

УДК 616.12-005.4:616.633-07

П.Ф. КЛИМКИН, М.А. ШАЛЕНКОВА, З.Д. МИХАЙЛОВА

Городская клиническая больница № 38, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22

Уровни липокалина в моче у больных острыми формами ишемической болезни сердца

Климкин Павел Федорович — врач, тел. +7-920-058-19-86, e-mail: climckin2009@yandex.ru**Шаленкова Мария Алексеевна** — доктор медицинских наук, консультант, тел. +7-920-050-63-53, e-mail: mshalenkova@yandex.ru**Михайлова Зинаида Дмитриевна** — кандидат медицинских наук, консультант, тел. +7-910-392-08-15, e-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

В основную группу включены 113 больных: у 83 диагностирован инфаркт миокарда (ИМ), у 30 — нестабильная стенокардия (НС). Группу сравнения составили 11 пациентов со стабильной стенокардией (СтСт). У всех больных проанализирован уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче (u-NGAL), креатинина (sCr), калия (K⁺) и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Получены более высокие значения u-NGAL у пациентов острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению со СтСт. Содержание u-NGAL было выше у больных с острым повреждением почек (ОПП), чем у лиц без ОПП. Выявлено повышение u-NGAL у пациентов острыми формами ИБС при более тяжелых стадиях хронической болезни почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое повреждение почек, креатинин, липокалин 2.

P.F. KLIMKIN, M.A. SHALENKOVA, Z.D. MIKHAILOVA

Municipal Clinic № 38, 22 Chernyshevskiy St., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000

Lipocalin levels in the urine of patients with acute forms of ischemic heart disease

Klimkin P.F. — practitioner, tel. +7-920-058-19-86, e-mail: climckin2009@yandex.ru**Shalenkova M.A.** — D. Med. Sc., consultant, tel. +7-920-050-63-53, e-mail: mshalenkova@yandex.ru**Mikhailova Z.D.** — Cand. Med. Sc., consultant, tel. +7-910-392-08-15, e-mail: zinaida.mihailowa@yandex.ru

The main group included 113 patients: 83 with myocardial infarction (MI), the rest 30 with unstable angina (UA). The comparison group comprised 11 patients with chronic stable angina (CSA). They all had blood tests for neutrophil gelatinase-associated lipocalin level in urine (u-NGAL); creatinine (sCr), potassium (K⁺) and N-terminal fragment of natriuretic peptide (NT-proBNP). Patients with acute forms of ischemic heart disease (IHD) showed higher values of u-NGAL compared to CSA patients. U-NGAL content was higher in acute kidney injury (AKI) patients, in comparison with non-AKI patients. U-NGAL increase is diagnosed in patients having acute forms of IHD, more severe stages of chronic kidney disease (CKD) and chronic heart failure (CHF).

Key words: myocardial infarction, unstable angina, acute kidney injury, creatinine, lipocalin 2.

Кардиоренальные взаимодействия давно привлекают внимание ученых и клиницистов. Чтобы обозначить взаимное влияние сердечно-сосудистой системы и почек на согласительной конференции по кардиоренальному синдрому (КРС) в Венеции С. Ронсо и соавт. (2008) дано определение понятия КРС и представлена классификация, в которой выделены пять типов КРС [1]. Ранняя диагностика ОПП при остром КРС (1-й и 3-й типы) остается сложной задачей, поскольку sCr повышается только через 2-3 дня после повреждения. Для диагностики ОПП можно использовать другие маркеры: NGAL, цистатин С, молекула повреждения почек — 1 (KIM-1), белок, связывающий печеночные жирные кислоты L типа (L-FABP), интерлейкин — 18, N-ацетил — В(D) —

глюкозаминидаза (NAG), глутатион-S-трансферазы, α-1-микроглобулин, β-2-микроглобулин, CD 11b нейтрофилов, пропредсердный натрийуретический пептид (ProANP), кластерин, ретинол связывающий белок и др. [1]. В ряде работ установлена роль NGAL при ИБС [2], однако данных о значимости u-NGAL у больных острыми формами ИБС недостаточно [3].

Цель — определить уровень NGAL в моче и значимость величины NGAL у больных ИМ и НС.

Материалы и методы

Обследованы 113 больных (81 мужчина и 32 женщины). У 83 (73,5%) больных (средний возраст — 59,6±10 года) диагностирован ИМ, у 30 (26,5%)

(средний возраст — 59,3±9 года) — НС (основная группа). В группу сравнения включили 11 пациентов со СтСт II-III клинико-функциональных классов.

