

УДК 616.1 + 616.4

РОЛЬ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ В РАННЕМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А.

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, e-mail: nurtdinva@rambler.ru

Известны трудности с ранней диагностикой острого повреждения почек (ОПП) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Целью настоящего исследования явилась оценка возможностей NGAL в ранней диагностике острого повреждения почек. Обследовали 122 больных с ОКС (мужчин – 69, женщин – 53, средний возраст 64 ± 11 лет). NGAL в моче определяли иммуноферментным методом во время госпитализации больных. Различий в уровне NGAL мочи между группами больных с ОПП и без ОПП не наблюдалось (14,4 (ИКР: 2,3–43,0) нг/мл и 4,4 (ИКР: 2,0–14,0) нг/мл, соотв. $p = 0,095$). Уровень NGAL мочи более 82 нг/мл прогнозировал развитие ОПП у больных ОКС с чувствительностью 20% и специфичностью 99% (AUC = 0,61), что позволяет, ориентируясь на высокую специфичность использовать определение NGAL в моче для диагностики острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом, помня при этом о низкой чувствительности метода.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, критерии KDIGO, NGAL, прогноз

THE ROLE OF NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN FOR THE EARLY PREDICTION OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Mikhailova E.V., Parfenova E.A.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: nurtdinva@rambler.ru

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in patients with acute coronary syndrome (ACS), which worsens patients' prognosis. The diagnosis is based on the increase serum creatinine and urine output. It is necessary to identify and validate new biomarkers that allow for early and effective interventions. Aims: The aim of this study was to assess the sensitivity and specificity of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in urine (uNGAL) for the early detection of AKI in patients with ACS. Methods: 122 patients admitted to the intensive care unit with acute coronary syndrome (69 – men, 53 – women, mean age was 64 ± 11 years) were studied. The uNGAL was measured using ELISA kits. The uNGAL values in the group of patients with and without AKI were not significantly different (14,4 (ICD: 2,3–43,0) ng/ml and 4,4 (ICD: 2,0–14,0) ng/ml, $p = 0,095$). At a cut-off of 82ng/ml for uNGAL the sensitivity was 20% and the specificity was 99%. The area under the ROC curve (AUC) for NGAL was 0,61. Conclusions: The uNGAL (> 82 ng/ml) is an early marker of AKI in patients with ACS, however, the sensitivity of method is low.

Keywords: myocardial infarction; acute kidney injury; KDIGO, NGAL, prognosis

Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Развитие ОПП у больных ОКС связывают с изменением системной и почечной гемодинамики, воздействием рентген-контрастных препаратов и другими факторами [12]. ОПП увеличивает риск развития осложнений, prolongирует длительность госпитализации и повышает внутригоспитальную летальность [6].

Современные рекомендации по диагностике ОПП основаны на оценке динамики уровня креатинина сыворотки крови и диуреза [8]. Недостатком метода является невозможность раннего выявления ОПП. В последние годы широко обсуждается роль биомаркеров повреждения почек. Концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), повышается в моче при ОПП раньше, чем других биомаркеров. Единого мнения о роли NGAL в диагностике ОПП нет, противо-

речивость результатов, возможно, связана с использованием различных критериев диагностики ОПП [14], неоднородностью групп пациентов, разным временем забора материала, типом контрастного вещества при рентген-контрастных исследованиях. Важность ранней диагностики ОПП не вызывает сомнения, поскольку открывает возможности для своевременного лечения [8].

Цель исследования – оценка возможностей NGAL в прогнозировании острого повреждения почек у больных с ОКС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 122 больных ОКС. Характеристика больных представлена в таблице. В исследование были включены только те пациенты, которым не выполнялась коронарография, что позволяло исключить развитие контраст-индуцированного ОПП.

Диагностику ОКС осуществляли согласно Рекомендациями ВНОК [1]. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациями KDIGO (2012) [8]. Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки до заболевания, поэтому диагностику ОПП

по креатинину проводили двумя способами: в первом случае за исходный принимали расчетный креатинин (базальный), соответствующий скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 75 мл/мин/1,73 м² [8], с последую-

щей оценкой относительно креатинина сыворотки при поступлении, во втором – исходным считали уровень креатинина сыворотки в момент госпитализации, с последующей оценкой в динамике через 48 ч.

