/л	6 (0–19)	10 (7–45)	0,019*
Холестерин, ммоль/л	3,5 (3,2–4,6)	4,4 (3,7–5,5)	0,153
ЛВП, ммоль/л	1,5 (1,2–1,6)	1,3 (1,1–1,6)	0,448
ЛНП, ммоль/л	1,6 (1,0–2,7)	2,2 (1,6–3,0)	0,285
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7–1,7)	1,7 (1,2–3,0)	0,088
Тропонин I, высокочувствительный, нг/мл	0,002 (0,001–0,004)	0,007 (0,001–0,251)	0,184
sST2, нг/мл	24,8 (13,6–41,7)	18,4 (14–31,8)	0,461
Цистатин С, мкг/мл	1,4 (0,8–2,8)	1,2 (0,9–1,7)	0,63
Альбумин мочи, мг/л	68,3 (15,3–99,2)	38,5 (1,6–65,7)	0,053
NGAL в моче, нг/мл	6,6 (4,2–24,3)	7,8 (2,9–13,5)	0,866
KIM-1 в моче, нг/мл	2,66 (1,41–4,29)	1,13 (0,59–2,65)	0,063

Примечание. Данные приведены в виде медианы и 25,75-квартилей, за исключением показателей пол, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (АГ), наличие сахарного диабета в анамнезе (СД), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (ИБС), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2-го и выше функционального класса по NYHA (ХСН), в случае которых приведен % соответствующих наблюдений;* значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления клинических частотных характеристик использован тест χ^2.

ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации.

ставила 26,4 % и была значимо выше, чем в группе 1 (6 %) (табл. 1).

При сопоставлении лабораторных и клинических характеристик при поступлении (точка 1) значимых различий не выявлено между группами 1 и 2 (см. табл. 1).

При оценке биомаркеров при поступлении также не отмечалось значимых различий межу группами 1 и 2 (см. табл. 1).

В группе 2 имело место развитие 15 случаев ОПП, из них 1 стадии ОПП по KDIGO соответствовало 13 случаев, 1 – 2 стадии ОПП и 1 – 3

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ основных клинических данных при поступлении (подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП)

Comparative analysis of the main clinical data at admission (subgroup ACS without AKI and ACS + AKI)

Показатель, медиана (25–75 %) или %	ОКС без ОПП (n=25)	ОКС + ОПП (n=15)	Значимость различий, p
Возраст, лет	60 (54–68,5)	69 (53–74)	0,406
Пол (мужской, %)	56	40	0,967
АГ, %	88	100	0,697
СД, %	20	40	0,275
ИБС, %	56	80	0,284
ХСН, %	64	60	0,12
Курение, %	44	40	0,775
ОКС с элевацией ST, %	68	33	0,817
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	2 (13)	
ИМТ, кг/м^2	26,4 (24,26–29,35)	28,2 (24,1–33,3)	0,985
ЧСС, уд/мин	68 (63–76)	88 (80–96,5)	0,001*
САД, мм рт. ст.	145 (132,5–150)	113 (99–133)	0,005*
СрАД, мм рт. ст.	105 (99,2–113,3)	78 (68–97)	0,006*
GRACE, баллов	101 (88,5–132)	155 (127–183)	0,003*
Гемоглобин, г/л	142 (130–160,5)	143 (131–149)	0,658
Гематокрит, %	44,2 (40,7–47,5)	43,8 (40–45,7)	0,998
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	8,9 (7,1–11,3)	7,4 (6,8–10,8)	0,893
Натрий, ммоль/л	137,1 (133,8–140,8)	138,2 (136,8–139,4)	0,862
Калий, ммоль/л	4,2 (3,9–4,6)	4,0 (3,6–4,2)	0,062
Мочевина, ммоль/л	5,7 (5,2–6,9)	5,0 (4,4–5,2)	0,114
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	88 (77–98)	98 (80–110)	0,269
Креатинин, max Δ, мколь/л	6 (0–12)	53 (43–69)	0,001*
Холестерин, ммоль/л	5,2 (3,8–6,4)	4,7 (3,9–5,7)	0,48
ЛВП, ммоль/л	1,3 (1,1–1,6)	1,3 (0,9–1,7)	0,833
ЛНП, ммоль/л	2,7 (1,6–3,4)	2,2 (1,6–3,1)	0,793
ТГ, ммоль/л	2,2 (1,1–3,1)	1,7 (14–3,6)	0,593
Тропонин I, высокочувствительный, нг/мл	0,003 (0,01–0,2)	0,023 (0,007–1,940)	0,167
sST2, нг/мл	17,6 (14–24,7)	27,5 (14,4–57,2)	0,021*
Цистатин С, мкг/мл	1,1 (0,8–1,6)	1,2 (1,1–1,8)	0,363
Альбумин мочи, мг/л	49,7 (0,8–64,5)	27,6 (2,4–70,1)	0,417
NGAL в моче, нг/мл	49,7 (0,8–64,5)	71,6 (4,2–220,6)	0,007*
KIM-1 в моче, нг/мл	1,4 (1–2,8)	1,12 (0,7–1,61)	0,562

