

УДК 616.61+616.132.2

## У ПОШУКАХ УНІВЕРСАЛЬНОГО БІОМАРКЕРУ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Гоженко А.І.<sup>1</sup>, Ковалевська Л.А.<sup>2</sup>, Телятников О.В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Український науково – дослідний інститут медицини транспорту,  
м. Одеса,

<sup>2</sup>Одеський Національний медичний університет, м. Одеса,

<sup>3</sup>Військово-медичний клінічний центр Південного Регіону, м. Одеса.

На даний час в клінічній медицині маркерами пошкодження нирок прийнято вважати протеїнурію, креатинін сироватки крові та швидкість клубочкової фільтрації. При хронічній хворобі нирок дані маркери вже визначають вже пізню стадію ураження нирок, коли медикаментозна терапія не завжди ефективна та процес ураження нирок є незворотнім. Тому останніми роками усе більше уваги приділяється пошуку біомаркерів гострого та хронічного ураження нирок, що дозволяє провести раннє виявлення патологічних змін у нирках та визначити їх характер, диференціювати ураження різних відділів нефрону, достовірно встановити стадію патологічного процесу. Серед нових маркерів, які все більш активно вивчаються, найбільше значення мають KIM-1, NGAL, IL-18, Цистатін С. В даній роботі наведені дані останніх крупних досліджень в цій області.

**Ключеві слова:** біомаркери ушкодження нирок, KIM-1, NGAL, IL-18, Цистатін С.

Останнім часом усе більше даних накопичується про клінічні та прогностичні особливості КРС. Ряд досліджень присвячений вивченню КРС при гострій коронарній патології, однак більшість робіт сфокусовано на визначенні ролі зниженої ниркової функції на прогноз хворих з інфарктом міокарда (ІМ). Встановлено, що зниження функції нирок є суттєвим чинником ризику розвитку ІМ та достовірно впливає на перебіг серцево – судинних захворювань. Так в дослідженні MONICA у чоловіків та жінок на хронічну хворобу нирок (ХХН) (швидкість клубочкової фільтрації 15 — 59 мл/хв/1,73 м) ризик ІМ підвищувався у 1,5 та 1,7 разів, відповідно [4].

За даними авторів, у пацієнтів з ІМ госпітальна летальність при збереженій функції нирок, легкому, помірному, важкому та термінальному ступенях хвороби нирок складала 2, 6, 11, 21, 30 %, відповідно [5]. Мета – аналіз п'яти досліджень TIMI показав, що при гострому

коронарному синдромі (ГКС) без елевації сегменту ST зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) асоціювалась зі зростанням 30 – денної та 6 – місячної летальності, а також із частотою рецидивів ішемії міокарду, гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), транзиторна ішемічна атака (ТІА) та, великих, кровотеч [6]. Так само при багатофакторному аналізі ступень ниркової недостатності була тісно пов'язана з летальністю у хворих на ГКС, збільшуючись – при легкому, помірному та важкому ступенях ниркової недостатності у 1,8; 2,7 та 6,2 рази відповідно, у порівнянні із хворими, які мали збережену ниркову функцію [7]. Аналіз Регістрів хворих на гостру стадію інфаркту міокарду (ГІМ) з елевацією сегменту ST згідно досліджень TIMI-10B, TIMI-14 і InTIME-II виявив, що зниження ниркової функції призводить до збільшення серцево – судинної смертності на 52 % [8].

Зниження ниркової функції асоціюється зі зростанням у 3,3 рази ризику ускладнень гострої серцевої недостатності, фібриляції передсердь та фібриляції шлуночків, у той час, при важкому ступеню ниркової недостатності ризик цих ускладнень зростає у 4,8 рази на протязі 1 місяця [9]. У випадках поєднання хронічної серцевої та ниркової недостатності у хворих похилого віку прогноз максимально несприятливий, а також при наявності цукрового діабету (ЦД) [10]. За даними Канадського Регістру GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), який включив 11 774 хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST, не-Q ГІМ та нестабільну стенокардію, величина кліренсу креатиніну у межах 30–60 мл/хв, збільшувала ризик смерті у 2,09 разів, а коли кліренс креатиніну складав менше 30 мл/хв — вірогідність зростала у 4 рази [11]. За даними досліджень Atherosclerosis Risk in Communities Study і Cardiovascular Health Study, серед 13 826 хворих вихідний рівень креатиніну складав  $0,9 \pm 0,2$  мг/дл ( $79,6 \pm 17,7$  мкмоль/л), середня ШКФ –  $89,8 \pm 20,1$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>. У 520 (3,8 %) хворих було виявлено зниження ниркової функції, у 314 (2,3 %) ураження нирок сформувалось на протязі  $9,3 \pm 0,9$  років спостереження. Наявність серцево – судинних ускладнень (ГПМК, ТІА, стенокардія напруги, ІМ) були пов'язані з підвищеним ризиком усіх неблагоприятних наслідків, а також із наростанням креатинінемії, подальшим зниженням ШКФ, з розвитком ниркової недостатності [12].

