

УДК 616.61-008.64

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST*

М.В. Мензоров, А.М. Шутов, Е.Р. Макеева,
Ю.В. Саенко, И.Ю. Гришенькин

Ульяновский государственный университет

В работе произведена оценка частоты и тяжести острого повреждения почек (ОПП) согласно Рекомендациям KDIGO у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), которым с целью коронарной реперфузии выполнялась тромболитическая терапия. Обнаружено, что при примерно равной частоте выявления ОПП по креатинину и диурезу диагностика по диурезу обладает большей прогностической значимостью в отношении внутригоспитальной летальности. Наибольшую сложность в диагностике ОПП вызывает разграничение больных с ОПП и хронической болезнью почек (ХБП), в связи с этим необходим дальнейший поиск биохимических маркеров острого повреждения почек, которые бы позволили решить эту задачу. Авторами предложен термин «впервые выявленное повреждение почек» для обозначения больных, у которых нарушение функции почек обнаружено *de novo*.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, Рекомендации KDIGO, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, впервые выявленное повреждение почек.

Введение. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является фактором риска развития острого повреждения почек [19]. Развитие ОПП у больных ОИМ связано с действием множества факторов: изменением системной и почечной гемодинамики, использованием контрастных препаратов, иммунным и воспалительным поражением почек в результате перекрестных влияний между сердцем и почками [8]. Частота ОПП у больных ОИМ варьирует в зависимости от подходов к оценке функции почек и контингента больных и достигает 55 % [2, 5]. ОПП повышает внутригоспитальную летальность, а также смертность в течение года, трех, пяти и десяти лет после ОИМ [2, 13, 15].

К сожалению, вышеперечисленные данные трудно сравнивать, поскольку они основаны на различных критериях диагностики ОПП. С целью стандартизации диагностики и оценки тяжести ОПП экспертами Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group в

2004 г. была предложена система стратификации тяжести ОПП – классификация RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) [7]. В 2007 г. предложены более мягкие критерии диагностики и деление ОПП на 3 стадии, увеличен период диагностики до 48 ч. Эти критерии получили название AKIN (Acute Kidney Injury Network) [6].

В 2012 г. опубликованы Рекомендации KDIGO по диагностике и лечению ОПП (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury). Предложено понятие «острая болезнь почек», в рамках которой рассматривается острое повреждение почек [14]. Поскольку базой для создания Рекомендаций KDIGO послужили хорошо зарекомендовавшие себя критерии RIFLE и AKIN, можно предположить, что на ближайшие годы Рекомендации KDIGO станут основными для диагностики ОПП.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2007) и Европейского общества кардиологов (2012) по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, современная стратегия реперфузии включает

* Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (Соглашение № 14.В37.21.1119 от 14.09.12) на 2009–2013 гг.

использование тромболитической терапии (ТЛТ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Следует подчеркнуть, что ЧКВ предполагает проведение коронарографии, которая до 25 % случаев осложняется контраст-индуцированной нефропатией [20], являющейся одной из трех наиболее значимых причин ОПП [17]. В связи с этим у данной категории больных определение истинной частоты ОПП, обусловленной ОИМ, затруднено.

Цель исследования. Оценка частоты и тяжести острого повреждения почек согласно Рекомендациям KDIGO у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), которым с целью коронарной реперфузии выполнялась тромболитическая терапия. Требовалось уточнить, являются ли изменения диуреза и уровня креатинина сыворотки одинаково чувствительными мето-

дами верификации ОПП и какова их прогностическая ценность в отношении внутригоспитальной летальности. Более того, было необходимо определить сложности, возникающие в процессе диагностики ОПП.

Материалы и методы. Обследовано 247 больных ОИМпST, которым в отделении неотложной кардиологии Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска была выполнена ТЛТ. Мужчин было 196 (79 %), женщин – 51 (21 %), средний возраст больных составил 57 ± 11 лет. Проведение коронарографии в период госпитализации являлось критерием исключения из исследования. Характеристика больных представлена в табл. 1. Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». В исследование включали больных, подписавших информированное согласие.