Примечание. Данные приведены в виде медианы и 25,75-квартилей, за исключением показателей пол, наличие артериальной гипертензии в анамнезе (АГ), наличие сахарного диабета в анамнезе (СД), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (ИБС), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2-го и выше функционального класса по NYHA (ХСН), в случае которых приведен % соответствующих наблюдений;* значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между подгруппами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления клинических частотных характеристик использован тест χ^2.

ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации.

стадии ОПП. Также в группе ОКС имел место 1 летальный исход, в этом случае имело место развитие ОПП 3 стадии по KDIGO.

При оценке клинических показателей внутри группы ОКС между подгруппами с развившимся ОПП и без него не выявлено значимых различий по частоте наличия в анамнезе АГ, ИБС, СД, ХСН, по возрасту, ИМТ и диагнозу поступления также не было выявлено значимых различий (табл. 2).

Подгруппы значимо различались по основным гемодинамическим параметрам. В подгруппе с развившимся ОПП значимо были меньше систолическое и среднее АД и больше – частота сердечных сокращений. Выраженность проявлений левожелудочковой СН по Killip была значимо выше в подгруппе с ОПП, а интегративная оценка риска по шкале GRACE была также выше в подгруппе ОПП (рис. 2, см. табл. 2).

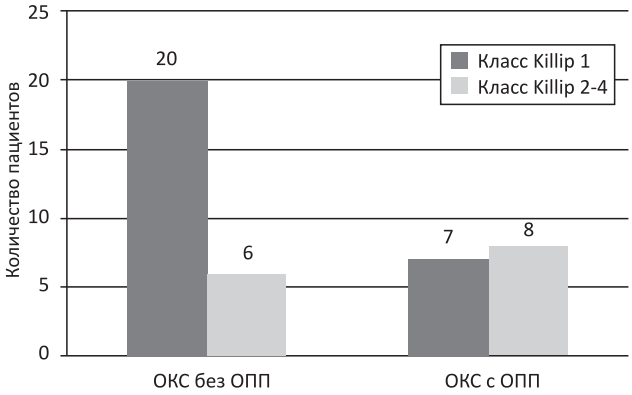

Рисунок 2. Распределение пациентов по выраженности проявлений острой сердечной недостаточности (класс Killip) в соответствии с развитием ОПП.
Figure 2. The distribution of patients according to the severity of manifestations of acute heart failure (Killip class) in accordance with the development of AKI.

В отношении биомаркеров в подгруппе с развившимся ОПП значимо выше был уровень NGAL в моче и sST2 в сыворотке при поступлении (см. табл. 2).

Значимых различий между лабораторными показателями и уровнем остальных биомаркеров в точке 1 между подгруппами по развитию ОПП выявлено не было (см. табл. 2).

В подгруппах ОКС с ОПП и без ОПП имело место значимое нарастание уровня тропонина I, достигающего своих максимальных значений к точке 3 (48 ч), что соответствует закономерной его динамике при ОКС. Различий между подгруппами по уровню тропонина I в каждой точке выявлено не было. Значимой динамики альбумина мочи и уровня KIM-1 в моче не было выявлено ни в одной из подгрупп. Значимое нарастание уровня креатинина отмечалось в группе ОПП и достигало максимальных значений к точке 3, что также соответствует закономерностям развития ОПП. Лишь в группе с развившимся ОПП отмечалась значимая динамика уровня цистатина С в сыворотке, sST2 в сыворотке и уровня NGAL в моче с нарастанием к точке 2 (табл. 3, рис. 3).