Зниження ниркової функції також негативно впливає результати з ревазуляризації міокарду. Інтраопераційна смертність при аортокоронарному шунтуванні (АКШ) у хворих зі стійким порушенням ниркової функції зростає більше ніж у 7 разів. Вплив вихідної ШКФ на смертність хворих, які перенесли АКШ, також залишається суттєвим і при тривалому спостереженні [13, 14]. Прогресуюче, порушення зниження ниркової функції типово притаманно для хворих на

ЦД, артеріальну гіпертензію, порушення ліпідного обміну, а також з клінічними проявами хронічної серцевої недостатності, внаслідок порушення скоротливої функції лівого шлуночка зі зменшенням ударного та хвилинного серцевого викиду аж до розвитку гострої ниркової недостатності [15–18,70].

Важливість розуміння механізмів розвитку порушення фільтраційної здатності нирок при ГКС, ГІМ та своєчасний початок адекватного лікування у даній категорії хворих повинно базуватись на концепції КРС. Вперше проблема порушення ниркової функції, яка виникла після ГІМ, була представлена М.С. Efendigil та співавт. (1975) [19], які засвідчили зниження фільтрації <sup>51</sup>Cr–ЕДТА у 10 хворих у найближчий період після неускладненого ГІМ і зберігшегося на протязі 3 тижнів поспіль. Вихідний рівень фільтрації <sup>51</sup>Cr–ЕДТА ( $120 \pm 36$  мл/хв) був достовірно вищий, ніж зафіксований після ГІМ ( $79 \pm 23$  мл/хв). Відомо, що порушення функції нирок при серцево – судинних захворюваннях (ССЗ) в першу чергу пов'язано із порушенням центральної гемодинаміки. Однак, треба зазначити, що при відсутності змін центральної гемодинаміки ранні ознаки серцево – судинної недостатності викликають зміни ниркової функції [70].

Останнім часом з терміном ГНН активно використовується поняття „гостре ураження нирок, (ГУН), яке характеризується більшим динамізмом та передуює розвитку ГНН. ГУН часто зустрічається у госпіталізованих хворих і обумовлює значне збільшення їх смертності. Частота цих ускладнень постійно зростає за останні 15 років [20–23].

В дослідженні SHOCK [25] у 13 % хворих, котрим була виконана рання коронарна ревазуляризація, і у 24 % котрі отримували лише медикаментозне лікування, було виявлене ГУН, виявлене за рівнем підвищення сироваткового креатиніну більше ніж 3 мг/дл. Ретроспективний аналіз 118 хворих з кардіогеним шоком, обумовлений ГКС (86 % цих хво-

рих на ГІМ з елевацією сегмента ST), показав, що на протязі 24 годин від початку кардіогенного шоку у 33 % з них розвилось ГУН, яке, в свою чергу, призвело до суттєвого збільшення смертності [26].

Прогноз ГУН, який виникає у хворих на ГІМ, детально вивчений С.Р. Parikh та співавт. у крупному дослідженні (Cooperative Cardiovascular Project), яке включало 147 007 пацієнтів похилого віку [27]. ГУН визначали за абсолютним збільшенням сироваткового креатиніну, поділене за наступними критеріями : відсутнє (збільшення рівня креатиніну  $d > 0,2$  мг/дл), помірне (креатинінемія на рівні  $0,3-0,4$  мг/дл), важке (креатинінемія  $e > 1,0$  мг/дл). Розвиток ГУН відмічався у 19,4 % пацієнтів, а саме помірного ступеня у 7,1 % та важкого ступеня у 5,2 %. На протязі 10 років спостереження летальність досягла 90 % у хворих з важким ступенем ГУН, 78,9 % — з помірним ступенем ГУН та 68,3 % у хворих без ГУН.

Аналіз дослідження GUSTO-I виявив, що олігурія є одним з найбільш важливих предикторів летальності на протязі перших 30 діб у хворих з кардіогенним шоком [28]. ГНН та ГУН, таким чином, тісно пов'язані із значним збільшенням ризику летальних наслідків у хворих з ГКС та ГІМ, а також пацієнтів після оперативних втручань на коронарних артеріях. У свою чергу, ці клінічні ситуації, що супроводжуються зниженням скоротливої здатності лівого шлуночка, суттєво негативно впливають на фільтраційну функцію нирок [26, 27, 29–31].

#### **Патофізіологічні механізми погіршення функції нирок при інфаркті міокарду**

Продовжується вивчення впливу ішемії на ниркову тканину при різноманітних захворюваннях не лише з боку патофізіологічних механізмів, але і гістологічних та морфологічних змін, котрі виникають при даному стані. Так, гістологічно при світловій мікроскопії ниркові клубочки при ішемічному ГУН виглядають

