

УДК 616.61-002-074+616.12-002.1

УРОВЕНЬ ЛИПОКАЛИНА В МОЧЕ И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

М.А. Шаленкова, Э.Д. Михайлова, П.Ф. Климкин,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Н. Новгород

Шаленкова Мария Алексеевна – e-mail: mshalenkova@yandex.ru

Были обследованы 113 больных острым коронарным синдромом (ОКС) (основная группа) и 11 пациентов со стабильной стенокардией (СтСт) (группа сравнения). В 1–3-ий день госпитализации в моче определяли липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (u-NGAL), в крови – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP) и креатинин (sCr). Установлено, что уровень u-NGAL у больных ОКС был выше, чем в группе СтСт. У 11 пациентов ОКС диагностировали острое повреждение почек (ОПП) по уровню sCr, и величина u-NGAL у них была выше в сравнении с лицами без ОПП. У больных разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) была диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) С1–С3. Показано, что уровень u-NGAL зависит от тяжести ХБП и максимален при С3б. При ОКС выявлена корреляция между u-NGAL и содержанием NT-proBNP.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, NGAL, острое повреждение почек.

The examination of 113 patients having acute coronary syndrome (ACS) (main group) and 11 patients with chronic stable angina (StA) (comparison group) was carried out. During the first three days of hospital stay, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was detected in urine (u-NGAL), N – terminal fragment of natriuretic peptide (NT-proBNP) and creatinine (sCr) – in blood. It was discovered that u-NGAL level for ACS patients was higher than for the StA group. 11 ACS patients were diagnosed acute kidney injury (AKI) by sCr level and for them, u-NGAL value was higher than for non-AKI patients. Patients with various forms of ischemic heart disease were diagnosed chronic kidney disease (CKD) C1–C3. It is shown that u-NGAL level depends on CKD severity and maximizes at C3b. In the presence of ACS, correlation between u-NGAL and NT-proBNP content is discovered.

Key words: acute coronary syndrome, NGAL, acute kidney injury.

Введение

В России за год регистрируется в среднем 520 тыс. случаев ОКС [1]. ОПП является частым осложнением инфаркта миокарда (ИМ), и по данным ряда авторов его частота составляет 10–55% [2, 3].

В настоящее время большое внимание уделяется биомаркерам ОПП, одним из них является NGAL. Однако его значимость не ограничивается диагностикой ОПП. NGAL может выступать в качестве маркера повреждения почек при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4] и прогрессировании ХБП [5].

В ряде работ установлена активная патофизиологическая роль NGAL в развитии острых коронарных событий [6].

При этом имеется недостаток данных о прогностической значимости NGAL у пациентов ИМ, отсутствие информации о его взаимосвязи с NT-proBNP [7].

Цель исследования: определить уровень NGAL в моче, оценить состояние функции почек и значимость NGAL у больных острым коронарным синдромом.

Материал и методы

В основную группу включены 113 больных (81 мужчина и 32 женщины), госпитализированных экстренно в городские инвазивные и неинвазивные стационары с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) у 59 (52,2%) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) у 54 (47,8%) больных. Группа сравнения включала 11 пациентов со СтСт

II–III клинико-функциональных классов. Диагноз ОКС и СтСт устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК [8]. ОПП диагностировали согласно рекомендациям KDIGO (2012). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (2011). Стадию ХБП и ХСН определяли согласно Национальным рекомендациям РФ (2012, 2013) [9, 10]. Обследование и лечение больных ОКС и СтСт проводили в соответствии с действующими рекомендациями [8] и принятыми стандартами.

У всех пациентов в 1–3-ий день госпитализации в крови определяли содержание NT-proBNP (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск), sCr (мкмоль/л) колориметрическим методом (кинетика) и калия (K⁺) (ммоль/л) – ионоселективным методом на анализаторе AU400 фирмы «Beckman Coulter» (США). Повторно определяли уровень sCr при ОКС через 24–72 ч. В моче определяли u-NGAL (нг/мл) также на 1–3-ий день госпитализации иммуноферментным методом (Human Lipocalin-2/NGAL Quantikine ELISA, R&D Systems (США)). Наличие и уровень микроальбумина (МАУ) определяли в суточной моче на 10–14-е сутки стационарного лечения иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе AU400 фирмы «Beckman Coulter» (США) при отсутствии белка в общем анализе мочи.