Выявлена значимая зависимость, проявляющаяся в положительной корреляции максимального уровня нарастания креатинина по сравнению с исходным и клиническими параметрами, такими как ЧСС, класс ОСН по Killip, количеством баллов по шкале GRACE, наличием в анамнезе ИБС любой формы, перенесенного аортокоронарного шунтирования и/или маммарокоронарного шунтирования, наличием значимого (стеноз более 70%) поражения ствола левой коронарной артерии, а также фракцией выброса левого желудочка (Simpson), оцененной через 7 дней после госпитализации (табл. 4).

В отношении биомаркеров отмечалась значимая связь между уровнями NGAL в моче и sST2 в сыворотке как при поступлении, так и в точке 2 (24 ч от поступления).

Также выявлена значимая зависимость между риском развития ОПП любой стадии и ЧСС, значениями систолического и среднего АД (отрицательная связь), классом ОСН по Killip, оценкой по

Таблица 3 / Table 3

Сравнительный анализ динамики биомаркеров (подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП)
Comparative analysis of the dynamics of biomarkers (subgroup ACS without AKI and ACS + AKI)

Показатель	Точка забора	ОКС без ОПП (25)	ОКС с ОПП (15)	Значимость различий, p
Креатинин, мкмоль/л	1	88 (77–98)	98 (80–110)	0,269
	2	80 (75–102)	128 (95–152)	0,004*
	3	87 (77–110)	156 (116–180)	0,001*
Тропонин I, высокочувствительный, нг/мл	1	0,03 (0,01–0,2)	0,023 (0,007–1,94)	0,167
	2	0,063 (0,003–4,703)	0,2 (0,036–4,938)	0,325
	3	5,04 (0,1–8,9)	2 (0,045–4,96)	0,536
sST2, нг/мл	1	17,6 (14–24,7)	27,45 (14,4–57,2)	0,021*
	2	25,5 (16,7–54,4)	41,8 (12,8–63,2)	0,003*
Цистатин С, мкг/мл	1	1,1 (0,8–1,6)	1,2 (1,1–1,8)	0,361
	2	0,9 (0,8–1,3)	1,9 (1,3–2,4)	0,008*
Альбумин мочи, мг/л	1	49,7 (0,8–64,5)	27,6 (2,4–70,1)	0,417
	2	37,2 (1,2–95,9)	35,9 (6,1–84,3)	0,857
NGAL в моче, нг/мл	1	6,6 (2,1–10,9)	71,6 (24,2–220,5)	0,007*
	2	6,7 (2,9–11)	143 (103,1–184,3)	0,001*
KIM-1 в моче, нг/мл	1	1,4 (1–2,8)	2,1 (0,5–3,7)	0,562
	2	1,2 (0,6–2,8)	3,7(0,7–4,6)	0,998

Примечание. Проверка гипотез об отсутствии различий между подгруппами осуществлялась с использованием U-критерия Манна–Уитни; * статистически значимые различия.