Диагноз ИМ, НС и СтСт устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК [4]. 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) [5, 6]. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с действующими рекомендациями [4] и принятыми стандартами.

У всех пациентов в 1-3-й день госпитализации в крови определяли содержание sCr (мкмоль/л) колориметрическим методом (кинетика), K⁺ (ммоль/л) ионоселективным методом на анализаторе «AU400» фирмы «Beckman Coulter» (США) и NT-proBNP (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Повторно определяли уровень sCr при ИМ и НС через 24-72 ч. Мочу забирали также в 1-3-й день госпитализации и определяли NGAL (нг/мл) иммуноферментным методом (Human Lipocalin-2/NGAL Quantikine ELISA, R&D Systems, США). Наличие и уровень микроальбуминурии (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; анемию; 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 отклонения (±SD). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Характеристика больных острыми формами ИБС представлена в табл. 1.

Больные ИМ и НС были сопоставимы по возрасту, полу, данным анамнеза и различались по частоте перенесенного ранее ИМ, который был чаще у больных НС. В то же время при НС лица чаще имели избыточный вес, а при ИМ — ожирение I-II степени. Абдоминальное ожирение имели 59 (71%) пациентов ИМ, 19 (63%) — при НС, 6 (55%) — при СтСт (p>0,05).

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

Рисунок 1.
Ме сывороточного креатинина при поступлении и в динамике через 24-72 ч. у больных разными формами ИБС

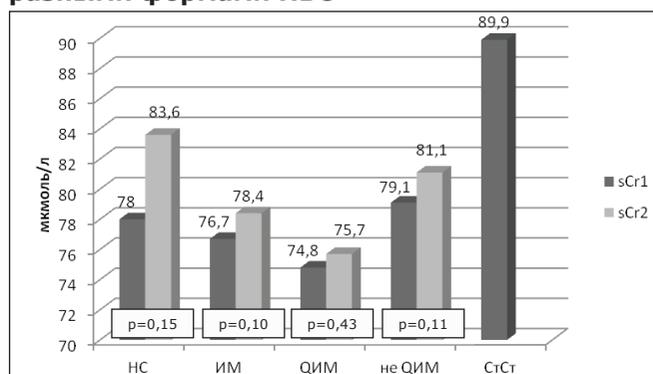


Таблица 1.
Характеристика больных острыми формами ИБС

Анамнез	НС (n=30), абс. / %	ИМ (n=83), абс. / %	p
Возраст (годы), M±SD	59,3±9	59,6±10	0,82
Пол: муж, абс. / %	22 / 73,3	59 / 71,1	1,0
Перенесенный ИМ	13 / 43,3	13 / 15,7	0,004
Фибрилляция предсердий	2 / 6,7	7 / 8,4	1,0
Частая желудочковая экстрасистолия	-	2 / 2,4	-
ГБ	23 / 76,7	68 / 81,9	0,59
ОНМК	2 / 6,7	3 / 3,6	0,61
Курение	13 / 43,3	49 / 59,0	0,20
Избыточный вес	19 / 63,3	30 / 36,1	0,02
Ожирение I и II степени	5 / 16,7	37 / 44,6	0,009

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Таблица 2.
Уровни u-NGAL, K⁺, NT-проBNP у больных разными формами ИБС, Ме (P₂₅; P₇₅)

Форма ИБС	u-NGAL, нг/мл	K ⁺ (M±SD), ммоль/л	NT-проBNP, пг/мл
НС (n=30)	3,55 (1,83; 6,06)	4,49±0,43	52,86 (19,75; 310,91) ^b
ИМ (n=83)	4,87 (1,76; 15,74)	4,37±0,47	634,10 (335,10; 1306,25) ^{ab}
QИМ (n=51)	5,71 (1,64; 35,89)	4,38±0,50	759,48 (402,57; 1462,10) ^{abc}
не QИМ (n=32)	4,15 (1,82; 8,50)	4,37±0,43	454,65 (207,92; 737,87) ^{abc}
СтСт (n=11)	3,44 (0,93; 3,50)	4,55±0,32	153,0 (50,61; 159,0) ^a

Примечание: а — значимые различия при сравнении с СтСт; b — значимые различия при сравнении с НС; с — значимые различия между Q и не QИМ; p<0,05

