

© Е.А. Воробьев, О.В. Галкина, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, Е.Н. Левыкина, А.Г. Кучер, 2020
УДК 616.127-001 +616.12-008.46-039] -06 : 616.61-036.11 : 616.132.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39

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

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРЕДИКТИВНОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. От 15 до 35% случаев острого коронарного синдрома (ОКС) осложняются развитием острого повреждения почек (ОПП), профилактика и раннее вмешательство в течение которого являются наиболее эффективной стратегией ведения пациентов с ОПП при ОКС. **ЦЕЛЬ:** изучение возможности использования клинических факторов и биомаркеров в предиктивной и ранней диагностике ОПП при ОКС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В 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 2 сут после поступления (Т3). Для диагностики ОПП использовали критерии ОПП KDIGO 2012 года. Определяли концентрации sST2, тропонина I, NT-proBNP. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 132 человека, диагноз ОКС подтвержден у 91 человека, развитие ОПП – у 30 (все из группы ОКС). Наиболее значимой для предиктивной диагностики развития ОПП любой стадии были: риск по шкале GRACE > 133 баллов (AUC=0,760, p=0,001), уровень sST2 > 27,2 нг/мл (AUC=0,737, p=0,001), риск по шкале Mehran > 5 (AUC=0,916, p=0,001), модификация шкалы Mehran (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня sST2 > 27,2) увеличивает эффективность в отношении предсказательной способности развития ОПП, Mehran+sST2 > 7 баллов – AUC=0,928, p=0,001. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Использование сочетания клинических данных (параметры гемодинамики, наличие явлений СН, рутинные лабораторные данные, наличие факторов риска ОПП) и определения биомаркеров, в частности уровня sST2, представляется эффективным методом предиктивной диагностики ОПП и требует дальнейших исследований.

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

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

APPLICATION OF MYOCARDIAL DAMAGE AND HEART FAILURE BIOMARKERS IN PREVENTIVE AND EARLY DIAGNOSIS OF AKI IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Nephrology Research Institute, Pavlov University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION. From 15 to 35% of cases of acute coronary syndrome (ACS) are complicated by the development of acute kidney injury (AKI), prevention and early intervention remain the most effective strategy for managing patients with AKI in ACS. **THE AIM:** This study aimed to explore a risk factors and biomarkers for predictive and early diagnosis of AKI in ACS. **PATIENTS AND METHODS.** The study included patients hospitalized with a diagnosis of ACS in Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 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) 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 sST2, troponin I, NT-proBNP. **RESULTS.** The study included 132 patients, the diagnosis of ACS was confirmed in 91 patients and AKI development was in 30 patients, all from the ACS group. The most significant for predictive diagnosis was the assessment of GRACE score > 133

Контактная информация:

*Воробьев Е.А. 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. Тел.: +7(952)2061842; e-mail: vorobyeeval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Corresponding author:

*E.A. Vorobyev. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute. Phone: +7(952)2061842; e-mail: vorobyeeval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

points (AUC=0.760, $p=0.001$), sST2 level > 27.2 ng / ml (AUC=0.737, $p=0.001$), Mehran score > 5 (AUC=0.916, $p=0.001$), modification of the Mehran score (adding 2 points if the patient has sST2 > 27.2) increases the predictive ability of AKI, Mehran+sST2 > 7 points – AUC=0.928, $p=0.001$. **CONCLUSIONS.** The use of a combination of clinical data (hemodynamic parameters, presence of heart failure, routine laboratory data, presence of AKI risk factors) and assessment of biomarkers level, in particular the sST2 level, seems to be an effective method for predictive diagnosis of AKI and requires further research.

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

Для цитирования: Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Левыкина Е.Н., Кучер А.Г. Использование биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме. *Нефрология* 2020;24(6):28-39. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39

For citation: Vorobyev E.A., Galkina O.V., Zubina I.M., Bogdanova E.O., Levy'kina E.N., Kucher A.G. Application of myocardial damage and heart failure biomarkers in preventive and early diagnosis of aki in acute coronary syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(6):28-39 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением острого коронарного синдрома (ОКС) и в среднем, по данным различных исследований, встречается примерно в 30 % случаев [1–4]. Развитие ОПП при ОКС увеличивает риск внутригоспитальной летальности от любых причин, а также с увеличением длительности госпитализации, частоты сердечно-сосудистых осложнений и развитием ХБП [5–7].

ОПП при ОКС в настоящее время рассматривается как многофакторный патологический процесс, основными компонентами которого являются контраст-индуцированное ОПП и кардиоренальный синдром 1 типа (КРС-1) [8–10]. Под последним подразумевается «острое ухудшение функции сердца, приводящее к развитию ОПП» [11]. Однако, несмотря на явную патогенетическую связь с нарушением внутрисердечной гемодинамики на фоне острой сердечной недостаточности, вызванной острым инфарктом миокарда со значительными зонами нарушения кинетики и снижением фракции выброса левого желудочка, достаточно значительная часть (до 50 %) всех случаев ОПП при ОКС происходят без значимых нарушений параметров системной гемодинамики [3, 10, 12]. С учетом изучаемого в последние годы влияния выраженности миокардиального повреждения и воспалительного постинфарктного ответа на развитие ОПП [13, 14] целесообразно, кроме оценки параметров гемодинамики и расчета вероятности контраст-индуцированного ОПП, применять биомаркеры сердечной недостаточности и повреждения миокарда [14, 15].

Высокочувствительный тропонин I широко применяется как маркер миокардиального повреждения, и в настоящее время его определение используется как основной лабораторный метод диагностики некроза миокарда при ОКС, что отражено в четвертом универсальном определении

инфаркта миокарда [16]. NT-proBNP широко используется в настоящее время для диагностики сердечной недостаточности (СН), преимущественно в случаях хронической сердечной недостаточности, а также для оценки эффективности лечения хронической СН, оценки риска сердечно-сосудистых осложнений и диагностики инфильтративных кардиомиопатий [17, 18]. sST2 (растворимый супрессор туморогенеза-2) является членом семейства рецептора интерлейкина-1, его экспрессия повышается у больных с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью [19, 20]. В нескольких исследованиях сообщалось, что повышение уровня sST2 тесно связано с прогнозом и развитием осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Однако данные относительно возможности использования sST2 в качестве прогностического маркера ОПП у пациентов с ОКС ограничены, а результаты исследований противоречивы [19–22].