інтактними. В подальшому у проксимальних канальцях виявляється вогнищевий некроз епітелію, висота щітчастої облямівки звичайно знижена або відсутня, що помилково можуть бути розпізнані, як дистальні [55,57]. При ішемічному ГУН некротизується незначна частина епітелію проксимальних канальців, проміжне число клітин знаходиться у стані апоптозу, а основна маса пошкоджується сублетально, залишається життєздатною і в подальшому заміщує втрачений епітелій. Пошкодженні клітини можуть виглядати нормальними, якщо біопсія нирки виконана не в перші дні після розвитку ГУН [56,58]. Патофізіологічний стан клітин залежить від їх забезпечення АТФ. При зменшенні запасів АТФ менше 15 % від початкового рівня – розвивається некроз. Дослідно було доведено, що при дефіциті АТФ від 25 до 70 % виникає апоптоз, який зберігається посиленням до 4 місяців після ішемічного пошкодження [61]. Встановлено, що при ішемічному пошкодженні більш чутливою за проксимальні канальці є зовнішня смужка внутрішньої медули, яка і в фізіологічних умовах функціонує на межі гіпоксії (отримує до 10 % ниркового кровотоку), зазнає значного ушкодження при порушенні кровообігу нирок. В цій ділянці розташовано висхідне коліно петлі Генле, де в нормі реабсорбується до 20 % натрію, що фільтрується в нирках. Якщо потреба в енергії, необхідній для транспорту іонів, перестає відповідати надходженню кисню, гіпоксія може поглибитись і, як наслідок, розвиваються морфологічні зміни [58,65].

При ГНН відторгненні клітини можуть обтурувати просвіт канальців і скрізь ділянки розриву тубулярної базальної мембрани відбувається втрата ультрафільтрату. Ці порушення за механізмом зворотної тубуло – гломерулярної взаємодії викликають спазм ниркових судин і зниження ШКФ [62-64,69]. Експериментально встановлено, що втрата ультрафільтрату скрізь пошкоджені стінки канальців, відповідальна не більш ніж за 5

% зниження функції нирок при гострому тубулярному некрозі, тоді як зменшення висоти щіткової облямівки проксимальних канальців та площі базолатеральних мембран корелюють з максимумом функціональних розладів при ГНН [66-68]. За результатами досліджень, ушкодження проксимальних канальців спостерігається при численних захворюваннях нирок. Доведено, що висока чутливість проксимальних канальців до пошкоджуючих факторів обумовлена: розташуванням їх переважно у кірковій речовині нирок у ділянках з високим парціальним тиском кисню, високою чутливістю до ішемії, активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), вмістом великої кількості лізосом, лабілізація яких за умов розвитку патології сечовивідної системи може викликати його ушкодження [58,59].

Моделювання різних патологічних станів з ушкодженням нирок виявило, що зміни структурно – функціонального стану нирок і патофізіологічний механізм ушкодження однаковий для різної патології нирок [71]. Навантаження на енергозалежні механізми, які діють у нефроні при ушкодженні нирок, призводять до зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію із загрозою втрати цього електроліту з сечею. Збільшення постачання натрію до *macula densa* дистального відділу нефрону призводить до активації внутришньониркової ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (РААС) із спазмом приносячої артеріоли за механізмом тубуло – гломерулярного зворотного зв'язку. Ці зміни викликають ішемію кіркової речовини нирок із активацією реакції ПОЛ. Як наслідок, збільшується вміст малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Пошкодження проксимального відділу нефрону обумовлює порушення реабсорбції білка з розвитком протеїнурії. Зниження клубочкової фільтрації зумовлює ретенційну азотемію, зростання креатиніну в плазмі крові [57,58].

Причинами ГУН при ГІМ можуть бути зменшення об'єму циркулюючої

крові (ОЦК), зниження перфузії нирок внаслідок порушення скоротливості лівого шлуночка та артеріальної гіпотензії, яка нерідко провокується або загострюється застосуванням гіпотензивних ліків. Окрім цього, ГУН при ГІМ можуть індукувати рентген – контрастні агенти. Гостре погіршення ниркової функції при ГІМ може бути пов'язане з емболією внутриниркових артерій та артеріол кристалами холестерину, внаслідок порушення цілісності фіброзної покритишки атеросклеротичної бляшки під введення ангиографічного катетера, рідше – при застосуванні тромболітиків та антикоагулянтів у неадекватних дозах [32–34].

Достовірно відомо, що нирковий кровоток визначається, в основному, середнім АТ та ступенем скорочення гладком'язових клітин аферентних та еферентних артеріол [35]. Аналізуючи доведене, можливо припустити, що при зменшенні градієнту тиску на 50 % знизиться сумарний нирковий кровоток теж на 50 %. Однак, у реальних умовах цього не відбувається, так як вмикається процес саморегуляції, а головними механізмами при цьому виступають міогенний механізм та клубочково – канальцевий зворотній зв'язок. Даний процес гарантує відносно постійний нирковий кровоток у відповідь на зміни середнього ниркового АТ в діапазоні від 85 до 180-200 мм.рт.ст. Таким чином, опір кровотоку у нирках знижується пропорційно зниженню системного АТ. Гладка мускулатура аферентних артеріол розслаблюється, збільшуючи радіус артеріол, у зв'язку з цим знижується опір кровотоку, що призводить до його збільшення. Зниження перфузійного тиску стимулює збільшення діаметру аферентних артеріол і тим самим знижує градієнт тиску між артеріями та гломерулярними капілярами. Паралельно відбувається збільшення тону еферентних артеріол, що також підтримує нирковий кровотік та перфузію на відносно незмінному рівні.