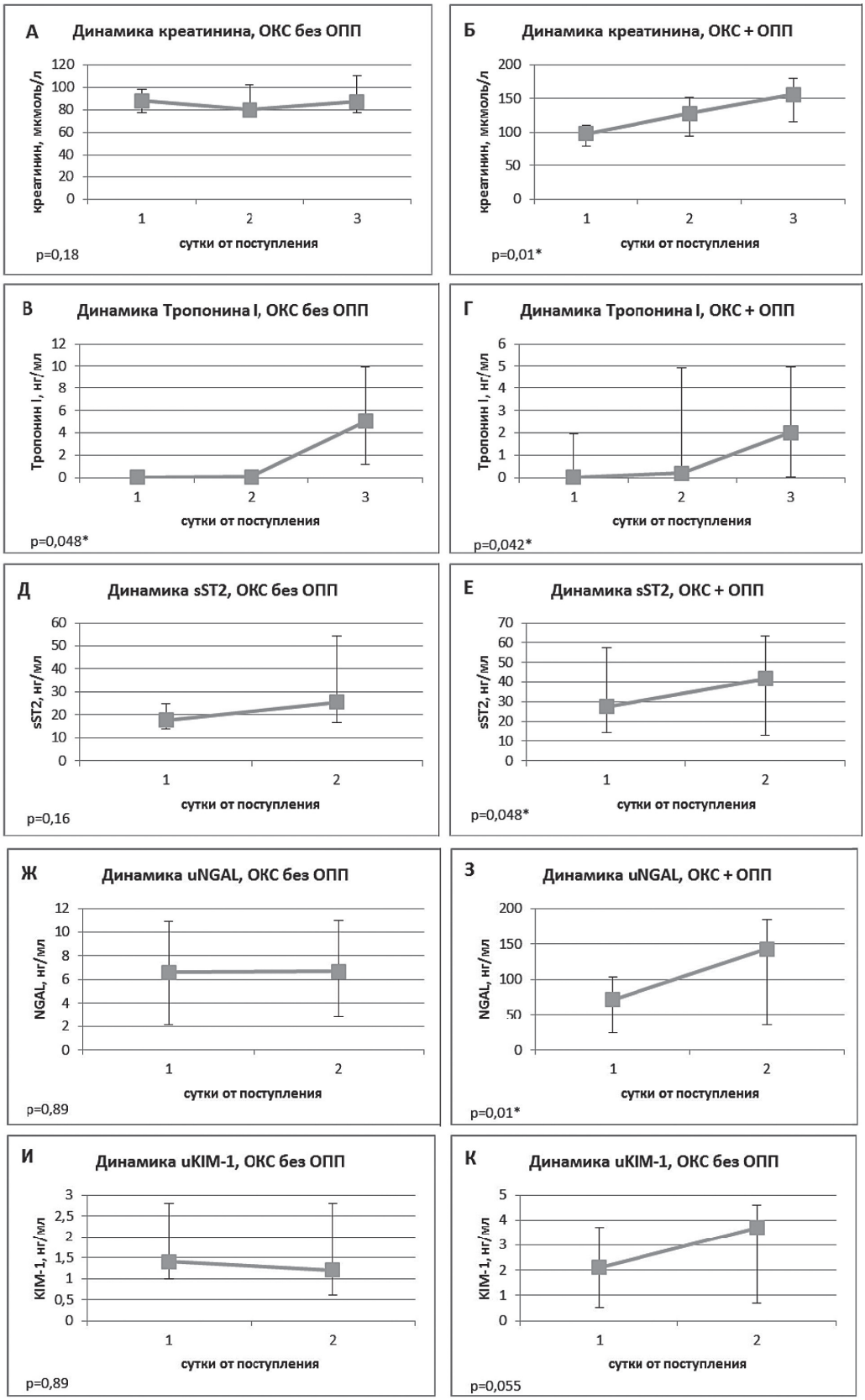

Рисунок 3. Динамика биомаркеров ОКС, СН и ОПП (подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП).
Figure 3. Dynamics of biomarkers of ACS, HF and AKI (subgroup ACS without AKI and ACS + AKI).
На графиках данные представлены в виде медианы, в качестве планок погрешностей отображен межквартильный размах; графики А–Г – проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок; графики Д–К – проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок; уровень значимости приведен на графике; * статистически значимые различия.

Таблица 4 / Table 4

Значимые корреляции максимального уровня нарастания креатинина и риска развития ОПП любой стадии с различными клиническими данными

Significant correlations of the maximum level of creatinine increase and the risk of AKI of any stage with various clinical data

Показатель	Креатинин, max Δ, мкмоль/л		Развитие ОПП любой стадии	
	Коэффициент корреляции	Значимость	Коэффициент корреляции	Значимость
Killip, класс	0,592	0,001	0,519	0,002
ЧСС, уд/мин	0,54	0,002	0,751	0,001
САД, мм рт. ст.	Н/З	Н/З	–0,651	0,001
СрАД, мм рт. ст.	Н/З	Н/З	–0,68	0,001
GRACE, баллов	0,447	0,021	0,535	0,001
NGAL в моче, точка 1, нг/мл	0,425	0,03	0,353	0,001
NGAL в моче, точка 2, нг/мл	0,398	0,04	0,453	0,02
sST2, точка 1, нг/мл	0,583	0,03	0,384	0,02
sST2, точка 2, нг/мл	0,49	0,04	0,532	0,013
ИБС, наличие в анамнезе	0,395	0,034	0,353	0,04
АКШ/МКШ, наличие в анамнезе	0,512	0,005	0,387	0,02
Значимое поражение ствола ЛКА (стеноз >70 %)	0,491	0,026	0,358	0,044
СД, наличие в анамнезе	Н/З	Н/З	0,461	0,007
ФВ ЛЖ, Simpson, %	–0,384	0,04	-0,498	0,03