Данное исследование направлено на оценку эффективности биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности в предиктивной и ранней диагностике ОПП при ОКС.

Цели и задачи исследования: оценить частоту развития ОПП при ОКС, эффективность использования биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности для предиктивной и ранней диагностики ОПП при ОКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 132 пациента, госпитализированные с диагнозом острый коронарный синдром в отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. Павлова. В дальнейшем сформированы следующие группы пациентов (рис. 1):

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

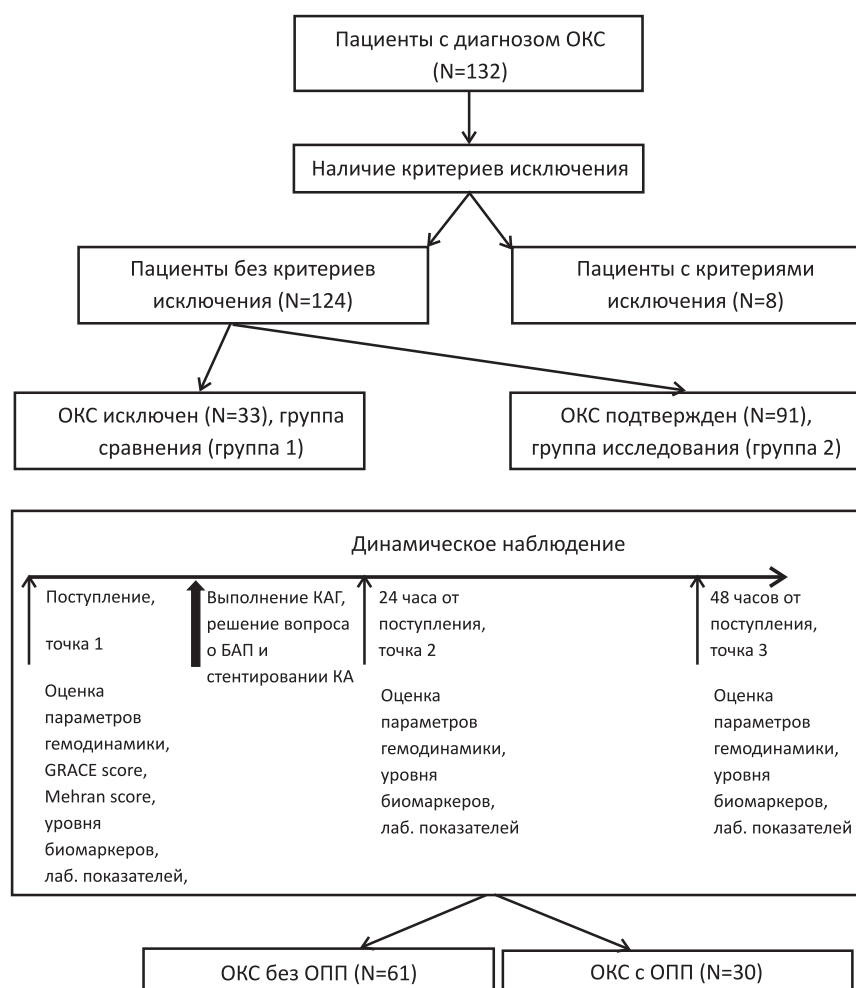


Рисунок 1. Группы пациентов и дизайн исследования
Figure 1. Patient groups and study design

2 – 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), подтверждение диагноза ОКС осуществлялось кардиологом с использованием всех вышеописанных данных.

Критериями исключения из исследования были:

- тяжелая дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ, не связанная с проявлениями острой сердечной недостаточности;
- печеночная недостаточность, соответствующая проявлениям цирроза печени на уровне В-С 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, 91 человек) (рис. 1). При поступлении проводились оценка параметров гемодинамики, осмотр кардиологом, электрокардиография, эхокардиография, оценка риска по шкале GRACE (стратификация риска внутригоспитальной летальности пациентов с острым коронарным синдромом) [23], а также выполнялся забор биоматериала

Точки забора биоматериала (кровь):

- 1 – Т1 – при поступлении;
- 2 – Т2 – через 1 сут после поступления;
- 3 – Т3 – через 2 сут после поступления.

Коронароангиография выполнялась в течение первых суток, решение вопроса о стентировании коронарных артерий принималось совместно кардиологом и врачом РХМДЛ.

По данным ЧКВ выполнялся расчет Mehran score (шкала риска КИ–ОПП) [24].

Для диагностики ОПП использовались критерии ОПП KDIGO 2012 года.

Исследование уровня биомаркеров проводилось в сыворотке крови. Кровь центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, после чего выполняли лабораторные исследования либо хранили аликвоты при температуре –80 °С до момента проведения теста (не более 6 мес). В каждой точке определяли: уровень sST2, тропонина I (высокочувствительный), NT-proBNP. sST2, NT-proBNP и тропонин I – определяли методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы с использованием SAS/STAT, версия 14.2, SAS Institute Inc. 2016, Cary, NC, USA.

Поскольку статистическое распределение данных изученных параметров не соответствовало нормальному, данные приведены в виде медианы

и 25,75-квартилей, в случае частотных показателей приведен процент соответствующих наблюдений.

Оценка значимости различий внутри группы ОКС между пациентами, у которых развилось ОПП, и пациентами, у которых ОПП не развилось, а также 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 осуществ-

лялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана 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.