В исследование не включали лиц старше 75 лет, а также имеющих ХСН IIБ–III стадии; выраженную дыхательную и/или почечную и/или печеночную недостаточность; сахарный диабет с наличием тяжелых осложнений; острое инфекционное заболевание; гипертермию; анемию (гемоглобин <90 г/л); онко- и/или психические заболевания. Кроме этого, из работы исключались больные, не подписавшие информированного согласия на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ SPSS 17.0. Для сравнения количественных данных использовался U-тест Манна-Уитни. Для сравнения зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных данных использовался точный критерий Фишера. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (P₂₅; P₇₅), в %. При приближенно нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонений (±SD). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Характеристика больных разными формами ИБС представлена в таблице 1.

Больные ОКС и СтСт были сопоставимы по возрасту, полу, данным анамнеза и различались по частоте перенесенного ИМ, который был чаще в группе СтСт.

У больных разными формами ИБС проведен анализ величины sCr (мкмоль/л) при поступлении (sCr1) и в динамике (sCr2) через 24–72 ч (рис. 1).

У больных ОКС наблюдалось достоверное повышение Me sCr в динамике. При этом в группе СтСт концентрация sCr была выше, чем при ОКС (p=0,17).

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика больных разными формами ИБС

| Анамнез | ОКС (n=113), абс./% | СтСт (n=11), абс./% | p |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Возраст (годы), M±SD | 59,5±10 | 58±7 | 0,63 |
| Пол | муж, абс. | 81 | 10 |
| | жен, абс. | 32 | 1 |
| Перенесенный ИМ | 26 / 23,0 | 9 / 81,8 | <0,001 |
| Фибрилляция предсердий (ФП)* | 9 / 8,0 | 2 / 18,2 | 0,25 |
| Частая желудочковая экстрасистолия | 2 / 1,8 | 1 / 9,1 | 0,25 |
| ГБ | 91 / 80,5 | 10 / 90,9 | 0,69 |
| ОНМК | 5 / 4,4 | 1 / 9,1 | 0,43 |
| Курение | 62 / 54,9 | 5 / 45,5 | 0,75 |

*Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; * – постоянная форма ФП – у 5, персистирующая – у 4 пациентов.*

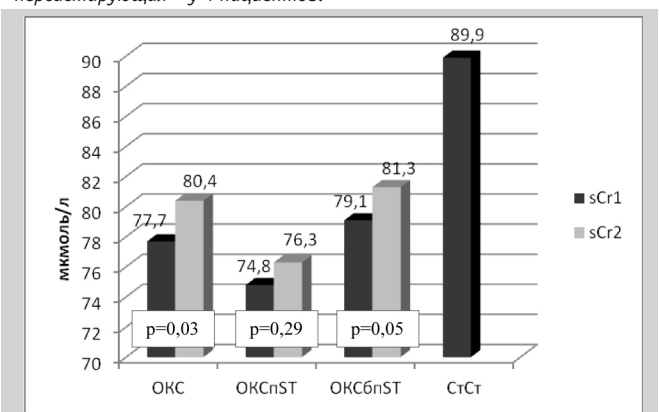


РИС. 1.

Me сывороточного креатинина при поступлении и в динамике через 24–72 ч у больных разными формами ИБС.

ОПП диагностировали с помощью базального (расчетного) sCr, соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м² и оценивали его в сравнении с sCr1. По расчетному sCr ОПП было диагностировано у 7 (6,2%) больных ОКС. При этом у 3 (2,7%) в динамике наблюдалось снижение уровня sCr (более 26,5 мкмоль/л), что подтверждало наличие у них именно ОПП. В динамике по уровню sCr ОПП выявлено еще у 4 (3,5%) пациентов ОКС (у 3 – по нарастанию креатинина (sCr2 > sCr1); у 1 – ретроспективно по уровню снижения sCr2 в сравнении с sCr1). Таким образом, по уровню sCr ОПП было диагностировано у 11 человек в группе ОКС.

В основной группе 43 (38,1%) больным в остром периоде была выполнена селективная коронарография и 30 (26,5%) из них – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 4 (3,5%) – аорто-коронарное шунтирование. У 21 больного ОКС sCr2 был определен после ЧКВ и повышение уровня sCr2 по отношению к sCr1 выявлено у 13 пациентов. При этом у 2 больных не исключалось развитие контраст-индуцированного ОПП.