Таблица 1

Характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Значение
Больные:	247
мужчины	196 (79 %)
женщины	51 (21 %)
Возраст, лет	$57,20 \pm 10,74$
Тромболитик:	
стрептокиназа	162 (66 %)
проурокиназа	15 (6 %)
актилиза	70 (28 %)
Сахарный диабет в анамнезе	28 (11 %)
ИБС в анамнезе	100 (41 %)
Длительность анамнеза ИБС, лет	4 (ИКР: 2–10)
Инфаркт миокарда в анамнезе	36 (15 %)
Артериальная гипертензия в анамнезе	175 (71 %)
Длительность артериальной гипертензии, лет	10 (ИКР: 3–15)
Тяжесть ОШ по Т. Killip:	
I класс	121 (49 %)
II класс	106 (43 %)
III класс	5 (2 %)
IV класс	15 (6 %)
Индекс Grace:	
риск смерти в период госпитализации, %	3 (ИКР: 1–6)
риск смерти в течение 6 месяцев, %	6 (ИКР: 3–13)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	$72,00 \pm 26,75$
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м ²	82 (33 %)

Диагностику ОИМпСТ, наличие показаний и противопоказаний для проведения ТЛТ, оценку ее эффективности осуществляли согласно Рекомендациям ВНОК (2007). Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали по Т. Killip. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO [14] по креатинину сыворотки и диурезу.

Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки пациентов до заболевания, в связи с этим диагностику ОПП по креатинину проводили двумя способами: в первом случае за исходный принимали расчетный креатинин, соответствующий скорости клубочковой фильтрации $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [7], во втором – исходным считали креатинин в первые сутки госпитализации с последующей оценкой его в динамике на 3 сут.

Ни у одного из обследованных нами больных не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому диурез определяли, основываясь на самостоятельном мочеиспускании больных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica. Достоверность различий между параметрами определялась при их нормальном распределении по критерию t Стьюдента для несвязанных переменных и Mann-Whitney U-test, если распределение отличалось от нормального. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовался χ^2 Пирсона. Для прогнозирования вероятности развития события – логистический регрессионный анализ. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среднее время от появления клинической картины заболевания до момента госпитализации составило 2,5 (ИКР: 1,59–4,00) ч, причем в срок до 6 ч госпитализированы 222 (90 %) больных. ТЛТ была эффективна у 181 (73 %) пациента. Только у 20 (8 %) больных тяжесть ОСН соответствовала 3 и 4 классу по Killip.

Суточный диурез составил 0,54 (ИКР: 0,39–0,74) мл/ч/кг. ОПП по диурезу (ОПП_д) наблюдалось у 84 (34 %) пациентов. Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении составила 100,1 (ИКР: 86,3–117,9) мкмоль/л, на 3 сут – 107,8 (ИКР: 96,3–125,1) мкмоль/л, причем наблюдаемое увеличение было достоверным ($p=0,01$). В случае когда в качестве исходного использовался расчетный креатинин, ОПП (ОПП_{крп}) выявлялось у 63 (26 %) больных. Если за исходный принимали креатинин в 1 сут госпитализации с последующей оценкой его в динамике, то ОПП (ОПП_{крд}) диагностировалось несколько реже – всего у 59 (24 %) пациентов. На рис. 1 представлены результаты диагностики ОПП как по диурезу, так и по креатинину.

При оценке ОПП по расчетному креатинину у 57 (23 %) больных выявлена 1 стадия, у 4 (2 %) – 2 стадия и у 2 (1 %) – 3 стадия ОПП. При диагностике ОПП по динамике креатинина у 46 (19 %) пациентов обнаружена 1 стадия, у 11 (4 %) – 2 стадия и у 2 (1 %) – 3 стадия ОПП (рис. 2). Гемодиализ потребовался только 1 больному, имевшему 3 стадию ОПП как по расчетному креатинину, так и по динамике креатинина.

Пациенты с ОПП не отличались от больных без ОПП по возрасту, причем как при диагностике по диурезу ($58,05 \pm 11,25$ и $56,70 \pm 10,49$ года, $p=0,26$), так и по динамике креатинина ($61,06 \pm 10,27$ и $57,39 \pm 11,37$ года, $p=0,12$). В то же время возраст пациентов с ОПП по расчетному креатинину был больше ($61,50 \pm 10,95$ и $55,60 \pm 9,00$ года, $p=0,001$).