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=91)	Значимость различий, p
Возраст, лет	64 (56–73,2)	65 (58–73,3)	0,701
Пол (мужской, %)	64,7	62,9	0,784
АГ (%)	88,2	92,2	0,142
СД (%)	23,5	40,4	0,184
ИБС (%)	41,2	68,2	0,006*
ХСН (%)	41,7	68,2	0,04*
Курение (%)	47,1	52,3	0,423
ОКС с элевацией ST (%)	4,3	28,3	0,009*
Развитие ОПП любой стадии	1 (3%)	30 (33%)	
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	2 (2,1%)	
ИМТ (кг/м ²)	29,3 (24,4–30,2)	28,4 (24,8–32,7)	0,59
ЧСС, уд/мин	70 (65–77)	74 (68–80)	0,101
САД, мм рт. ст.	140 (120–148)	140 (125–150)	0,659
СрАД, мм рт. ст.	103 (90–106)	100 (93–111)	0,614
GRACE, баллов	101 (79–130)	122 (98,8–139)	0,19
Объем рентгеноконтрастного вещества при ЧКВ, мл		100 (150–200)	
Mehran score, баллов		4,5 (1–9)	
Гемоглобин, г/л	137 (129–154)	134,5 (120,8–147)	0,318
Гематокрит, %	41,8 (39,3–46,3)	41,7 (37,7–44,6)	0,457
Натрий, ммоль/л	137,5 (135,6–140,7)	138 (136–149,7)	0,083
Калий, ммоль/л	4,0 (3,4–4,4)	4,2 (3,9–4,6)	0,106
Мочевина, ммоль/л	5,0 (3,8–5,8)	5,2 (4,1–6,8)	0,872
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	95 (74–118)	85 (73–98)	0,129
Креатинин, max Δ , мкмоль/л	6 (0–19)	17,5 (10–30)	0,017*
Холестерин, ммоль/л	3,5 (3,2–4,6)	4,3 (3,7–5,1)	0,426
ЛНП, ммоль/л	2,2 (1,6–3,0)	2,1 (1,6–2,9)	0,595
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7–1,7)	1,6 (1,3–2,5)	0,112
Тропонин I, вч, нг/мл	0,002 (0,001–0,004)	0,009 (0,002–0,06)	0,007*
sST2, нг/мл	24,8 (13,6–41,7)	24,9 (15,5–51,7)	0,939
NT-proBNP, пкг/мл	5,7 (3,2–9,6)	7,9 (3,8–25,1)	0,08

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 и выше функционального класса по NYHA (ХСН), наличие курения в анамнезе (курение), наличие элевации сегмента ST на ЭКГ при поступлении (ОКС с элевацией ST), развитие ОПП любой стадии в данную госпитализацию, а также количество летальных исходов в группе, в случае которых приведен % соответствующих наблюдений или количество наблюдений + % соответствующих наблюдений; * значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления частотных характеристик использован тест χ^2 .

Прочие сокращения. ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; Mehran score – риск по шкале Mehran при выполнении ЧКВ; ЧКВ – срезкожное коронарное вмешательство; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и лабораторные характеристики групп пациентов представлены в табл. 1. Медиана возраста пациентов в группе ОКС (2) составила 65 лет, в группе – 62,9% мужчин, в анамнезе у 92,2% имела место артериальная гипертензия (АГ), у 68,2% – ишемическая болезнь сердца (ИБС) любой формы, у 40,4% – сахарный диабет (СД), у 52,3% – длительный стаж курения (более 10 лет). Проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) от 2 и выше функционального класса (ФК по NYHA) имели место у 68,2%, а от 3 и выше – у 24,2%.

Наличие в анамнезе ИБС в группе 2 (ОКС) было значительно выше ($p<0,01$) по сравнению с группой 1 (ОКС исключен). Также наличие ХСН 2 ФК и выше встречалось значительно чаще ($p<0,05$) у пациентов с ОКС. Частота диагноза поступления «ОКС с элевацией сегмента ST» в группе 2 составила 28,3% и была значимо ($p<0,01$) больше, чем в группе 1 (3%) (см. табл. 1).

При сопоставлении лабораторных, клинических характеристик и уровня биомаркеров при поступлении (точка 1) выявлены значимые различия между группами 1 и 2 для уровня тропонина, который был больше ($p<0,01$) у пациентов с ОКС (см. табл. 1). Максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации также было значимо больше ($p<0,05$) у пациентов с ОКС.

В группе 2 имело место развитие 30 случаев ОПП, из них 1 стадии ОПП по KDIGO соответствовал 21 случай, 7 – 2 стадии ОПП и 2 – 3 стадии ОПП. Также в группе ОКС имели место 2 летальных исхода, у обоих пациентов имело развитие ОПП (2 и 3 стадии).

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, по

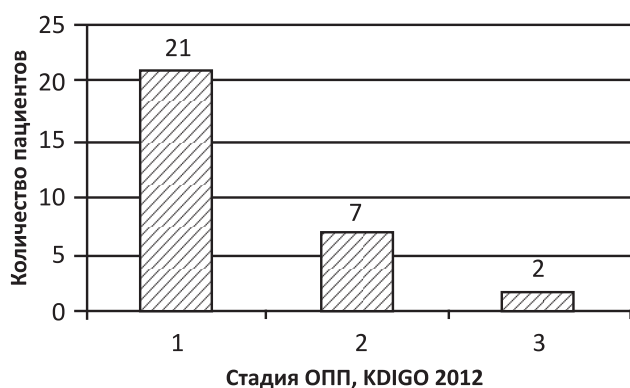


Рисунок 2. Распределение пациентов с ОПП по стадиям, KDIGO 2012

Figure 2. Distribution of patients with AKI by stage, KDIGO 2012

возрасту и ИМТ также не было выявлено значимых различий. Наличие в анамнезе ХСН чаще встречалось в подгруппе ОПП ($p<0,01$). Доля пациентов с элевацией сегмента ST на ЭКГ при поступлении составила 67% у пациентов с ОПП и была значимо больше, чем у пациентов с ОКС без ОПП – 17,7% ($p<0,01$) (табл. 2).