Характеристика больных острым коронарным синдромом

Показатель	Значение
Мужчины, чел. (%)	69 (57%)
Женщины, чел. (%)	53 (43%)
Возраст, лет	64 ± 11
Диагноз:	
ОИМпСТ, чел. (%)	18 (15%)
ОИМбпСТ, чел. (%)	31 (25%)
Нестабильная стенокардия, чел. (%)	73 (60%)
Длительность анамнеза ИБС, лет	7,9 ± 3,77
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел. (%)	43 (35%)
Артериальная гипертензия в анамнезе, чел. (%)	109 (89%)
Длительность артериальной гипертензии, лет	15 (ИКР: 5–15)
Тяжесть ОСН по Killip Т.	
I стадия, чел. (%)	46 (38%)
II стадия, чел. (%)	68 (56%)
III стадия, чел. (%)	8 (6%)
IV стадия, чел. (%)	-
Индекс Ggase:	
риск смерти в период госпитализации, %	2 (ИКР: 1–5)
риск смерти в течение 6 месяцев, %	5 (ИКР: 3–13)
Креатинин сыворотки в момент госпитализации, мкмоль/л	92,1 (ИКР: 79,0–106,3)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	58,4 ± 20,22
Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), нг/мл	4,3 (ИКР: 2,0–18,2)

У всех больных при поступлении в стационар определяли концентрацию NGAL в моче иммуноферментным методом (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA BioVendor Laboratory Medicine, Inc).

Статистическая обработка данных проводилась Statistica 6.0. Достоверность различий несвязанных переменных определяли по t-критерию Стьюдента, при нормальном распределении параметров, если распределение отличалось от нормального, использовали Mann–Whitney U test. Для сравнения зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона. Для прогнозирования вероятности развития события использовали ROC-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. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Время от появления клинической картины заболевания до момента госпитализации составило 4,5 (ИКР: 2,3–9,3) часа. Только у 8 (7%) пациентов тяжесть ОСН соответствовала III стадии по Killip. Концентрация креатинина в сыворотке крови при

поступлении составила 92,1 (ИКР: 79,0–106,3) мкмоль/л, на 3 сутки – 97,0 (ИКР: 87,0–116,0) мкмоль/л ($p = 0,0001$). Частота ОПП у больных ОКС представлена на рис. 1.

Из 28 пациентов с ОПП по расчетному креатинину только у 12 (43%) в последующем диагностировано ОПП по динамике креатинина. Вероятно, остальные 16 (57%) больных во время госпитализации имели не ОПП, а хроническую болезнь почек (ХБП), но для верификации ХБП требуется наблюдение не менее 3 месяцев. На рис. 2 показана тяжесть ОПП у больных ОКС. Группы больных с ОПП и без ОПП не различались по возрасту при диагностике по динамике креатинина ($67,6 \pm 11,84$ и $63,3 \pm 10,00$ лет, соотв., $p = 0,09$). В то же время больные с ОПП по расчетному креатинину были старше ($69,8 \pm 8,99$ и $61,9 \pm 10,21$ лет, соотв., $p = 0,0006$).

Концентрация NGAL в моче составила 4,3 (ИКР: 2,0–18,2) нг/мл. Если ОПП диагностировали по динамике креатинина, то достоверных различий в уровне NGAL в моче у больных с ОПП и без ОПП не отмечалось (14,4 (ИКР: 2,3–43,0) нг/мл и 4,4 (ИКР: 2,0–14,0) нг/мл, $p = 0,095$). У больных с ОПП, диагностированным по базальному креатинину, уровень NGAL

был достоверно выше, чем у пациентов без ОПП (13,8 (ИКР: 4,5–44,6) нг/мл и 3,2 (ИКР: 1,9–13,9) нг/мл, $p = 0,0004$).

Все больные, у которых NGAL мочи при поступлении в стационар превышал 134 нг/мл, а их было 4 (3%), на 3 сут-

ки имели ОПП по динамике креатинина. Установлено, что уровень NGAL мочи более 82 нг/мл прогнозировал развитие ОПП у больных ОКС с чувствительностью 20% и специфичностью 99% ($AUC = 0,61$).