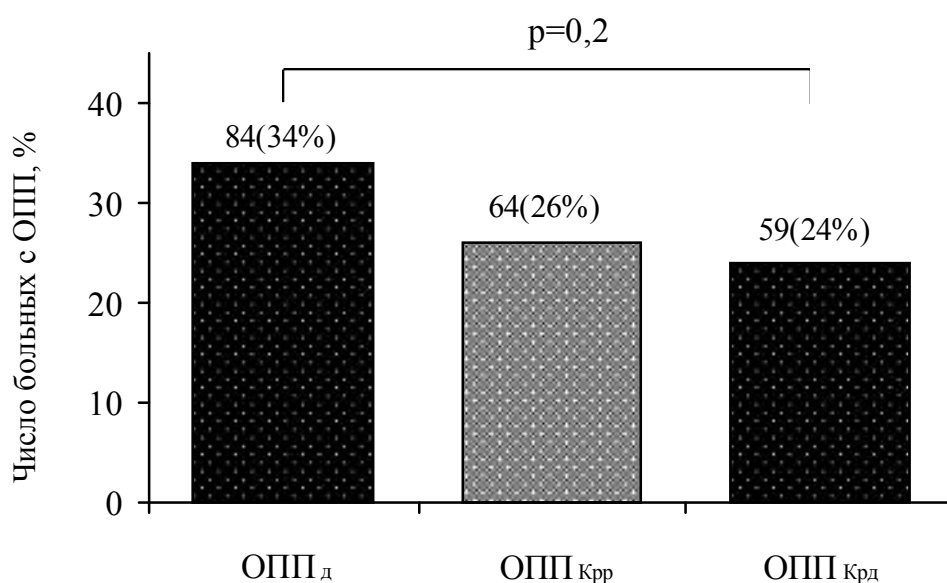


Рис. 1. Частота острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по диурезу и креатинину

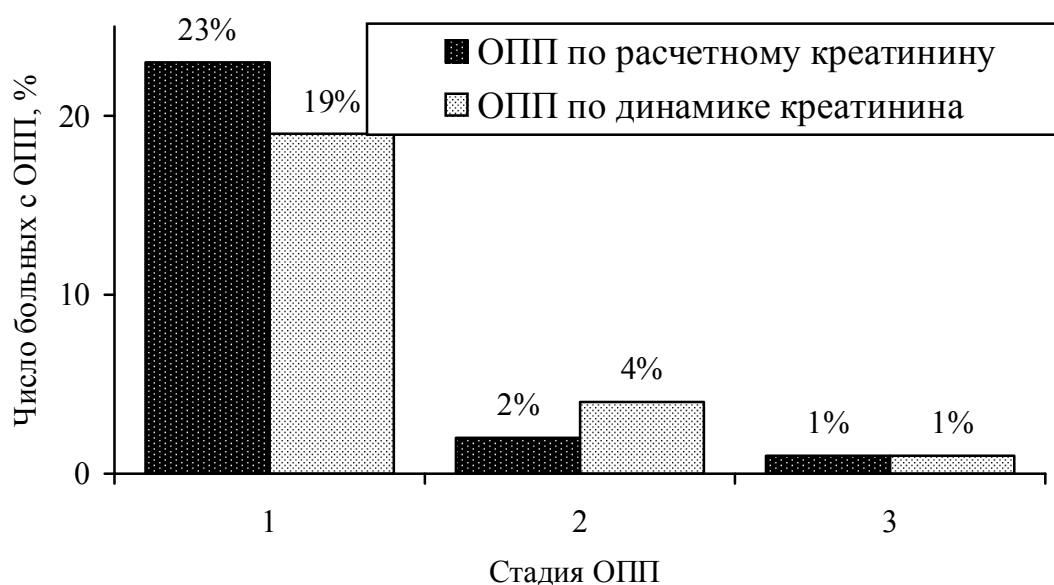


Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по креатинину

В период госпитализации умерло 13 (5 %) больных. Внутригоспитальная летальность больных ОИМпST с ОПП по расчетному креатинину и без ОПП достоверно не различалась ($\chi^2=3,71$, $p=0,054$), как и у больных с ОПП, диагностированным по динамике креатинина, и без ОПП ($\chi^2=0,76$, $p=0,38$). В то же время обнаружено, что среди больных ОИМпST с ОПП по диурезу внутри-

госпитальная летальность была выше, чем у больных без ОПП ($\chi^2=15,9$, $p=0,001$). Логистический регрессионный анализ показал, что внутригоспитальная летальность была независимо от пола, возраста и времени от возникновения клинической картины до момента госпитализации ассоциирована с наличием ОПП по диурезу (относительный риск – 27; 95 % ДИ – 3,38–222,36; $p=0,002$).

Различные критерии, которые использовались ранее для диагностики ОПП, не позволяют сравнивать результаты, полученные при оценке частоты и тяжести нарушения функции почек в практике интенсивной терапии. Так, по данным J. Vanmassenhove и соавт., при изучении 87 различных публикаций за последние десятилетия обнаружено до 27 критериев острого повреждения почек [21]. Это явилось одной из основных причин создания критериев RIFLE, AKIN, а затем и Рекомендаций KDIGO по диагностике и лечению ОПП.

Все вышеперечисленные критерии ОПП подразумевают оценку функции почек как по креатинину сыворотки, так и (или) по диурезу [6, 7, 14], при этом мнения о том, какой из подходов предпочтительней, противоречивы.