Відомо, що механізми ауторегуляції ШКФ практично не працюють, якщо се-

редній АТd” 70 мм. рт. ст. (тобто при АТ менше 90/60 мм. рт. ст.). Окрім цього, нирковий кровоток та ШКФ незалежно від АТ можуть суттєво змінюватися під впливом симпатичної нервової системи (СНС) та РААС. У хворих на ГІМ та серцевої недостатністю навіть ранній період гіпоперфузії ниркової тканини невід’ємно супроводжується її дезадаптивною морфологічною перебудовою.

Пацієнти, які не знаходяться в умовах психоемоційного або фізичного стресу та мають нормальний рівень АТ, роль симпатичної нервової інервації у регуляції ниркового кровотоку незначна [35]. Однак, достовірно відомо, що при ГІМ відбувається активація симпатичної нервової системи та викид катехоламінів, що призводить до констрикції ниркових судин та зниженню ниркового кровотоку [36, 37]. Аферентні та еферентні гломерулярні артерії містять, як б-, так і в-адренорецептори. Тим не менш кількість б-адренорецепторів значно більша, у зв’язку з чим адреналін призведе до констрикції, як аферентних так і еферентних артеріол [38]. Внаслідок спазму артеріол ниркового клубочка збільшується нирковий судинний опір зі зниженням ниркового кровотоку. Спазм аферентної клубочкової артерії призводить до зниження гідростатичного тиску у петлях клубочка із-за зниження кровотоку і, в першу чергу, плазмотоку. Онкотичний тиск у петлях клубочка, при цьому, збільшується, а ШКФ знижується.

Підвищення активності симпатичної нервової системи завжди призводить до зниження натрійуреза та екскреції осмотично зв’язаної рідини. Відомо, що артеріальна гіпотензія та зниження серцевого викиду при ГІМ асоційовано з підвищенням тиску у лівому передсерді [39]. Підвищення тиску у лівому передсерді супроводжується збільшенням продукції передсердного натрійуретичного фактора (ПНФ), який, у свою чергу, збільшує екскрецію натрію, нирковий кровоток та ШКФ. Тим не менш при серцевій недостатності та ГІМ ефекти ПНФ поступово

виснажуються, а у клітинах – мішенях поступово формується резистентність [40, 41]. Окрім цього, при ішемії ниркової тканини суттєво збільшується продукція перекісей та вільних радикалів, що посилює вазоконстрикцію та здійснює пригнічуючий вплив на натрійурез [42]. Пригнічує натрійурез також і компоненти РААС (ініціююча її складова – ренін – активується в умовах ниркової ішемії), які посилюють порушення внутриниркової гемодинаміки, процесів фіброгенезу та проліферації мезангіальних клітин. Гіпоперфузійне ушкодження нирок завжди залучає ниркові каналці, у просвіті яких скопичуються ушкодженні клітини канальцевого епітелію та гелеобразна маса, котра складається з полімерізованого білка Тамма–Хорсфолла [43].

Доведено, що існує взаємозв’язок між рівнем протеїнурії та рівнем втрат натрію, які пов’язані з порушенням реабсорбції останнього на канальцевому рівні нефрону. З іншого боку, з реабсорбцією натрію пов’язана не тільки здатність нирок регулювати волемічний, осмотичний гомеостаз, а й транспорт амінокислот та інших органічних сполук, кислотовидільна функція. Враховуючи, що порушення механізму реабсорбції завжди веде до активації тубулогломерулярного зворотнього зв’язку, вторинного судинного спазму, зниження ШКФ, яке є одним з найбільш вагомих показників, які характеризують функцію та ступінь ушкодження нирок при ГНН, є здатність нирок реабсорбувати натрій. Існує математична залежність ступеня порушення клубочкової фільтрації та канальцевих процесів від рівня екскреції натрію. Вона носить зростаючий характер, тобто чим більше ступінь порушення функції нефронів у хворих, тим більш значним є екскреція натрію [55].

Таким чином, ГНН може бути як наслідком порушення центральної гемодинаміки так і ГУН. Водночас розвиток ГУН при патології серцево – судинної системи, особливо, при гострому ураженні серця, суттєво погіршує перебіг

захворювання серця, тобто формується,, хибне коло о у патогенезі.

**Сучасна діагностика гострого ураження нирок при інфаркті міокарду**

Діагностика ураження нирок при ГКС або ГІМ здійснюється із застосуванням класифікації RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease), яка використовується для класифікації ГУН. Класифікація визначає ГУН як гостре та тривале зниження клубочкової фільтрації, швидкості діурезу та/або сполучення обох показників (табл. 1) [44].

Класифікація RIFLE довела свою ефективність при визначенні ризику короткострокових та віддалених ускладнень у пацієнтів з ішемічним ушкодженням нирок. У багаточисленних дослідженнях, присвячених ГУН після кардіохірургічного втручання, рівень порушення функції нирок за класифікацією RIFLE достовірно корелював з відсотком смертності [45, 46]. Класифікація RIFLE також може бути застосована для визначення довгострокового прогнозу у пацієнтів з ГУН, у тому числі, кому була застосована замісна ниркова терапія [47]. Іншою важливою обставиною, яка пов'язана з необхідністю достовірної оцінки ниркової функції, є необхідність врахування нир-

кової недостатності при дозуванні більшості ліків. Безумовно, що збільшення концентрації препарату у плазмі крові є важливим критерієм ГУН, хоча слід зазначити, що воно не завжди виявляється на початкових етапах захворювань ССС, бо наявність функціонального ниркового резерву надає можливість ниркам деякий час компенсувати зменшення ШКФ у пошкоджених нефронах [72].