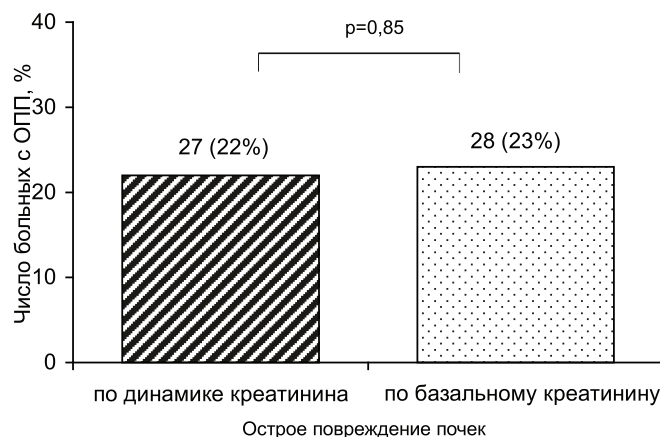


Рис. 1. Частота острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом



Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек

В 2012 году 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 ОПП [8]. Рекомендации предполагают оценку функции почек по креатинину сыворотки, и (или) по диурезу [8].

Мы не использовали почасовой диурез как показатель функции почек, так как не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, при самостоятельном мочеиспускании больного оценить почасовой диурез затруднительно, а у многих больных и невозможно.

В большинстве исследований по изучению ОПП у пациентов с ОКС диагностика по диурезу также не осуществлялась. Это связано с необходимостью катетеризации мочевого пузыря для почасового учета объ-

ема мочи. Между тем данная процедура является инвазивной и в связи с высокой частотой мочевой инфекции [4] имеет строгие показания, которые у большинства больных ОКС отсутствуют. До 70% пациентов с острым коронарным синдромом требуется введение диуретиков, при этом мочегонные препараты, увеличивая объем мочи, не улучшают прогноз ОПП [11], но могут исказить результат диагностики по диурезу. Точность измерения количества выделяемой мочи может страдать в случае нарушения проходимости мочевых катетеров [4]. Более того, при учете почасового диуреза минимальное время для диагностики ОПП составляет 6 часов [8].

Диагностика ОПП по креатинину основывается на сравнении его уровня с исходным, т.е. уровнем, известным на протяжении последних 7 дней до события [8]. У значительного числа больных с ОКС

данные о креатинине за предшествующий период отсутствуют. В этом случае за исходный может приниматься расчетный креатинин, который определяется исходя из СКФ, равной 75 мл/мин/1,73 м² [8]. К сожалению, в этом случае не представляется возможным исключить наличие у больного ХБП. Так, по нашим данным, при использовании в качестве исходного расчетного креатинина ОПП диагностировано у 28 (23%) пациентов, однако только у 12 (43%) из них ОПП верифицировано по динамике креатинина.

Для диагностики ОПП обычно в качестве исходного используется креатинин сыворотки крови при поступлении больного, с последующей оценкой его динамики. Недостатком такого подхода является невозможность ранней диагностики ОПП, т.к. необходимо не менее 1–2 суток, чтобы проследить изменение уровня креатинина [8]. Таким образом, основные проблемы диагностики ОПП у больных ОКС связаны с трудностями в разграничении ОПП и ХБП и невозможностью постановки диагноза в ранние сроки [15].

В последние годы идет поиск биологических маркеров, которые бы позволили раньше и надежней, чем традиционные показатели, предсказывать развитие и выявлять ОПП. Среди них: NGAL, цистатин С, интерлейкин-18, молекула повреждения почек-1 [15].

Сейчас предпринимаются попытки использовать биомаркеры не только с целью прогнозирования развития ОПП, но и для разграничения ОПП от ХБП, а также уточнения вероятности неблагоприятного исхода [15]. Результаты исследований биомаркеров ОПП у больных ОКС продемонстрировали их возможности в решении указанных задач, при этом большинство работ выполнено на пациентах, подвергнутых коронарографии.

Преимуществом NGAL перед другими маркерами ранней диагностики ОПП является повышение его уровня в моче и крови уже через 2 часа после события, с достижением пика через 4 часа и сохранением этого уровня в течение 48 часов [10]. IL-18 мочи повышается через 4–6 часов после события и достигает пика после 12 часов. Цистатин С повышается через 2 часа, пика достигает только через 24 часа [10]. Все вышесказанное позволяет предположить, что NGAL является чувствительным ранним маркером ОПП [10].