У больных разными формами ИБС проведен анализ уровня u-NGAL, K⁺, NT-proBNP (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, значения u-NGAL при ОКС были недостоверно выше, чем при СтСт (p=0,196). Установлено, что Me u-NGAL у больных ОКСnST была в 2 раза выше, чем при ОКСbnST (p=0,009) и СтСт (p=0,049).

Проанализированы значения u-NGAL у лиц с ОПП, диагностированным по расчетному (базальному) sCr (n=7) и

sCr1 (n=4) в динамике в качестве исходного. У больных с ОПП, диагностированным по базальному sCr, величина u-NGAL была выше (8,0 [2,3; 64,7]), чем у лиц без ОПП (4,2 [1,8; 9,8]) (p=0,32). Также уровень u-NGAL преобладал у лиц с ОПП (n=4) (41,0 [8,1; 88,3]), диагностированным по динамике sCr по сравнению с пациентами без ОПП (3,9 [1,8; 9,7]) (p=0,18).

ТАБЛИЦА 2.
Уровни u-NGAL, K⁺, NT-proBNP у больных разными формами ИБС, Me (P₂₅; P₇₅)

| Форма ИБС | u-NGAL, нг/мл | K ⁺ (M±SD), ммоль/л | NT-proBNP, пг/мл |
|----------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| ОКС (n=113) | 4,2 (1,8; 9,7) | 4,4±0,46 | 451,4 (125,4; 824,4) a |
| ОКСпСТ (n=59) | 6,8 (1,8; 30,8) ab | 4,4±0,47 | 696,5 (381,2; 1290,8) ab |
| ОКСбпСТ (n=54) | 3,2 (1,8; 5,4) b | 4,4±0,46 | 188,5 (27,6; 495,6) b |
| СтСт (n=11) | 3,4 (0,9; 3,5) a | 4,6±0,32 | 153 (50,6; 159) a |

Примечание: a – значимые различия при сравнении со СтСт; b – значимые различия между ОКСпСТ и ОКСбпСТ, p<0,05.

В нашем исследовании ни у одного из пациентов ОКС не было величины u-NGAL выше пограничного уровня (150 нг/мл), рекомендованного M. Naase и соавт. (2009) для диагностики и прогнозирования развития ОПП, по итогам 19 исследований, проведенных в 8 странах с целью рутинного измерения NGAL [11]. В то же время, согласно инструкции производителя, референсное значение уровня u-NGAL, позволяющее диагностировать ОПП, составляет ≥72 нг/мл. Такие значения u-NGAL были у 9 пациентов ОКСпСТ. Лишь у 2 из них ОПП было диагностировано по уровню креатинина (у 1 – по расчетному sCr, у другого – по динамике sCr). По-видимому, остальные 7 (6,2%) пациентов имели субклиническое ОПП (при отсутствии диагностического повышения sCr). В исследовании M. Naase и соавт. (2011) у таких больных был повышенный риск неблагоприятных исходов (потребность в заместительной почечной терапии, госпитальная летальность) [12].

При уровне u-NGAL более 72 нг/мл чувствительность и специфичность метода для прогнозирования развития ОПП (по динамике sCr) составили 25% и 93%, что соответствовало ранее полученным значениям в работе M.B. Мензорова и соавт. (2013) [13].

Выявлена недостоверная обратная связь между содержанием u-NGAL и величинами sCr1 и sCr2 в основной группе и группе СтСт.

У больных разными формами ИБС проанализирован уровень K⁺ в крови (табл. 2). Следует отметить, что средние значения K⁺ в группе СтСт были незначительно выше, чем у пациентов ОКС (p=0,21). Повышение уровня K⁺ (более 5,4 ммоль/л) было выявлено у 3 больных ОКС. При этом ОПП было диагностировано как по динамике sCr, так и по величине u-NGAL лишь у 1 пациента (с максимальной величиной K⁺ - 6,0 ммоль/л). Установлена прямая корреляция между концентрацией K⁺ и величинами sCr1 (R=0,224; p=0,017) и sCr2 (R=0,327; p=0,001) в основной группе. Также выявлено наличие прямой связи между содержанием K⁺ и уровнем u-NGAL у больных ОКС (R=0,085; p=0,376).