Найбільш доступним та розповсюдженим методом діагностики ГУН у теперішній час є визначення концентрації креатиніну в сироватці крові. Однак, даний метод, як і визначення ШКФ за формулою Кокрофта–Гоулта, в деяких випадках не забезпечує необхідної точності результатів. Формула MDRD володіє більшою діагностичною цінністю. Тому існує потреба та наукова зацікавленість у пошуку більш точних маркерів, особливо, на ранніх стадіях порушення ниркової функції.

Другим, найбільш відомим та значущим критерієм ушкодження нирок є протеїнурія. Проведення скринінгу на мікроальбумінурію на сучасному етапі стало визнано необхідним у клінічній діагностиці, що дозволяє виявляти пацієнтів групи ризику, а також приймати необхідні міри для уповільнення про-

гресування захворювання та серцево – судинних ускладнень. Зростання співвідношення альбумін/креатинін у 10 разів збільшує ризик смертності від ССЗ на 57 %, і навпаки ризик ускладнень знижується при значному зниженні цих показників.

Перспективними методами діагностики ГУН являється визначення нових біохімічних маркерів, таких як цистатин С, інтерлейкін-18, нейт-

Таблиця 1

**Класифікація ГУН за критеріями RIFLE згідно «The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group» (модифікована у 2010р.).**

	Функціональні критерії	Критерії ушкодження
<b>Ризик</b>	Зростання креатиніну в 1,5 рази або зниження ШКФ > 25 %, або діурез < 0,5 мл/кг/год за 6 годин	NGAL > 100 нг/мл або KIM > 2, або IL-18 > 2
<b>Ушкодження</b>	Зростання креатиніну в 2 рази або зниження ШКФ > 50 %, або діурез < 0,5 мл/кг/год за 12 годин	NGAL > 200 нг/мл або KIM > 2, або IL-18 > 2
<b>Недостатність</b>	Зростання креатиніну в 3 рази або зниження ШКФ > 75 %, або діурез < 0,5 мл/кг/год за 24 годин, або анурія > 12 годин	
<b>Втрата</b>	Стійка ГНН = повна втрата ниркової функції > ніж на 4 тижня	
<b>Кінцева стадія ниркової хвороби</b>	Термінальна ниркова недостатність	

рофільний желатиназ-асоційований ліпокалін (NGAL), KIM — 1.

Цистатин С – білок з низькою молекулярною вагою, який не піддається каналцевої секреції. За даними авторів, цей білок переважає креатинін по достовірності визначення рівня ШКФ, особливо, коли вона змінена незначно [48]. У хворих похилого віку цистатин С також є кращим предиктором розвитку серцевої недостатності у порівнянні з визначенням рівня креатиніну [49]. Визначення сироваткового цистатину С у широкій клінічній практиці обмежено вартістю діагностичного тесту, а також варіабельність цього показника, що потребує калібрування обладнання [50].

Інтерлейкін – 18 (IL-18) у сечі секретується епітелієм проксимальних каналців і підвищується при ГУН у дорослих пацієнтів з респіраторним дістресс-синдромом та дітей після легенево – серцевого шунтування без сепсису, досягає максимальної концентрації через 12 годин і прогнозує тривалість ГУН. IL-18 дуже притаманний ГУН, на його рівень не впливає більшість нефротоксинів, хронічна хвороба нирок, інфекції сечового тракту, нефротичний синдром або преренальна азотемія. Однак, існують певні обмеження застосування IL-18 в якості маркера : на його рівень у сечі впливає ендотоксемія, імунне ураження та токсична дія цисплатину [51].

Одним з сучасних маркерів ГУН є нейтрофільний желатиназ-асоційований ліпокалін. Синтезується NGAL епітеліальними клітинами товстим відділом висхідної петлі Генле і збиральними трубками, де він виконує функцію антимікробного та антиокисного захисту, і стимулюється при запаленні. Ліпокалін являється маркером ГУН і при підвищенні його рівні корелюють, як у плазмі так і у сечі. У сечі ліпокалін визначається, як вільна молекула. Плазмовий ліпокалін вільно фільтрується гломерулами, більша його частина ефективно реабсорбується у проксимальних каналцях. У сечі ліпокалін з'являється лише при ушкодженні

проксимальних каналців за рахунок зростання синтезу ліпокаліну de novo у дистальних відділах нефрону, що і відбувається при ГУН. У пацієнтів з ГУН при дослідженні біоптатів ліпокалін акумулюється у 50 % кортикальній частині петлі Генле. У плазмі ліпокалін може з'являтися і з інших органів, наприклад, з печінки та легень. Окрім цього, ліпокалін є гострофазовим реактантом, котрий вивільняється з нейтрофілів, макрофагів та інших клітин імунної системи. Зниження гломерулярної фільтрації в наслідок ГУН призводить до накопичення ліпокаліну у плазмі крові. Вивчення відносного вкладу різних джерел у рівень плазмового ліпокаліну залишається актуальною проблемою на сучасному етапі.