Примечание. Приведены значимые корреляции между показателями в виде значения коэффициента корреляции Спирмена и двусторонней значимости.
Killip – класс острой сердечной недостаточности по Killip при поступлении; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; ИБС – наличие ишемической болезни сердца в анамнезе; АКШ/МКШ – наличие аортокоронарного/маммарокоронарного шунтирования в анамнезе; ЛКА – левая коронарная артерия; СД – наличие сахарного диабета любого типа в анамнезе; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации; Н/З – незначимая корреляция.

шкале GRACE, наличием в анамнезе ИБС, перенесенного АКШ и/или МКШ, сахарного диабета, значимого поражения ствола ЛКА, а также фракцией выброса левого желудочка (Simpson). Также отмечалась значимая связь между риском ОПП и уровнями NGAL в моче и sST2 в сыворотке как при поступлении, так и в точке 2.

Не выявлено значимой зависимости между объемом контрастного вводимого вещества и полуколичественной оценкой степени поражения коронарного русла атеросклерозом и оценкой по SYNTAX SCORE.

Была оценена диагностическая возможность использования биомаркеров и иных клинических данных для ранней диагностики ОПП методом ROC-анализа. Для диагностики развития ОПП были выявлено несколько показателей, обладавших наибольшей чувствительностью и специфичностью:

- уровень NGAL>32 нг/мл, AUC=0,814, p=0,04, чувствительность 87,5 %, специфичность 75 %;

- уровень sST2>23,4 нг/мл, AUC=0,718, p=0,02, чувствительность 75,0 %, специфичность 65 %;

- ЧСС>89 уд/мин, AUC=0,798, p= 0,001, чувствительность 89,0 %, специфичность 78 %;

- риск по шкале GRACE>133 баллов, AUC= 0,926, p=0,005, чувствительность 92,0 %, специфичность 84 %.

ROC-кривые вышеперечисленных показателей представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перед обсуждением результатов исследования хотелось бы оговорить некоторые лимитирующие факторы. Во-первых, это объективная невозможность забора мочи у некоторых пациентов, поступающих с ОКС, особенно – с ОКС с элевацией сегмента ST или острой сердечной недостаточностью, так как такие больные нуждаются в экстренной, в пределах одного часа, коронароангиографии, возможно – ЧКВ. Забор биоматериала (мочи) сразу после коронароангиографии не отвечал задачам нашего исследования, так как не позволял отличить влияния исходных факторов при поступлении и вклад контрастно-индуцированного повреждения почки. Во вторых, оценка сократимости левого желудочка при поступлении не всегда проводится с точным расчетом фракции выброса левого желудочка (в 26 % случаев) и оценивается ретроспективно, при выполнении ЭхоКГ спустя