Таблица 3.
Структура ХБП (СКД-ЕПІ) у больных разными формами ИБС

Форма ИБС	Стадия ХБП			
	С1, абс. / %	С2, абс. / %	С3а, абс. / %	С3б, абс. / %
НС (n=30)	10 / 33,4 ^a	18 / 60,0 ^a	1 / 3,3 ^a	1 / 3,3 ^a
ИМ (n=83)	37 / 44,6 ^b	39 / 47,0 ^b	6 / 7,2 ^b	1 / 1,2 ^b
СтСт (n=11)	3 / 27,3 ^c	8 / 72,7 ^c	-	-

Примечание: а — различия в группе НС между С1 и С3а, С1 и С3б (p=0,006), С2 и С3а, С2 и С3б (p<0,001); b — различия в группе ИМ между С1 и С3а, С1 и С3б, С2 и С3а, С2 и С3б (p<0,001); с — различия в группе СтСт между С1 и С2 (p=0,048)

Таблица 4.
Уровни NT-проBNP и u-NGAL у больных разными формами ИБС в зависимости от стадии ХБП (СКД-ЕПІ), Ме (P₂₅; P₇₅)

Стадии ХБП	NT-проBNP, пг/мл			u-NGAL, нг/мл		
	НС (n=30)	ИМ (n=83)	СтСт (n=11)	НС (n=30)	ИМ (n=83)	СтСт (n=11)
С1	53 [28; 396] ^a	653 [324; 916] ^a	198 [30; 680]	2,6 [1,6; 5,3]	3,3 [1,5; 9,0]	2,6 [0,4; 3,5]
С2	30 [20; 216] ^a	595 [381; 1462] ^{ab}	141 [58; 177] ^b	4,0 [2,4; 6,1]	6,3 [2,2; 16,2]	3,5 [1,6; 5,5]
С3а	435	426 [190; 1417]	-	12,8	2,1 [1,4; 97,6]	-
С3б	2785	2619	-	3,2	97,8	-

Примечание: а — различия между НС и ИМ (p<0,001); b — значимые различия между ИМ и СтСт (p=0,003)

У больных ИМ и НС наблюдалось недостоверное повышение Ме sCr в динамике. В группе СтСт концентрация sCr была исходно выше, чем при ИМ (p=0,11) и НС (p=0,59).

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 5 (6,0%) больных ИМ и у 2 (6,7%) — НС. Следует отметить, что у 3 (3,6%) пациентов ИМ 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 (4,8%) пациентов ИМ (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 9 человек в группе ИМ и у 2 — НС (у всех больных 1-я стадия ОПП).

Диагностика ОПП по почасовому диурезу не осуществлялась, так как не было показаний для катетеризации мочевого пузыря.



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

Как видно из табл. 2, значения u-NGAL как при QИМ ($p=0,165$), так и при не QИМ ($p=0,183$) и НС ($p=0,48$) были недостоверно выше, чем при СтСт.

Величина u-NGAL у больных ИМ ($n=5$) (28,1 [1,97; 86,77]) и НС ($n=2$) (8,0 [3,19; 12,81]) с ОПП, диагностированным по базальному sCr была недостоверно выше, чем у лиц с ИМ (4,87 [1,70; 13,04]) и НС (3,55 [1,81; 5,72]) без ОПП. Также уровень u-NGAL незначимо ($p>0,05$) преобладал у лиц с ОПП ($n=4$) (41,0 [8,1; 88,3]), диагностированным по динамике sCr по сравнению с пациентами без ОПП (4,26 [1,76; 10,58]).

Согласно инструкции производителя, референсное значение уровня u-NGAL, позволяющее диагностировать ОПП, составляет ≥ 72 нг/мл. Значения u-NGAL выше указанного уровня имели только 9 пациентов ИМ. Лишь у 2 из них ОПП было диагностировано по уровню sCr (у 1 — по расчетному, у другого — по динамике). По-видимому, остальные 7 (6,2%) пациентов имели субклиническое ОПП (при отсутствии диагностического повышения sCr). Следует отметить, что значимой связи между содержанием u-NGAL и величинами sCr1 и sCr2 при ИМ и НС в исследуемой выборке не выявлено.