Зменшення циркулюючого об'єму крові або застосування сечогінних не підвищують рівень сечового ліпокаліну, що відображає специфічність даного маркера для тубулярної недостатності. У зв'язку з цим, на думку різних авторів, за рівнем ліпокаліну можливо проведення диференційної діагностики ГУН, преренальної азотемії та хронічної хвороби нирок. Доведено, що зростання концентрації ліпокаліну визначається раніше, ніж сироваткового креатиніну. При виконанні інтервенційних досліджень ліпокалін є прогностичним маркером нефротоксичності зі значною прогностичною цінністю при виявленні контраст – індукованої нефропатії через 2 години після введення контрасту. Відповідно до цього, ліпокалін може бути використаний у діагностиці ГУН під час первинного обстеження пацієнта, навіть коли зміни рівня сироваткового креатиніну мінімальні [52].

KIM-1 (скорочено від англійської «kidney injury molecule-1» – молекула ушкодження нирок 1, не визначається у тканинах здорової нирки, але синтезується у достатньо великій концентрації епітеліальними клітинами проксимальних каналців після ішемічного або токсичного ушкодження у відповідь на нефротоксини, йод – вмісні рентген-контрастні

речовини та нефротоксичні ліки. Загиблі клітини у постішемичній нирці і вносять свій вклад у обструкцію просвіту канальців, характерну для ГУН. KIM-1 виявляє ушкодження канальців, внаслідок протеїнурії, у пацієнтів з ХХН з протеїнурією та дозволяє оцінити успішність лікування [53]. Маркер дозволяє диференціювати ішемічне ушкодження від преренальної азотемії та ХХН. Доведено, що через 3 та 12 годин після операції на серці KIM-1 прогнозує ГУН, а у комбінації з NGAL прогностична ефективність покращується. KIM-1 – достовірний предиктор кінцевої стадії діалізу або смертності госпіталізованих пацієнтів [54].

Таким чином, на даний час ГНН перевизначена як ГУН, яке включає субклінічне ушкодження та початкову фазу ГНН, котра надає терапевтичне вікно для потенційно ефективних профілактичних та терапевтичних втручань. Актуальним стає питання, щодо необхідності ранньої діагностики ГУН до аналізу сироваткового креатиніну, а також потреба у визначенні, так званої, «Панелі маркерів ГУН» – оптимальної комбінації декількох перспективних ранніх маркерів ГУН. Подальше вивчення діагностичного та прогностичного значення біомаркерів ГУН у співставленні з існуючими в теперішній час є актуальним, насамперед з точки зору оптимізації ведення кардіологічних хворих, попередження розвитку та прогресування ураження нирок, що суттєво впливає на прогресування ССЗ та погіршує їх прогноз.

#### References/Література

1. Culleton B.F., Larson M.G., Evans J.C. et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1785–1790.
2. Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 1999;56:2214–2219.
3. Ronco C., House A.A., Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 957–962.
4. Meisinger C., Doring A., Lowel H.; KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur. Heart J.* 2006; 27(10): 1245–1250.
5. Wright R.S., Reeder G.S., Herzog C.A. et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med.* 2002; 137(7): 563–570.
6. Gibson C.M., Dumaine R.L., Gelfand E.V. et al.; TIMI Study Group. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur. Heart J.* 2004; 25(22): 1998–2005.
7. Masoudi F.A., Plomondon M.E., Magid D.J. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2004; 147(4): 623–629.
8. InTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infracting myocardium early: InTIME II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2000; 21(24): 2005–2013.
9. Tessone A, Gottlieb S., Barbash I.M. et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology.* 2007; 108(3): 193–199.
10. Han J.H., Chandra A, Mulgund J. et al. Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am. J. Med.* 2006; 119(3): 248–254.
11. Santopinto J.J., Fox K.A., Goldberg R.J. et al.; GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart.* 2003; 89(9): 1003–1008.
12. Elsayed E.F., Tighiouart H., Griffith J. et al. Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1130–1136.
13. Mehran R., Nikolsky E., Lansky A.J. et al. Impact of chronic kidney disease on early