Установлено, что тщательное мониторирование почасового диуреза при наличии постоянного катетера в мочевом пузыре обеспечивает более точную диагностику ОПП, чем использование креатинина сыворотки. При этом исследователи подчеркивают, что принятая в клинике оценка суточного диуреза не дает полного представления о почасовом диурезе [10]. В то же время следует учитывать, что катетеризация мочевого пузыря ассоциирована с высокой частотой мочевой инфекции [9]. Кроме того, значительной части больных ОИМпСТ вводятся диуретики [3], которые, увеличивая объем мочи, не улучшают прогноз ОПП [11]. С учетом вышеуказанных недостатков следует осторожно относиться к возможностям ранней диагностики ОПП по диурезу у больных ОИМпСТ, особенно с учетом того, что у большинства из них нет показаний для катетеризации мочевого пузыря. По нашим данным, частота ОПП по диурезу у больных ОИМпСТ составила 34 %, при этом прогностическая значимость нарушения функции почек, диагностированного по диурезу в отношении внутригоспитальной летальности, оказалась выше.

Диагностика ОПП по креатинину основывается на изменении его уровня по сравнению с исходным. Согласно Рекомендациям KDIGO исходным следует считать креатинин сыворотки, взятой у больного в течение 7 дней, предшествующих госпитализации [14]. В по-

давляющем большинстве случаев у экстренно госпитализированных пациентов ОИМпСТ эти данные отсутствуют [2]. В подобной ситуации за исходный может приниматься расчетный креатинин, который определяется исходя из заданной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), равной 75 мл/мин/1,73м² [14]. Частота ОПП по расчетному креатинину у больных ОИМпСТ, по нашим данным, составила 26 %.

Диагностика ОПП на основании расчетного креатинина имеет очевидный недостаток: невозможно отделить больных острым повреждением почек от пациентов, которые не знают об имеющейся у них хронической болезни почек (ХБП). Кроме того, у части больных ОПП может развиваться на фоне ХБП, что еще больше затрудняет постановку диагноза. При этом наличие хронической болезни почек у кардиологических больных – не редкость. Так, например, у пациентов кардиологических отделений нашей клиники она обнаруживается примерно в 1/3 случаев [1].

Диагностика ОПП может также осуществляться на основании динамики креатинина сыворотки крови во время госпитализации. При этом исходным следует считать креатинин сыворотки, взятой при поступлении больного в стационар. В течение многих десятилетий диагностика острой почечной недостаточности проводилась именно таким образом [16]. Серьезным недостатком такого подхода является невозможность ранней диагностики ОПП, поскольку необходимо время для того, чтобы проследить динамику креатинина. Кроме того, пациенты с ОИМпСТ поступают через несколько часов после развития заболевания, и креатинин сыворотки, взятой в момент госпитализации, уже может отличаться от исходного уровня, что вероятно будет вести к недооценке частоты ОПП. По нашим данным, частота ОПП по динамике креатинина у больных ОИМпСТ составила 24 %.

Вышеуказанные недостатки диагностики ОПП по креатинину и диурезу стали основанием для поиска маркеров раннего повреждения почек, по аналогии с использованием биохимических маркеров некроза миокарда при остром коронарном синдроме. В послед-

ние годы широко обсуждается роль таких биомаркеров для верификации ОПП, как: интерлейкин-18, липокалин (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), цистатин С [22]. Следует подчеркнуть, что ранняя диагностика ОПП открывает возможности для своевременного оказания помощи пациентам (оценка и коррекция гидратации, исключение нефротоксичных препаратов и т.д.) [14]. Однако по результату анализа 74 исследований с биохимическими маркерами ОПП установлено, что диагностическое значение их варьиabelно от плохого до превосходного, и в настоящее время невозможно сделать общее заключение об их диагностическом значении [21]. Трудности интерпретации результатов исследования биомаркеров связаны прежде всего с тем, что их уровень может быть повышен у больных с ХБП [18].

Таким образом, необходимо признать, что даже при использовании современных Рекомендаций KDIGO у многих больных ОИМпСТ ранняя диагностика ОПП вызывает затруднения. Основная проблема связана с невозможностью отделить больных ОПП от больных ХБП. Похожая ситуация наблюдается, например, у больных с бессимптомной фибрилляцией предсердий (ФП), когда она является случайной находкой. При этом первоначально неясно, какая это форма аритмии: пароксизмальная, персистирующая, устойчивая персистирующая или постоянная. Эксперты Американского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов в 2001 г. предложили следующий подход: в подобных случаях рекомендуется обозначать ФП как впервые выявленную, которая с течением времени по мере обследования пациента, согласно современным представлениям, может трансформироваться в пароксизмальную, персистирующую, устойчивую персистирующую или постоянную форму [4, 12].