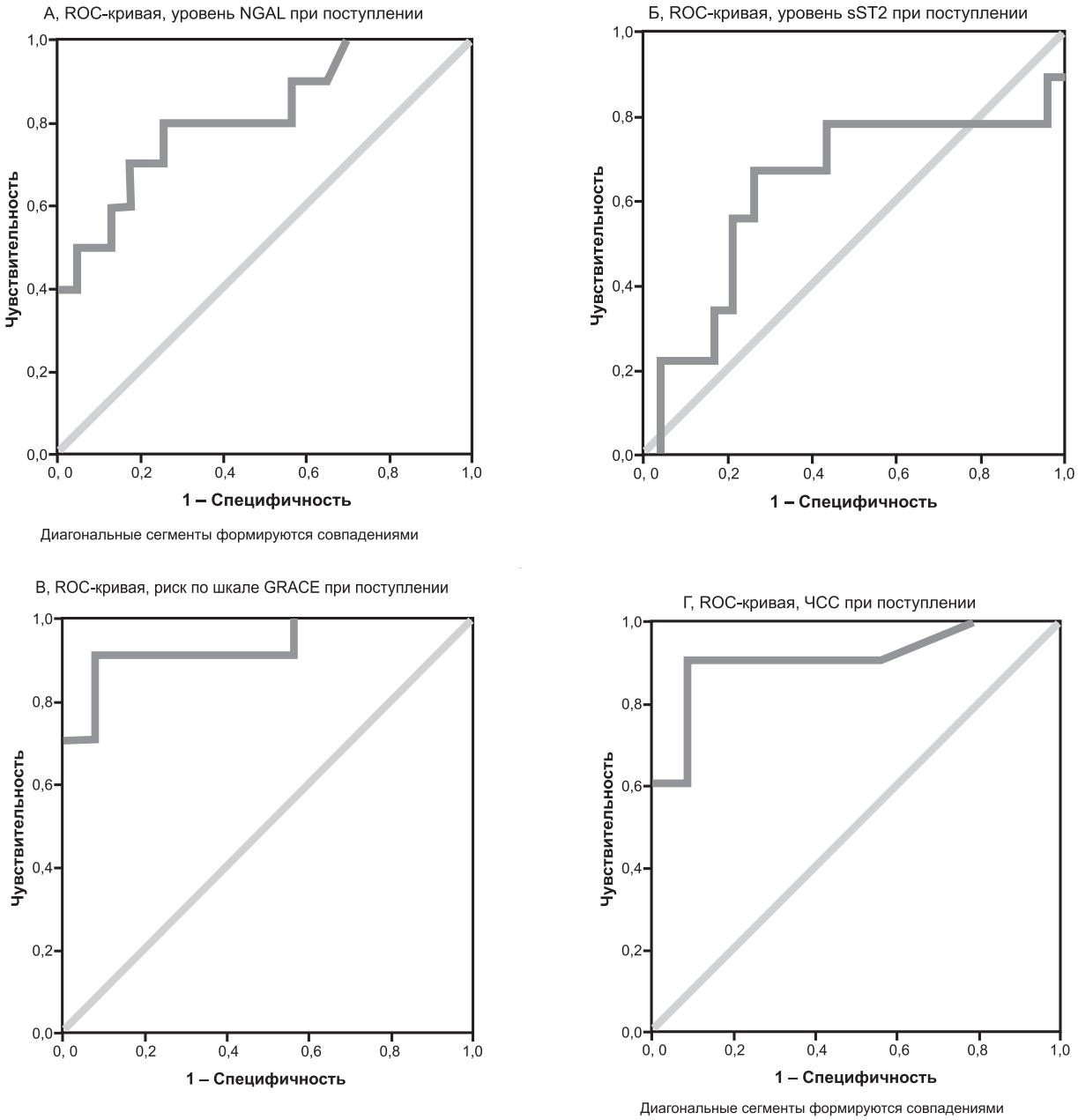

Рисунок 4. ROC-кривые показателей в точке 1 в отношении развития ОПП любой стадии.
А – NGAL; Б – sST2; В – риск по шкале GRACE; Г – ЧСС.
Figure 4. ROC-curves of indicators at point 1 in relation to the development of AKI of any stage.

5–7 дней после поступления, когда восстановленный кровоток в коронарном русле мог существенно изменить этот показатель. Вместе с тем, оказались эффективны гемодинамические параметры и физикальные данные (аускультация при оценке класса ОСН), которые обязательно и своевременно оцениваются у всех пациентов. В-третьих, оказалось практически невозможно оценивать динамику диуреза в связи с отсутствием очевидной необходимости катетеризации мочевого пузыря у все пациентов.

Частота развития ОПП в нашем исследовании составила 37,5 %, что несколько выше, чем в большинстве исследований при сопоставимых прочих клинических характеристиках [3–6, 21–23]. В отношении анамнестических данных не удалось выявить значимых предиктивных факторов, хотя некоторые из них все же коррелировали с риском развития ОПП, как, например, наличие в анамнезе любой формы ИБС, перенесенное аортокоронарное или маммарокоронарное шунтирование или наличие сахарного диабета любого типа. Возможна недооценка наличия клинических факторов на прежних этапах ведения пациентов, что и привело к отсутствию ранее установленных диагнозов стенокардии напряжения или сахарного диабета и

недооценке наличия у пациентов предсуществующей ХБП с учетом данных этой группы – в группе ОКС имели место сведения об установленном диагнозе ХБП ранее лишь у 3 пациентов (7,5%), что маловероятно с учетом прочих характеристик пациентов – распространенность гипертонической болезни, сахарного диабета и ХСН у той же группы, а также данных иных исследований [4, 21–23].