Подгруппы значимо различались по некоторым гемодинамическим параметрам. В подгруппе с развившимся ОПП значимо меньше были среднее АД ($p<0,05$) и больше – частота сердечных сокращений ($p<0,01$). Выраженность проявлений левожелудочковой СН по Killip была значимо выше в подгруппе с ОПП (рис. 3), а оценка риска внутригоспитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом по шкале GRACE была также выше в подгруппе ОПП ($p<0,01$) (см. табл. 2).

Подгруппы значимо различались по объему вводимого рентгенконтрастного вещества – его было значительно больше в подгруппе ОКС+ОПП ($p<0,01$), оценка риска КИ–ОПП по шкале Mehran была также закономерно выше в этой подгруппе ($p<0,01$).

В отношении биомаркеров – в подгруппе с развившимся ОПП значимо выше был уровень тропонина I высокочувствительного ($p<0,05$) и sST2 ($p<0,01$) в сыворотке при поступлении (см. табл. 2). Значимых различий между уровнем NT-proBNP в точке 1 между подгруппами по развитию ОПП выявлено не было (см. табл. 2).

В подгруппе с ОПП был значимо ниже уровень гематокрита ($p<0,01$), при этом значимых различий по уровню гемоглобина выявлено не было.

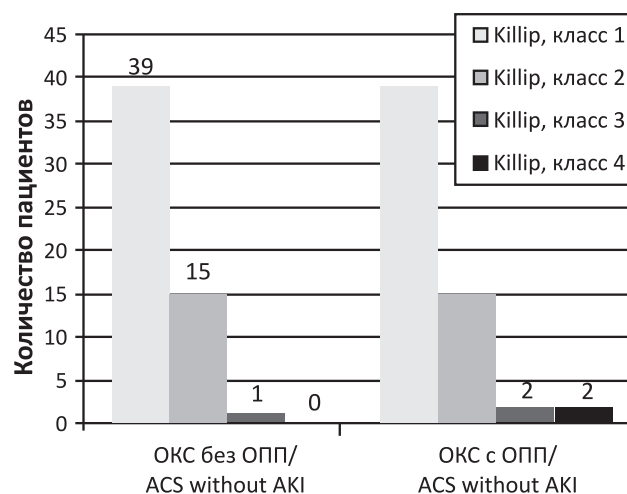


Рисунок 3. Распределение пациентов по выраженности проявлений острой сердечной недостаточности (класс Killip) в соответствии с развитием ОПП

Figure 3. The distribution of patients according to the severity of manifestations of acute heart failure (Killip class) in accordance with the development of AKI

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=61)	ОКС + ОПП (N=30)	Значимость различий, p
Возраст, лет	64 (58–73)	65 (57–74)	0,679
Пол (мужской, %)	67,3	60	0,922
АГ (%)	90,1	93,3	0,727
СД (%)	38	44	0,286
ИБС (%)	70	67	0,284
ХСН (%)	64	77	0,008*
Курение (%)	52	53	0,775
ОКС с элевацией ST (%)	17,7	67	0,007*
Летальный исход, количество (%)	0 (0)	3 (10)	
ИМТ (кг/м ²)	28,4 (26,13–32,46)	28,6 (24,2–32,9)	0,465
ЧСС, уд/мин	72 (67,5–76,5)	80 (68–91)	0,009*
САД, мм рт. ст.	140 (125–150)	130 (110–150)	0,071
СрАД, мм рт. ст.	103 (95–110,8)	96 (78–107)	0,04*
GRACE, баллов	109 (88,5–129)	134 (122–162)	0,001*
Объем рентгеноконтрастного вещества при ЧКВ, мл	100 (50–150)	150 (100–200)	0,007*
Mehran score, баллов	3 (1–4,5)	10 (5,75–13)	0,001*
Гемоглобин, г/л	139 (122–147,5)	131 (119–142)	0,056
Гематокрит, %	43,1 (38–45)	39,8 (37–42,8)	0,009*
Натрий, ммоль/л	138,3 (136,2–140)	138 (135–139)	0,158
Калий, ммоль/л	4,3 (4–4,6)	4,0 (3,7–4,3)	0,09
Мочевина, ммоль/л	5,4 (4,3–6,8)	5,0 (3,8–5,9)	0,201
Креатинин, при поступлении, мкмоль/л	85 (73–92)	84 (70–101)	0,976
Креатинин, max Δ, мкмоль/л	12 (7–18)	37 (30–53)	0,001*
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,3–4,9)	4,5 (3,8–5,6)	0,189
ЛНП, ммоль/л	2 (1,4–2,8)	2,4 (1,7–3,1)	0,23
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,3–2,4)	1,7 (1,4–2,6)	0,504
Тропонин I, вч, нг/мл	0,005 (0,002–0,028)	0,03 (0,05–0,22)	0,04*
sST2, нг/мл	20,2 (14,2–29,9)	47,4 (26,6–79,9)	0,001*
NT-proBNP, пкг/мл	7,2 (3,7–14,4)	14,1 (4,3–174)	0,224
EF Simpson, %	59,5 (50,8–65)	55 (48–63)	0,138
HbA1C, %	6,3 (5,7–6,5)	6,3 (5,5–6,7)	0,832

Примечание. Данные приведены в виде медианы и 25,75-квартилей, за исключением показателей пола, 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 и выше функционального класса по NYHA (ХСН), наличие курения в анамнезе (Курение), наличие элевации сегмента ST на ЭКГ при поступлении (ОКС с элевацией ST), развитие ОПП любой стадии в данную госпитализацию, а также количество летальных исходов в группе, в случае которых приведен % соответствующих наблюдений или количество наблюдений + % соответствующих наблюдений; * – значимые различия; проверка гипотез об отсутствии различий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна–Уитни; для сопоставления частотных характеристик использован тест χ^2 .