- (30-day) and late (1-year) outcomes of patients with acute coronary syndromes treated with alternative antithrombotic treatment strategies: an ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) substudy. *J.A.C.C Cardiovasc Interv.* 2009; 2(8): 748–757.
14. Medalion B., Cohen H., Assali A. et al. The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139(6): 1539–1544.
  15. Lindeman R.D., Tobin J.D., Shock N.W. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861–868.
  16. Manttari M., Tiula E., Alikoski T. et al. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995; 26: 670–675.
  17. Fliser D., Franek E., Joest M. et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997; 51: 1196–1204.
  18. Krop J.S., Coresh J., Chambless L.E. et al. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1777–1783.
  19. Efendigil M.C., Harley A., Deegan T. et al. Changes in glomerular filtration rate following myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 1975; 9(6): 741–744.
  20. Shusterman N., Strom B.L., Murray T.G. et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: clinical epidemiologic study. *Am. J. Med.* 1987; 83(1):65–71.
  21. Liano F., Pascual J.; Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int.* 1996; 50(3): 811–818.
  22. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17(4): 1143–1150.
  23. Chronopoulos A., Cruz D.N., Ronco C. Hospital-acquired acute kidney injury in the elderly. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6(3): 141–149.
  24. Kuitunen A., Vento A., Suojaranta-Ylinen R. et al. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81(2): 542–546.
  25. Hockman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G. et al.; for the SHOCK investigators: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:625–634.
  26. Koreny M., Delle Karth G., Geppert A. et al. Prognosis of patients who develop acute renal failure during the first 24 hours of cardiogenic shock after myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2002; 112: 115–119.
  27. Parikh C.R., Coca S.G. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(9): 987–995.
  28. Hasdai D., Holmes D.R., Califf R.M. et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Predictors of death. *Am. Heart. J.* 1999; 138: 21–31.
  29. Thakar C.V., Worley S., Arrigain S. et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005; 67(3): 1112–1119.
  30. Forman D.E., Butler J., Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(1): 61–67.
  31. Lassnigg A/, Schmidlin D/, Mouhieddine M/, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15(6): 1597–1605.
  32. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер. архив.* 2007; 6: 5–10.
  33. Abuelo G.J. Normotensive ischemic acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 797–805.
  34. Modi K.S., Rao V.K. Atheroembolic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1781–1787.
  35. Moss N.G., Colinders R.E., Gottschalk C.W. Neural control of renal function. In Windhager E.E. (ed.) *Renal physiology* NY, Oxford University Press 1992.

36. Videbaek J., Christensen N.J., Sterndorff B. Serial determination of plasma catecholamines in myocardial infarction. *Circulation*. 1972; 46(5): 846–855.
37. McKenna O.C., Angelakos E.T. Adrenergic innervation of the canine kidney. *Circ. Res.* 1968; 22(3): 345–354.
38. Makita Y. Effects of adrenoceptor agonists and antagonists on smooth muscle cells and neuromuscular transmission in the guinea-pig renal artery and vein. *Br. J. Pharmacol.* 1983; 80(4): 671–679.
39. Cohn J.N., Khatri I.M., Hamosh P. Bedside catheterization of the left ventricle. *Am. J. Cardiol.* 1970; 25(1): 66–69.
40. Pichet R., Cantin M., Thibault G. et al. Hemodynamic and renal responses in physiological levels of ANF in conscious dog. *J. Hypertens.* 1989; 14: 104–110.
41. Gaillard C.A., Mizelle H.L., Mantani J.P. et al. ANF and blood pressure control: role of sodium and aldosterone. *Am J Physiol* 1990; 259: R973–R980.
42. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' *Eur. Heart J.* 2005; 26(1): 11–17.
43. Liu P.P. Cardiorenal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24(Suppl. B): 25B–29B.
44. Bellomo R., Kellum J.A., Mehta R. et al. Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2002; 8(6): 505–508.
45. Goldberg A., Hammerman H., Petcherski S. et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2005; 150: 330–337.
46. Li W.X., Chen H.D., Wnag X.W. et al. Predictive value of RIFLE classification on prognosis of critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2009; 122(9): 1020–1025.
47. Ricci Z., Cruz D., Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008; 73(5): 538–546.
48. Deinum J., Derkx F.H. Cystatin for estimation of glomerular filtration rate? *Lancet* 2000; 356: 1624–1625.
49. Thomas L., Huber A.R. Renal function – estimation of glomerular filtration rate. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; 44(11): 1295–1302.
50. Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 221–226.
51. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70(1): 199–203.
52. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231–1238.
53. Vaidya V.S., Bobadila N.A., Bonventre J.V. Urinary kidney injury molecule – 1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2006. — Vol. 290, № 2. — P. 517-529.
54. Vaidya V.S., Ford G.M., Waikar S.S. et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury // *Kidney Int.* — 2009. — Vol. 76, № 1. — P. 108-114.
55. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т. – 2003.- 376с. / Vozianov A.F., Gozhenko A.I., Fedoruk A.S. Acute renal failure. - Odessa: Odes. state. med. Univ. - 2003.-376 s.
56. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. докт. мед. наук.- Киев.-1987.-35с./ Gozhenko A.I. Power Software major renal functions and processes in normal and damaged kidneys: Author. Dis. Medical Doctor.- Kiev.-1987-35 p.
57. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону// *Одес. мед. журн.*- 2001.-№5.-С. 16-19. / Gozhenko A.I., Rogoviy J.E., Fedoruk A.S. “Hidden” damage proximal nephron // *Odes. med. zhurn.*- 2001.-№5.-С. 16-19.
58. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Універсальність ушкодження проксимального відділу канальця при захворюваннях нирок// *Бук. мед. вісник.*-2005.- Т.4, №1.-С.72-76. / Pishak V.P., Biliookiy V.V., Rogoviy J.E. The versatility of the proximal tubule damage in renal disease /