В единственном случае ОПП 3 стадии, закончившимся летальным исходом, имел место обширный трансмуральный переднебоковой инфаркт миокарда у мужчины 78 лет с осложненным анамнезом, поступавшим с кардиогенным шоком. Течение инфаркта осложнилось развитием не только ОПП, но и ОНМК, внутрибольничной пневмонии, сопровождалось тяжелыми нарушениями ритма.

В характеристиках при поступлении обращает на себя внимание медиана по шкале GRACE у пациентов ОКС в 128 баллов, что меньше 140 баллов, предполагающих раннюю инвазивную тактику ведения пациентов, при том, что такая тактика была принята в 30 случаях из 40. Решение о тактике ведения пациентов с ОКС основывалось на клинических данных каждого пациента с участием кардиологов и сосудистых хирургов.

В исследовании не выявлено связи объема вводимого контрастного вещества и риска развития ОПП. Это можно объяснить достаточно небольшим объемом затраченного контрастного вещества при сопоставлении с другими проспективными исследованиями, так и достаточно низким количеством пациентов с исходно повышенным креатинином при поступлении [24–26].

Несмотря на тенденцию к уменьшению значимости гемодинамических факторов в патогенезе развития ОПП при ОКС [12, 13], в настоящем исследовании обнаруживается связь нестабильности гемодинамики и проявлений острой сердечной недостаточности с риском развития ОПП, т. е. концепция кардиоренального синдрома 1 типа у данных пациентов по-прежнему актуальна [27, 28]. Также подтверждается закономерная связь интегральной оценки риска по GRACE (p=0,001), включающей в себя часть этих гемодинамических параметров, и риска развития ОПП. В то же время, выраженность гипотонии при поступлении не коррелирует с абсолютными значениями выраженности нарастания креатинина, а лишь с общим риском развития ОПП любой стадии.

При оценке пригодности биомаркеров в плане предиктивной диагностики ОПП наилучшим образом показали себя NGAL мочи и ST2. NGAL был предпочительней среди изучаемых биомаркеров по предсказательной способности к диагностике ОПП (см. рис. 4), однако его применение представляется ограниченным в связи с невозможностью регулярного забора мочи при поступлении. sST2 в данном исследовании также показал значимую связь с риском развития ОПП (p=0,013), однако как независимый предиктор развития ОПП по полученным данным имеет меньшую, чем NGAL, предсказательную способность и в большей степени коррелирует с выраженностью проявлений острой сердечной недостаточности при поступлении и ФВ ЛЖ при оценке в динамике.

Надо отметить так же и значимую динамику цистатина С (p=0,005) в группе ОКС–ОПП ко времени забора точки 2, нарастание которого опережало динамику нарастания креатинина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании подтверждена важность оценки выраженности проявлений острой сердечной недостаточности при ОКС с точки зрения оценки риска развития ОПП. В отношении предиктивной диагностики риска ОПП у пациентов с ОКС наиболее перспективным представляется использование уровня NGAL в моче, а также использование параметров гемодинамики и риска по шкале GRACE. Использование уровня ST2 и его динамики также представляется перспективным и требует дальнейших исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕКСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome. *Heart Fail Clin* 2014;10(2):251–280. doi: 10.1016/j.hfc.2013.12.003

2. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(12):1031–1042. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.077

3. Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrology* 2018;23(3):237–246. doi: 10.1111/nep.12984

4. Fan P-C, Chen T-H, Lee C-C et al. ADVANCIS Score Predicts Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome. *Int J Med Sci* 2018;15(5):528–535. doi: 10.7150/ijms.23064

5. Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US et al. Renal Function at Hospital Admission and Mortality Due to Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35496. doi: 10.1371/journal.pone.0035496

6. Fox CS, Muntner P, Chen AY et al. Short-Term Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients With Acute Kidney Injury: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2012;125(3):497–504. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039909

7. AlFaleh HF, Alsuwaida AO, Ullah A et al. The prognostic impact of in-hospital worsening of renal function in patients with

acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167(3):866–870. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.01.097

8. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US et al. Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction: A Comparison between KDIGO and RIFLE Criteria. *PLoS ONE* 2013;8(7):e69998. doi: 10.1371/journal.pone.0069998

9. Pannu N. Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease: *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(3):351–356. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835fe5c5

10. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82(5):516–524. doi: 10.1038/ki.2012.208

11. Hsu RK, Hsu C. The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016;36(4):283–292. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.005

12. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An uptodate. *Indian Heart J* 2017;69(2):255–265. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.005

13. Haase M, Müller C, Damman K et al. Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 1 in Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). In: McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C, eds. *Contributions to Nephrology*. Vol 182. Basel: S. KARGER AG; 2013:99–116. doi: 10.1159/000349969

14. Pimienta González R, Couto Comba P, Rodríguez Esteban M et al. Incidence, Mortality and Positive Predictive Value of Type 1 Cardiorenal Syndrome in Acute Coronary Syndrome. *PLOS ONE* 2016;11(12):e0167166. doi: 10.1371/journal.pone.0167166

15. Eren Z, Ozveren O, Buvukoner E et al. A Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences. *Cardiorenal Med* 2012;2(3):168–176. doi: 10.1159/000337714

16. Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2015;101(22):1778–1785. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307773

17. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первых шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011;15(2):11–19. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19

Smirnov A.V. Systematic approach to the analysis of cardiorenal relations as a first step towards nephrology P4 format. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(2):11–19. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19

18. Neves D, Belo A, Damásio AF et al. Acute kidney injury in acute coronary syndromes – An important multifactorial consequence. *Rev Port Cardiol*. 2016;35(7-8):415–421. doi: 10.1016/j.repc.2016.04.008

19. Brisco MA, Testani JM. Novel Renal Biomarkers to Assess Cardiorenal Syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11(4):485–499. doi: 10.1007/s11897-014-0226-4

20. Bouquegneau A, Krzesinski J-M, Delanaye P, Cavalier E. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2015;443:100–107. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.041

21. Xu F, Cheng H, Yue T et al. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury secondary to acute myocardial infarction in Chinese patients. *BMC Nephrol* 2019;20(1):195. doi: 10.1186/s12882-019-1379-x

22. Buargub M, Elmokhtar Z. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome: A retrospective study from a single coronary care unit. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2016;27(4):752. doi: 10.4103/1319-2442.185238

23. Chang C-H, Yang C-H, Yang H-Y et al. Urinary Biomarkers Improve the Diagnosis of Intrinsic Acute Kidney Injury in Coronary Care Units: *Medicine (Baltimore)* 2015;94(40):e1703. doi: 10.1097/MD.0000000000001703

24. Yang Y, George KC, Luo R et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2018;19(1):374. doi: 10.1186/s12882-018-1161-5

25. Keaney JJ, Hannon CM, Murray PT. Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(6):1376–1383. doi: 10.1093/ndt/gfs602

26. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart* 2016;102(8):638–648. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306962

27. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16). doi: 10.1161/CIR.0000000000000664

28. Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 2017;313(4):H715–H721. doi: 10.1152/ajpheart.00215.2017

Работа выполнена в рамках государственного задания, тема НИР: «Разработка подходов к предиктивной диагностике острого кардиоренального синдрома – развития острого повреждения почек у пациентов с острыми коронарными синдромами».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Воробьев Евгений Александрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, врач-нефролог. Тел.: +7(952)206-18-42; E-mail: vorobyeveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Анпилова Анастасия Олеговна,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: anastasy.95@mail.ru

Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Левыкина Елена Николаевна, канд. хим. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)338-69-01; E-mail: levykinalena@mail.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, Научно-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-15-16, E-mail: prof.kucher@yandex.ru

About the authors:
Eugene A. Vorobyev, MD
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, nephrologist. Phone: +7(952)206-18-42; E-mail: vorobyeveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Olga V. Galkina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Irina M. Zubina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: zubina@list.ru

Anastasia O. Anpilova
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: anastasy.95@mail.ru

Evdokia O. Bogdanova, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Elena N. Levykina, PhD in Chemistry
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)338-69-01; E-mail: levykinalena@mail.ru

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-15-16; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Поступила в редакцию: 19.08.2019
Принята в печать: 06.11.2019
Article received: 19.08.2019
Accepted for publication: 06.11.2019