Прочие сокращения. ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; СрАД – среднее артериальное давление; GRACE – риск по шкале GRACE при поступлении; Mehran score – риск по шкале Mehran при выполнении ЧКВ; ЧКВ – срезкожное коронарное вмешательство; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; креатинин max Δ – максимальное нарастание уровня креатинина за время госпитализации; EF Simpson – фракция выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ при поступлении по Simpson; HbA1C – уровень гликированного гемоглобина.

Уровень гематокрита при поступлении значимо отрицательно коррелировал с концентрацией NT-proBNP в точке 1 (коэффициент корреляции Спирмена –0,789, $p < 0,01$).

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 закономерному его динамике при ОКС. Имели место значимые различия между подгруппами по уровню Тропонина I в точке 1 ($p < 0,05$) и точке 2 ($p < 0,01$), которые исчезают к точке 3 (табл. 3, рис. 4).

Значимое нарастание уровня креатинина отмечалось в группе ОПП начиная со вторых суток и

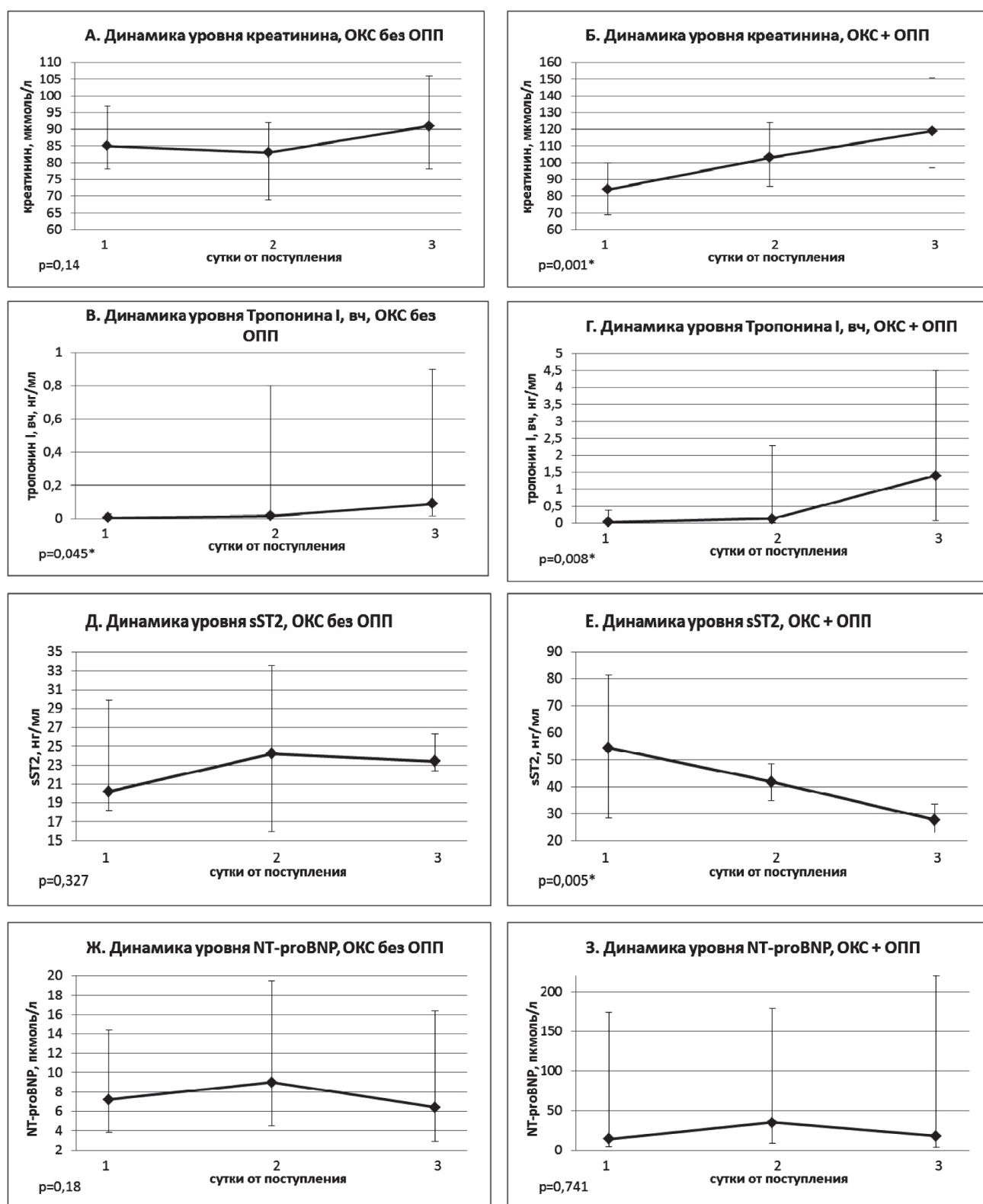


Рисунок 3. Динамика биомаркеров ОКС, СН и ОПП (подгруппа ОКС без ОПП и ОКС+ОПП)

Figure 3. Dynamics of biomarkers of ACS, HF and AKI (subgroup ACS without AKI and ACS + AKI)

Примечание. На графиках данные представлены в виде медианы, в качестве планок погрешностей отображен межквартильный размах; проверка гипотез об отсутствии различий между значениями показателей для разных точек осуществлялась с использованием дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок; * статистически значимые различия.