- / Beech. honey. visnyk.-2005- V.4, №1.- S.72-76.
59. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Роль катепсину D кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії// -Укр. мед. Альманах.-2000.-Т3,№1.-С.135-138. / Pishak V.P., Gozhenko A.I., Rogoviy J.E. The role of cathepsin D in the kidney cortex inhibition of proximal reabsorption of sodium in conditions of massive proteinuria // - Ukr. honey. Almanah.- 2000 -V. 3, №1.-S.135-138.
60. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло – інтерстеційний синдром. – Чернівці:Медакадемія,2002.-221с. / Pishak V.P., Gozhenko A.I., Rogoviy J.E. Tubulo - interstetsiyynu syndrome. - Chernivtsi: Medical Academy, 2002.-221s.
61. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально – структурна характеристика сегментів нефрону// Фізіол. журн.-2003.-Т.49,№6.-С.94-100. / Rogoviy J.E., Boiko O.V., Filippova L.A. Functional - Structural characteristics of the segments of the nephron // Physiol. zhurn.-2003-Т.49, №6.-S.94-100.
62. Jorres A, Frei U. Acute kidney failure// Internist.-2001.-V.42.№3.-P.379-388.
63. Khanna N.,Nguyen H. Reversible acute renal failure in association with bilateral ureteral obstruction and hydronephrosis in pregnancy// Am.J.Obstet.Gynecol.-2001.-V.184,№2.-P.239-240.
64. Kim S.J., Lim Y.T.,Kim B.S. et al. Mechanism of reduced GFR in rabbits with ischemic acute renal failure// Ren. Fail.-2000.-V.22,№2.-P.129-141.
65. Lalau J.D. Metformin retention independent of renal failure in intestinal occlusion// Diabetes Metab. – 2001.-V.21,№1.-P.24-28.
66. Lins R.L., Elseviers M., Dealemans R., De Broe M.E. Problems in the development, validation and adaptation of prognostic models for acute renal failure// Nephrol. Dial. Transplant.- 2001.-V.16, №6.-P.1098-1101.
67. Mashiach E., Sela S.,Weinstein T. et al. Mesna: a novel renoprotective antioxidant in ischaemic acute renal failure// Nephrol. Dial. Transplant.- 2001.-V.16, №3.-P.542-551.
68. Melnikov V.Y., Ecder T.,Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischaemic acute renal failure// J. Clin. Invest.- 2001.-V.107, №9.-P.1145-1152.
69. Rabb H.,Wang Z., Postler G. et al. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure// Am. J. Kidney Dis.-2000.-V.35,№5.-P. 871-877.
70. Билецкий С.В. Кардио-ренальные механизмы адаптации в норме и при ишемической болезни сердца//Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед.наук//-Одесса-1994.-С.43. / S.V. Beletsky Cardiorenal adaptation mechanisms in normal and ischemic heart disease // Abstract of dissertation for the degree of Doctor of Medical Science // - Odessa, 1994. P.43.
71. Гоженко А.И. Патофизиология почек. От эксперимента к клинике. – Одесса. - 2013г. – С.32. / A.I. Gozhenko Pathophysiology of kidneys. From experiments to the clinic. - Odessa -2013g. - P.32.
72. Гоженко А.І., Кравчук А.В., Никитенко О.П. та ін. Функціональний нирковий резерв//Монографія. – Одеса. – 2015р. – С.179. / Gozhenko A.I., Kravchuk AV, Nikitenko OP that in. Funktsionalny nirkovy reserve // Monografiya. - Odes. - 2015r. - P.179.

### Резюме

#### В ПОИСКАХ УНИВЕРСАЛЬНОГО БИОМАРКЕРФ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Гоженко А.И., Ковалевская Л.А.,  
Телятников О.В.

Определение субклинических показателей поражения почек нередко удается определить у представителей общей популяции. Так, при обследовании репрезентативной выборки повышение концентрации креатинина в сыворотке крови было обнаружено у 8,7% мужчин и 8,0% женщин. Существует достаточно большой круг заболеваний, при которых определяются признаки нарушения функции почек. Среди них видное место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС). Согласно данным Фрамингемского исследования, наличие умеренной почечной недостаточности ассоциируется с другими сердечно-

сосудистыми факторами риска. Некоторые из этих факторов могут увеличивать вероятность сердечно-сосудистых осложнений и приводить к раннему стойкому нарушению функции почек. Взаимосвязанное влияние факторов риска и заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек объединены в понятие “кардиоренальный синдром” (КРС). Согласно терминологии, КРС - это патофизиологическое определение, которое заключается в нарушении функции сердца и почек, при которой острая или хроническая дисфункция одного органа приводит к острой или хронической дисфункции другое.

**Ключевые слова:** биомаркеры повреждения почек, KIM-1, NGAL, IL-18 Цистатин С.

*Впервые поступила в редакцию 12.08.2015 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

### Summary

#### IN SEARCH OF UNIVERSAL BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY DAMAGE IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

*Gozhenko A.I., Kovalevskaya L.A.,  
Telyatnikov O.V.*

The biomarkers for the early detection of chronic kidney injury are proteinuria, blood serum creatinine and glomerular filtration rate. In chronic kidney disease these markers reveal injury too late when therapy is less effective and the kidney injury is irreversible. For this reason recently there has been a great surge of interest in identifying biomarkers of acute and chronic kidney injury which help to detect early pathological changes in kidneys, to differentiate the injury of different parts of the nephron, to accurately determine the stage of the process. The most important new markers which are currently studied include KIM-1, NGAL, IL-18, Cistatine C. This review highlights the results of major recent studies in this area.

**Key words:** biomarkers of kidney injury, KIM-1, NGAL, IL-18, Cistatine C.