У больных разными формами ИБС проанализирован уровень K^+ в крови (табл. 2). Повышение уровня K^+ (более 5,4 ммоль/л) было выявлено у 2 больных ИМ и у 1 — НС. При этом ОПП было диагностировано как по динамике sCr, так и по величине u-NGAL лишь у 1 пациента ИМ (с максимальной величиной K^+ — 6,0 ммоль/л). При ИМ установлена прямая корреляция между концентрацией K^+ и величинами sCr1 ($R=0,242$; $p=0,028$) и sCr2 ($R=0,342$; $p=0,003$).

При оценке величины NT-proBNP (табл. 2) установлено, что Me NT-proBNP у пациентов ИМ была выше, чем при НС ($p<0,001$) и СтСт ($p<0,001$). Me NT-proBNP была достоверно выше у больных QИМ, чем при не QИМ ($p=0,021$). У пациентов ИМ выявлена прямая корреляция между содержанием u-NGAL и величиной NT-proBNP ($R=0,261$; $p=0,02$).

У больных разными формами ИБС проанализирована структура ХБП (табл. 3).

У больных ИМ и НС диагностирована ХБП С1 — 3, причем чаще диагностировали С2 независимо от формы ИБС.

В соответствии с Национальными рекомендациями [5] проведена индексация уровня альбуминурии (мг) / протеинурии (г) по результатам общего анализа мочи и анализа на МАУ. Оказалось, что как больные ИМ (74,7%), НС (73,3%), так и СтСт

(90,9%) с различными стадиями ХБП чаще имели оптимальный (A0) уровень альбуминурии.

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

Me NT-proBNP у пациентов ИМ при ХБП С1 — 2 была достоверно больше, чем у пациентов НС и СтСт (только при С2). У больных разными формами ИБС величина NT-proBNP имела обратную зависимость, а u-NGAL — прямую при увеличении тяжести ХБП. Анализ значений NT-proBNP и u-NGAL при С3 не проводился ввиду малой численности выборки.

Проведен анализ структуры ХСН у больных разными формами ИБС. Как в группе ИМ (77,1%; $p<0,001$), НС (60,0%; $p=0,13$), так и СтСт (81,8%; $p=0,004$) чаще диагностировали ХСН IIA стадии, чем I.

На сегодняшний день наиболее доступными и признанными маркерами ХСН являются натрийуретические пептиды. У больных ИМ Me NT-proBNP при ХСН I (501,0 [258,5; 709,0]) и IIA стадии (689,7 [408,4; 1432,0]) была выше, чем при НС (33,3 [16,9; 157,3]) и (62,5 [19,8; 365,9]) соответственно ($p<0,001$). Me NT-proBNP у пациентов ИМ ($p=0,08$) и НС ($p=0,37$) имела линейную зависимость со стадией ХСН: при IIA стадии была выше, чем при I.

Проанализирован уровень u-NGAL у больных острыми формами ИБС в зависимости от стадии ХСН. У пациентов ИМ Me u-NGAL при ХСН IIA стадии (5,8 [2,1; 19,2]) была недостоверно выше, чем при НС (4,1 [2,3; 7,2]) ($p=0,27$). Однако при ХСН I стадии значения u-NGAL были несколько выше у больных НС (3,1 [1,2; 4,5] против 2,4 [1,4; 7,1]) ($p=0,97$). Me u-NGAL в обеих группах линейно увеличивалась с увеличением стадии ХСН.

Выводы

1. У больных острыми формами ишемической болезни сердца выявлено повышение уровня NGAL в моче по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией.

2. У пациентов инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией с острым повреждением почек содержание мочевого NGAL было выше, чем у лиц без него.

3. Клинически значимое острое повреждение почек чаще диагностировали по уровню сывороточного креатинина, а субклиническое по уровню NGAL в моче.

4. Значения мочевого NGAL у больных острыми формами ишемической болезни сердца увеличивались при более тяжелых стадиях хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности.

4. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. — 3-е издание. — М.: Силиция-Полиграф. — 2010. — С. 592.

5. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>

6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14, № 7 (81). — С. 379-472.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // Eur. Heart. J. — 2010. — Vol. 31. — P. 703-711.

2. Cruz D.N., Gaião S., Maisel A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review // Clin Chem Lab Med. — 2012. — Vol. 9. — P. 1533-45.

3. Helánová K., Pařenica J., Dlouhý V. et al. The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases // Vnitř Lek. — 2012. — Vol. 58 (4). — P. 286-90.