При оценке величины NT-proBNP (таблица 2) установлено, что Me NT-proBNP у пациентов ОКС была в 3 раза выше, чем при СтСт (p=0,02). Me NT-proBNP была достоверно выше у больных ОКСпСТ, чем при ОКСбпСТ (p<0,001). Выявлена прямая корреляция между содержанием u-NGAL и величиной NT-proBNP у больных ОКС (R=0,244; p=0,01) и обратная – при СтСт (R=-0,717; p=0,03).

У больных разными формами ИБС проанализирована частота и тяжесть ХБП (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.
Частота различных стадий ХБП (СКД-EPI) у больных разными формами ИБС

| Форма ИБС | Стадия ХБП | | | |
|-------------|------------------------|------------------------|----------------------|----------------------|
| | С1, абс./% | С2, абс./% | С3а, абс./% | С3б, абс./% |
| ОКС (n=113) | 47 / 41,6 ^a | 57 / 50,4 ^a | 7 / 6,2 ^a | 2 / 1,8 ^a |
| СтСт (n=11) | 3 / 27,3 ^b | 8 / 72,7 ^b | - | - |

Примечание: a – p<0,001 в группе ОКС между С1 и С3а, С1 и С3б, С2 и С3а, С2 и С3б; b – p=0,048 в группе СтСт между С1 и С2.

У больных разными формами ИБС была диагностирована ХБП С1–С3, причем и при ОКС, и при СтСт чаще диагностировали С2.

В соответствии с Национальными рекомендациями [9] проведена индексация уровня альбуминурии (мг) / протеинурии (г) по результатам общего анализа мочи и анализа на МАУ. Оказалось, что как больные ОКС (74%), так и СтСт (91%) с различными стадиями ХБП чаще имели оптимальный (A0) уровень альбуминурии.

Проанализированы уровни NT-proBNP и u-NGAL у больных ИБС с различными стадиями ХБП (таблица 4).

ТАБЛИЦА 4.
Уровни NT-proBNP и u-NGAL у больных разными формами ИБС в зависимости от стадии ХБП (СКД-EPI), Me (P₂₅; P₇₅)

| Стадия ХБП | NT-proBNP, пг/мл | | u-NGAL, нг/мл | |
|------------|--------------------------------|----------------------------|------------------|----------------|
| | ОКС (n=113) | СтСт (n=11) | ОКС (n=113) | СтСт (n=11) |
| С1 | 522 (171; 781) ^b | 198 (30; 680) | 2,7 (1,6; 7,2) | 2,6 (0,4; 3,5) |
| С2 | 420 (72; 1083) ^{ab} | 141 (58; 177) ^a | 5,2 (2,3; 10,5) | 3,5 (1,6; 5,5) |
| С3а | 431 (224; 1138) | - | 2,5 (1,7; 96,5) | - |
| С3б | 2702 (2619; 2785) ^b | - | 50,5 (3,2; 97,8) | - |

Примечание: a – различия между ОКС и СтСт (p=0,01); b – различия в группе ОКС между С1 и С3б (p=0,02), С2 и С3б (p=0,03).

Me NT-proBNP у пациентов ОКС была достоверно больше при ХБП С3б, чем при С1–С2.

При анализе величины u-NGAL при ОКС в зависимости от стадии ХБП выявлено, что Me u-NGAL у больных ОКС при С3б была больше, чем при С1–С3а, однако статистически значимых различий не выявлено. Установлено, что Me u-NGAL при С1 у больных ОКС и СтСт была сопоставима (p=0,34) и преобладала при С2 у пациентов ОКС по сравнению со СтСт (p=0,85).

Проведен анализ структуры стадий ХСН у больных ИБС. Как в группе ОКС (72,6%, p<0,001), так и при СтСт (81,8%, p=0,004) чаще диагностировали ХСН IIA стадии.

В настоящее время наиболее доступными и признанными маркерами ХСН являются натрийуретические пептиды. У больных ОКС Me NT-proBNP при ХСН IIA стадии (488,8 [213,4; 1283,1]) была выше, чем при СтСт (128,3 [29,6; 165,0]) (p=0,02). Me NT-proBNP у пациентов ОКС имела

линейную зависимость со стадией ХСН: при ХСН IIA стадии была выше, чем при I (274,3 [81,4; 606,3]) ($p=0,01$).