С учетом вышесказанного мы предлагаем при диагностике нарушения функции почек *de novo* обозначать его как впервые выявленное поражение почек, которое по мере обследования пациента может быть верифицировано либо как острое повреждение почек, либо как хроническая болезнь почек.

Заключение. У 1/3 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST отмечается острое повреждение почек по диурезу и у 1/4 пациентов – по креатинину. Ранняя диагностика острого повреждения почек в клинической практике у данной категории пациентов может быть осуществлена только при использовании расчетного креатинина. Диагностика острого повреждения почек по диурезу обладает большей прогностической ценностью в отношении внутригоспитальной летальности, чем диагностика по креатинину. Необходим дальнейший поиск биохимических маркеров острого повреждения почек, которые бы позволили разграничить больных ОПП и ХБП. Авторами предложен термин «впервые выявленное повреждение почек» для обозначения больных, у которых нарушение функции почек обнаружено *de novo* и первоначально не ясно, ХБП это или ОПП.

1. Влияние хронической болезни почек на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью / А. М. Шутов [и др.] // Сердечная недостаточность. 2009. № 4. С. 22–24.

2. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. В. Мензоров [и др.] // Нефрология. 2012. № 1. С. 40–44.

3. Фармакоэкономический анализ реальной стоимости стационарного лечения больного острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / П. В. Долотовская [и др.] // Сердце: журн. для практикующих врачей. 2012. № 3. С. 141–145.

4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // J. of the American College of Cardiology. 2001. Vol. 38. P. 1231–1266.

5. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission / G. Marenzi [et al.] // Crit Care Med. 2010. Vol. 38. P. 438–444.

6. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta [et al.] // Crit Care. 2007. Vol. 11. P. 31.

7. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality

Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo [et al.] // Crit Care. 2004. Vol. 8. P. 204–212.

8. Cardiorenal syndrome / C. Ronco [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P. 1527–1539.

9. *Chenoweth C. E., Saint S.* Urinary tract infections // Infectious Disease Clinics of North America. 2011. Vol. 25. P. 103–115.

10. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients / E. Macedo [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. Vol. 26. P. 509–515.

11. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial / B. Mahesh [et al.] // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2008. Vol. 33. P. 370–376.

12. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm [et al.] // Eur Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2369–2429.

13. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction / A. Goldberg [et al.] // Am Heart J. 2005. Vol. 150. P. 330–337.

14. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // Kidney International Supplements. 2012. Vol. 2. P. 5–138.

15. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction / C. R. Par-

ikh [et al.] // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. P. 987–995.

16. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome / J. P. E. Lasser [et al.] // European Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2791–2798.

17. *Nash K., Hafeez A., Hou S.* Hospital-acquired renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39. P. 930–936.

18. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Complications and Mortality in Patients Undergoing Non-Cardiac Major Surgery / L. Shavit [et al.] // Kidney Blood Press Res. 2011. Vol. 34. P. 116–124.

19. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks / M. Leblanc [et al.] // Curr Opin Crit Care. 2005. Vol. 11. P. 533–536.

20. *Rudnick M. R., Goldfarb S., Tumlin J.* Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 261–262.

21. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature / J. Vanmassenhove [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. Vol. 28. P. 254–273.

22. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury / J. L. Koyner [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. P. 2154–2165.

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**M.V. Menzorov, A.M. Shutov, E.R. Makeeva,
Yu.V. Saenko, I.Yu. Grishenkin**

Ulyanovsk State University

The purpose of this study was to examine the incidence of the acute kidney injury (AKI), defined by the KDIGO Clinical Practice Guideline in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction, undergoing pharmacological reperfusion. According to KDIGO criteria, 64 (26 %) patients had AKI detected by basal serum creatinine, 59 (24 %) by serum creatinine shift from 1 to 3 hospital days and 84 (34 %) by urine output. AKI defined by urine output criteria was associated with inhospital mortality. In patients with AKI detected by basal serum creatinine, is unclear which is the cause of renal dysfunction: AKI or chronic kidney disease. The authors propose the term "first diagnosed kidney injury" to describe patients with impaired renal function observed for the first time.

Keywords: ST-segment elevation acute myocardial infarction, KDIGO Clinical Practice Guideline, acute kidney injury, chronic kidney disease, first diagnosed kidney injury.