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 (61)	ОКС с ОПП (30)	Значимость различий, р
Креатинин, мкмоль/л	1	85 (73–92)	84 (70–101)	0,976
	2	83 (74–97)	103 (86–124)	0,001*
	3	91 (76–104)	119 (97–151)	0,001*
Тропонин I, вч, нг/мл	1	0,005 (0,002–0,028)	0,03 (0,05–0,22)	0,04*
	2	0,017 (0,005–0,8)	0,13 (0,02–2,3)	0,005*
	3	0,09 (0,017–0,9)	1,4 (0,07–4,5)	0,155
sST2, нг/мл	1	20,2 (14,2–29,9)	47,4 (26,6–79,9)	0,001*
	2	24,2 (16–33,5)	41,8 (34,9–48,3)	0,015*
	3	23,4 (22,4–26,3)	27,7 (23,1–33,5)	0,112
NT-proBNP, пкг/мл	1	7,2 (3,7–14,4)	14,1 (4,3–174)	0,224
	2	9 (4,5–19,5)	34,7 (8,3–179)	0,013*
	3	6,4 (2,9–16,4)	17,7 (3,9–219,6)	0,051

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

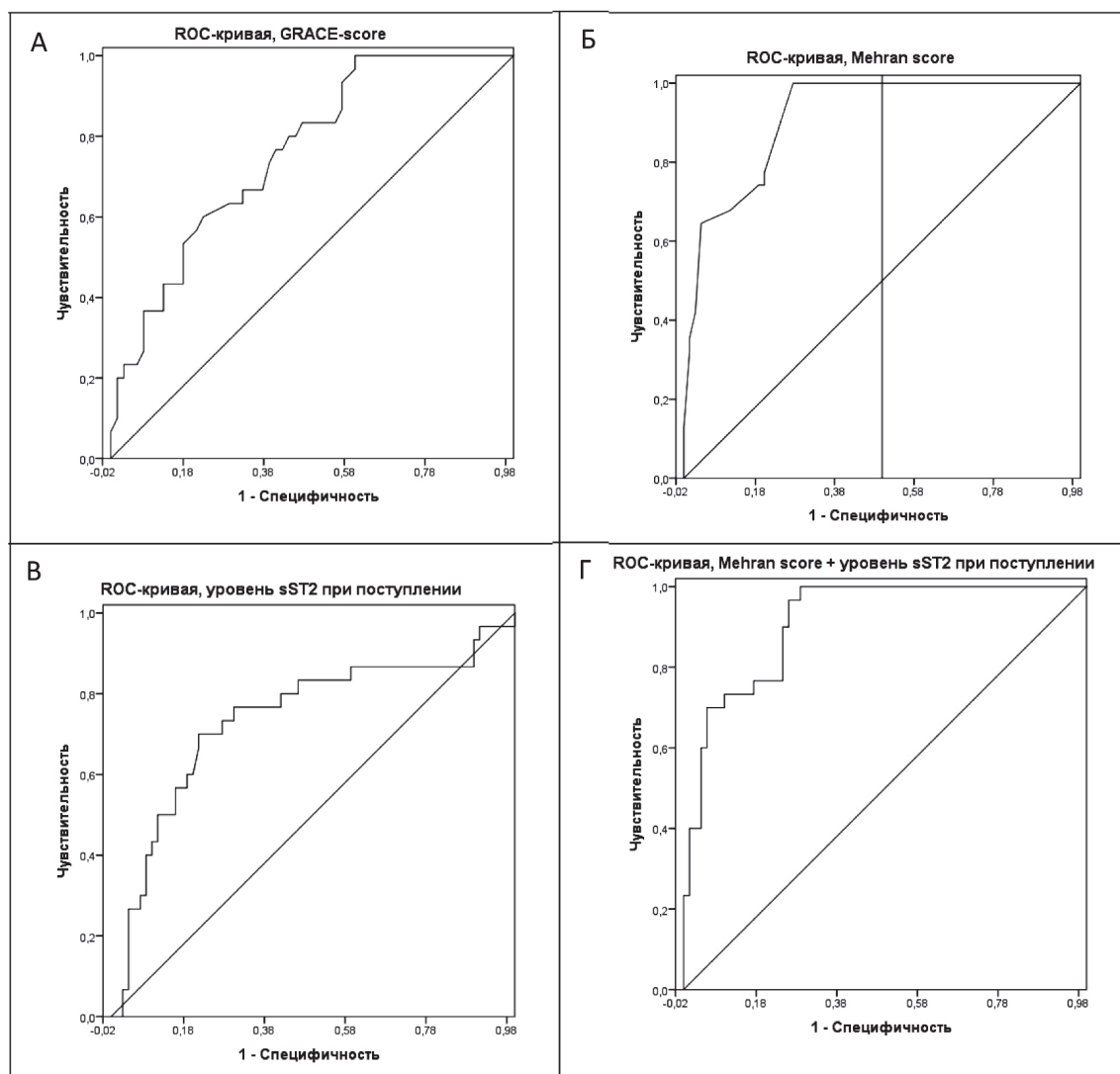


Рисунок 4. ROC-кривые показателей в точке 1 в отношении развития ОПП любой стадии
 Figure 4. ROC-curves of indicators at point 1 in relation to the development of AKI of any stage

Примечание. А – риск по шкале GRACE; Б – риск по шкале Mehran; В – уровень sST2; Г – модификация шкалы Mehran (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня sST2>27,2).

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		Развитие ОПП любой стадии	
	Коэффициент корреляции	Значимость	Коэффициент корреляции	Значимость
ИБС	0,368	0,042	0,382	0,022
АКШ/МКШ	0,385	0,023	0,306	0,028
Значимое поражение ствола ЛКА	0,483	0,042	0,384	0,02
СД	0,461	0,007	0,453	0,012
ФВ ЛЖ, Simpson	-0,498	0,03	-0,428	0,041
Killip, класс	0,492	0,001	0,498	0,001
ЧСС	0,289	0,04	0,3	0,002
САД, мм рт. ст.	-0,261	0,01	-0,203	0,043
СрАД, мм рт. ст.	-0,257	0,011	-0,206	0,039
GRACE	0,479	0,001	0,409	0,001
Объем рентгеноконтрастного вещества при ЧКВ, мл	0,289	0,005	0,292	0,005
Mehran score, баллов	0,692	0,001	0,669	0,001
Гематокрит, %	-0,292	0,04	-0,302	0,015
Тропонин I, вч, нг/мл	0,27	0,007	0,283	0,004
sST2, точка 1	0,461	0,001	0,307	0,001
NT-proBNP, пкг/мл	0,417	0,027	0,369	0,044

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/маммокоронарного 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; Mehran score – риск по шкале Mehran при выполнении ЧКВ; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

достигало максимальных значений к точке 3, что также соответствует закономерностям развития ОПП (см. табл. 3, рис. 4).