Проанализирован уровень u-NGAL у больных разными формами ИБС в зависимости от стадии ХСН (рис. 2).

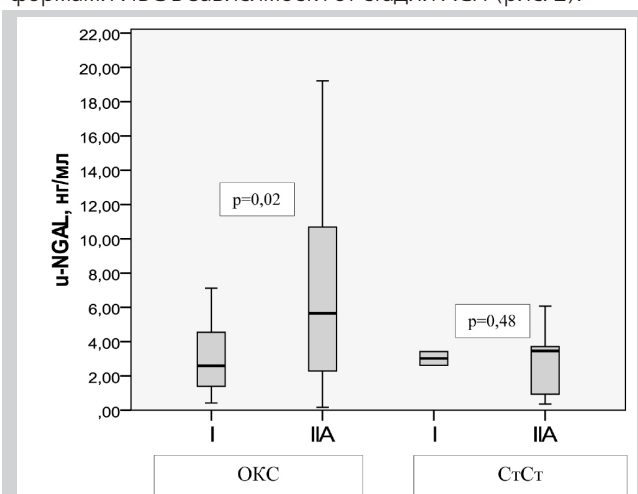


РИС. 2.
Ме u-NGAL у больных разными формами ИБС в зависимости от стадии ХСН.

Ме u-NGAL в обеих группах линейно увеличивалась с возрастанием стадии ХСН, что было подтверждено наличием прямой связи между величиной u-NGAL и стадией ХСН ($R=0,223$; $p=0,018$).

Выводы

1. У больных острым коронарным синдромом отмечено повышение уровня NGAL в моче по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией.
2. У пациентов с острым коронарным синдромом при остром повреждении почек содержание мочевого NGAL было выше, чем у лиц без него.
3. Уровень NGAL в моче при остром коронарном синдроме изменялся в зависимости от тяжести хронической болезни почек с максимальной величиной при СЗБ.
4. При остром коронарном синдроме установлено наличие прямой связи между величиной NGAL в моче и уровнем NT-проBNP в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. *Новости кардиологии*. 2013; (4): 10-12.
Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Sotsial'no-ekonomicheskij ushcherb ot ostrogo koronarogo sindroma v Rossii. Novosti kardiologii. 2013; (4): 10-12.

2. Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Михайлова Е.В. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Нефрология*. 2012; (1): 40-44.

Menzorov M.V., Shutov A.M., Serov V.A., Mikhaylova E.V. Ostroe povrezhdenie pochek u bol'nykh infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. Nefrologiya. 2012; (1): 40-44.

3. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Lauri G., Marana I. et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med*. 2010; 38 (2): 438-44.

4. Cruz D.N., Basile G., Parisi P., Coppolino G., Nicocia G., Buemi M. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure. *Rejuvenation Res*. 2009; 12 (1): 7-14.

5. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., Campo S., Arena A., Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; (31): 255-258.

6. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A., Ronco C., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50 (9): 1533-45.

7. Helanova K., Parenica J., Dlouhy V., Pavkova Goldbergova M., Cermakova Z., Gottwaldova J. et al. The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases. *Vnitr Lek*. 2012; 58 (4): 286-90.

8. Национальные клинические рекомендации. Сборник/ Под. ред. Р.Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: Изд-во «Силитсея-Полиграф», 2010. с. 592.

Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Sbornik/ Pod. red. R.G. Oganova. – 3-e izdanie. – M.: Izd-vo «Silitseya-Poligraf», 2010. s. 592.

9. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 91-108.

Khronicheskaya bolezni' pochek: osnovnye printsipy skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. Natsional'nye rekomendatsii. Nefrologiya. 2012; 16 (1): 91-108.

10. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (7(81)): 379-472.

Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr). Serdechnaya nedostatochnost'. 2013; 14 (7(81)): 379-472.

11. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis *Am J Kidney Dis*. 2009; 54 (6): 1012-24.

12. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A., Bellomo R., Cruz D.N., Wagener G. et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (17): 1752-61.

13. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В., Парфенов Е.А. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом. *Фундаментальные исследования*. 2013; (9): 698-702.

Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Mikhaylova E.V., Parfenov E.A. Rol' lipokalina, assotsirovannogo s zhelatinazoy neytrofilov v rannem prognozirovanii ostrogo povrezhdeniya pochek u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom. Fundamental'nye issledovaniya. 2013; (9): 698-702.