Значимой динамики уровня NT-proBNP не было выявлено ни в одной из подгрупп, однако его уровень был значимо выше в точке 2 в подгруппе ОКС+ОПП (см. табл. 3, рис. 4).

Концентрация sST2 была значимо выше у пациентов с ОКС+ОПП в точке 1 ($p<0,01$) и 2 ($p<0,05$), в дальнейшем концентрация в данной подгруппе значимо снижалась ($p<0,05$) и в точке 3 значимо не отличалась в подгруппе ОКС без ОПП. Значимой динамики уровня sST2 в группе ОКС без ОПП не выявлено (см. табл. 3, рис. 4).

Выявлена значимая зависимость, проявляющаяся в положительной корреляции максимального уровня нарастания креатинина и риском развития ОПП любой стадии по сравнению с исходными клиническими параметрами, такими как ЧСС, значения систолического и среднего АД (отрицательная связь), классом ОЧН по Killip, количеством баллов по шкале GRACE, наличием в анамнезе ИБС любой формы, СД, перенесенного

аортокоронарного шунтирования и/или маммокоронарного шунтирования, наличием значимого (стеноз более 70%) поражения ствола левой коронарной артерии, фракцией выброса левого желудочка (Simpson), оцененной при поступлении (отрицательная связь), и уровнем гематокрита (отрицательная связь) (см. табл. 4).

Объем вводимого рентгеноконтрастного вещества и риск КИ–ОПП по шкале Mehran также значимо положительно коррелировали с риском развития ОПП любой стадии (см. табл. 4).

Также отмечалась значимая связь между риском ОПП любой стадии и максимальным нарастанием уровня креатинина с уровнями тропонина I, NT-proBNP и sST2 в сыворотке при поступлении, при этом наиболее сильная связь выявлена для sST2 (см. табл. 4).

Не выявлено значимой зависимости между оценкой по SYNTAX SCORE и риском развития ОПП.

Была оценена диагностическая ценность использования биомаркеров и иных клинических данных для ранней диагностики ОПП методом

ROC-анализа. Для диагностики развития ОПП были выявлены несколько показателей, обладавших наибольшей чувствительностью и специфичностью:

- риск по шкале GRACE > 133 баллов, AUC = 0,760, $p=0,001$, чувствительность – 83,0%, специфичность – 67%;

- уровень sST2 > 27,2 нг/мл, AUC = 0,737, $p=0,001$, чувствительность – 78,0%, специфичность – 86%;

- риск по шкале Mehran > 5, AUC = 0,916, $p=0,001$, чувствительность – 92,0%, специфичность – 84%;

- модификация шкалы Mehran (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня sST2 > 27,2) увеличивает специфичность в отношении предсказательной способности развития ОПП, при уровне Mehran + sST2 > 7 баллов – AUC = 0,928, $p=0,001$, чувствительность – 92,0%, специфичность – 87%.

ROC-кривые вышеперечисленных показателей представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании частота развития ОПП у пациентов с ОКС составила 33 %, что вполне сопоставимо с данными других проспективных исследований [1, 2, 24], при этом наибольшая доля пришлась на ОПП 1 стадии по KDIGO 2012 года – 70%, на долю ОПП 3 стадии пришлось 6,7%, лишь один случай потребовал ЗПТ. Вместе с тем, известно, что даже ОПП 1 стадии с умеренным повышением азотемии, в абсолютном большинстве случаев разрешающееся с восстановлением функции почек на исходном уровне, сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности от них [2, 5, 24]. Основой тактики ведения пациентов с ОПП по-прежнему является его предотвращение или ранняя диагностика с целью своевременного принятия мер по купированию дальнейшего прогрессирования ОПП до более продвинутых стадий.

Однако возможные причины развития ОПП при ОКС крайне разнообразны, а именно – нарушение гемодинамики на фоне острой сердечной недостаточности или острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, контраст-индуцированное ОПП, применение нефротоксичных лекарственных препаратов или препаратов, усугубляющих течение ОПП, преренальное повреждение на фоне гиповолемии, связанной с избыточным применением диуретиков или массивным кровотечением на фоне антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также до конца не

изученные патогенетические связи с вовлечением аларминов и воспалительного ответа на инфаркт миокарда, способствующие развитию ОПП [9, 25]. С учетом такого многообразия причин вопрос адекватной и эффективной стратификации риска ОПП в этой группе пациентов крайне сложен.

При анализе результатов данного исследования виден вклад этих многочисленных факторов в развитие ОПП. Наиболее очевидным результатом является связь между проявлениями нарушения гемодинамики, такими как высокая ЧСС и более низкий уровень систолического и среднего артериального давления, с вероятностью развития ОПП любой стадии. Также значимая положительная корреляция с риском ОПП выявлена и для проявлений ОЧН, определенной по Killip, т. е. концепция кардиоренального синдрома 1 типа у данных пациентов по-прежнему актуальна [26]. Также имеет место значимая связь между уровнем гематокрита, NT-proBNP, наличием ХСН и риском развития ОПП между собой, что может трактоваться как увеличенный риск развития ОПП у пациентов с предсуществующей ХСН с гипергидратацией. ХСН может способствовать развитию ОПП как со стороны снижения перфузионного давления в почках при левожелудочковой СН, так и со стороны венозной гипертензии при правожелудочковой СН [27].

Оценка уровня биомаркеров также показала значимые результаты, наиболее сильная связь выявлена для уровня тропонина I высокочувствительного и sST2, последний показал себя достаточно эффективным биомаркером в рамках предиктивной диагностики ОПП.

Также в данном исследовании выявлено наличие связи между объемом вводимого рентгенконтрастного вещества при ЧКВ и риском ОПП, что отражает вклад КИ–ОПП в развитие ОПП при ОКС.

Однако наиболее эффективно показала себя в предиктивной диагностике ОПП при ОКС интегральная оценка с использованием параметров гемодинамики, проявлений СН, параметров пациента, уровня биомаркеров и оценки иных факторов риска. В частности, использование шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, оценка риска внутригоспитальной летальности пациентов с острым коронарным синдромом), при оценке которой учитывается возраст пациента, гемодинамические параметры при поступлении: ЧСС, систолическое АД, уровень креатинина, класс ОЧН по Killip, наличие остановки сердца, повышение уровня тропонина и оценка измене-

ний на ЭКГ. Шкала GRACE показала неплохую способность к проспективной диагностике ОПП при ОКС, но не учитывает вклад КИ–ОПП. Шкала Mehran учитывает систолическое АД, применение иАПФ/БРА, наличие ХСН, СД и уровня гематокрита, возраст пациента, объем вводимого рентгеноконтрастного вещества и исходный уровень азотемии, и в нашем исследовании показала себя крайне эффективной в рамках предиктивной диагностики, однако не включает в себя данные об уровне биомаркеров. Незначительная модификация шкалы Mehran в виде учета биомаркеров (прибавление 2 баллов при наличии у пациента уровня $sST2 > 27,2$) увеличивает специфичность в отношении предсказательной способности развития ОПП, при уровне Mehran+ $sST2 > 7$ баллов – $AUC = 0,928$, чувствительность – 92,0%, специфичность – 87%. Данный подход с интегральной оценкой всех возможных факторов риска ОПП при ОКС при дальнейшем развитии представляется эффективным для выполнения заявленной в данном исследовании задачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании подтверждена важность интегрального подхода к ранней диагностике ОПП при ОКС. Использование сочетания клинических данных (параметры гемодинамики, наличие явлений СН, рутинные лабораторные данные, наличие факторов риска ОПП) и определения биомаркеров, в частности уровня $sST2$, представляется эффективным методом предиктивной диагностики ОПП и требует дальнейших исследований.

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».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US et al. Effect of Kidney Disease on Acute Coronary Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1530-1536. doi: 10.2215/CJN.01260210
6. Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US et al. Renal Function at Hospital Admission and Mortality Due to Acute Kidney Injury after Myocardial Infarction. Gupta V, ed. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35496. doi: 10.1371/journal.pone.0035496
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. 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
9. 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
10. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011;15(2):11-19. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19
11. Smirnov AV. 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
12. Bouquegneau A, Krzesinski J-M, Delanaye P et al. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome. *Clin Chim Acta* 2015;443:100-107. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.041
13. 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
14. Ortega-Hernández J, Springall R, Sanchez-Munoz F et al. Acute coronary syndrome and acute kidney injury: role of inflammation in worsening renal function. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):202. doi: 10.1186/s12872-017-0640-0
15. Reinstadler SJ, Kronbichler A, Reindl M et al. Acute kidney injury is associated with microvascular myocardial damage following myocardial infarction. *Kidney Int* 2017;92(3):743-750. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.016
16. Yu J, Oh PC, Kim M et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. Taniyama Y, ed. *PLoS ONE* 2017;12(8):e0182829. doi: 10.1371/journal.pone.0182829
17. Tung YC, Chang CH, Chen YC et al. Combined Biomarker Analysis for Risk of Acute Kidney Injury in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Duffield JS, ed. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0125282. doi: 10.1371/journal.pone.0125282
18. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
19. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci* 2019;20(8):1820. doi: 10.3390/ijms20081820
20. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A et al. Clinical and Prognostic Significance of $sST2$ in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(17):2193-2203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039
21. Huang WP, Zheng X, He L et al. Role of Soluble ST2 Levels and Beta-Blockers Dosage on Cardiovascular Events of Patients with Unselected ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chinese medical journal* 2018;131(11):1282-1288. doi: 10.4103/0366-6999.232819
22. Chatterjee S, Kundu A, Mukherjee D et al. Risk of contrast-induced acute kidney injury in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing multi-vessel intervention-meta-analysis of randomized trials and risk prediction modeling study using observational data: Acute kidney injury with multi-vessel intervention.

Catheter Cardiovasc Interv 2017;90(2):205-212. doi: 10.1002/ccd.26928

22. Tyminska A, Kaplon-Cieslicka A, Ozieranski K et al. Association of Galectin-3 and Soluble ST2, and Their Changes, with Echocardiographic Parameters and Development of Heart Failure after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Dis Markers* 2019;2019:1-12. doi: 10.1155/2019/9529053

23. Everett CC, Fox KA, Reynolds C et al. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial. *BMJ Open* 2019;9(9):e032165. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032165

24. Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol* 2016;67(3):262-267. doi: 10.1016/j.jcc.2015.05.007

25. 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

26. 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. S. KARGER AG; 2013:99-116. doi: 10.1159/000349969

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

**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: vorobyveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
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, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; 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, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук
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, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; 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, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: +7(812)3386901; e-mail: levykinalena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8024-2904

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед наук
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-клинического центра, заместитель директора. Тел.: +7(921) 4211516; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4801-3746

About the authors:

Eugene A. Vorobyev, nephrologist
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute. Phone: +7(952)206-18-42; e-mail: vorobyveval@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4528-9373

Olga V. Galkina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Head. Phone: +7(812)3386901; e-mail: ovgalkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Irina M. Zubina, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)3386901; e-mail: zubina@list.ru. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Evdokia O. Bogdanova, PhD in Biology
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)3386901; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Elena N. Levykina, PhD in Chemistry
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone: +7(812)3386901; e-mail: levykinalena@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8024-2904

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University, Nephrology Research Institute, Research and clinical research center, vice-director. Phone: +7(921) 4211516; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4801-3746

Поступила в редакцию: 31.07.2020

Принята в печать: 20.10.2020

Article received: 31.07.2020

Accepted for publication: 20.10.2020