Возможности NGAL в прогнозировании ОПП у больных ОКС по результатам исследований неоднозначны. По данным I. Torregrosa, NGAL мочи лучше предска-

зывал развитие ОПП, чем цистатин С сыворотки и IL-18 мочи [13], в других работах прогностическая ценность NGAL не подтвердилась [3]. Данный маркер оказался тесно связан со степенью системного воспалительного процесса и отражал тяжесть клинической картины у больных с ОКС [7]. В небольшом количестве исследований NGAL предсказывал развитие смерти от всех причин и кардиоваскулярные события [9]. Есть данные, что пожилой возраст, наличие ХБП, ХСН, хронической инфекции мочеполового тракта сопровождаются повышением уровня данного маркера, что затрудняет интерпретацию результатов исследований [2].

По результатам нашего исследования, NGAL мочи продемонстрировал низкую чувствительность и высокую специфичность в раннем прогнозировании ОПП. Снижение порогового уровня NGAL в моче будет повышать чувствительность диагностики, при одновременном снижении специфичности. При уровне NGAL мочи более 82 нг/мл специфичность составляет 99%, а чувствительность – только 20%. Мы считаем, что высокая специфичность метода прогнозирования более важна, чем чувствительность, поскольку позволяет с большой долей вероятности утверждать развитие ОПП при концентрации NGAL в моче более 82 нг/мл и начать профилактические и лечебные мероприятия.

В настоящее время проводятся исследования, цель которых – установить предельные значения NGAL для ОПП и ХБП. Решение проблемы повышения диагностической ценности биомаркеров, по мнению ряда авторов, лежит в плоскости повторного их определения, а также комбинированном использовании в виде панелей [10]. Возможно, наиболее перспективным представляется сочетанное использование NGAL, цистатина С и KIM-1 [5].

Заключение

NGAL является умеренным предиктором развития острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом, которым не проводилась коронарография. Уровень NGAL мочи более 82 нг/мл с высокой специфичностью (99%) прогнозировал развитие ОПП у пациентов с ОКС, при этом чувствительность метода составляла только 20%.

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

Список литературы

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.8, № 6. – С. 415–500.
2. Bolignano D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino et al. // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol.4, № 2. – P. 337–344.
3. Chen T.H. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study / T.H. Chen, C.H. Chang, C.Y. Lin et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol.7, № 2. – P. 323–328.
4. Chenoweth C.E., Saint S. Urinary tract infections // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 2011. – № 25. – P. 103–115.
5. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury // *Contrib Nephrol*. – 2007. – № 156. – P. 203–212.
6. Fox C.S. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry / C.S. Fox, P. Muntner, A.Y. Chen et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol.125, № 3. – P. 497–504.
7. Kafkas N. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease / N. Kafkas, C. Demponeras, F. Zoubouloglou et al. // *Int J Inflam*. – 2012. – № 2012. – P. 189–197.
8. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // *Kidney International Supplements*. – 2012. – № 2. – P. 5–138.
9. Lindberg S. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / S. Lindberg, S.H. Pedersen, R. Mogelvang et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 339–345.
10. Liu X.L. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention / X.L. Liu, Z.J. Wang, Q. Yang et al. // *Chin Med J (Engl)*. – 2012. – Vol. 125, № 6. – P. 1051–1056.
11. Mahesh B. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blind prospective randomised trial / B. Mahesh, B. Yim, D. Robson et al. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2008. – № 33. – P. 370–376.
12. Ronco C. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A.A. House et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – № 52. – P. 1527–1539.
13. Torregrosa I. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure / I. Torregrosa, C. Montoliu, A. Urios et al. // *Nefrologia*. – 2012. – Vol.32, № 1. – P. 44–52.
14. Vanmassenhove J. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature / J. Vanmassenhove, R. Vanholder, E. Nagler et al. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2013. – Vol.28, № 2. – P. 254–273.

15. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2008. – May. – Vol.3, № 3. – P. 844–861.

References

1. Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniju bol'nyh ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST JeKG. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*, 2007, no. 6, pp. 415–500.
2. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G. *Clin J Am Soc Nephro*, 2009, Vol. 4, no.6, pp. 415–500.
3. Chen T.H., Chang C.H., Lin C.Y. *PLoS One*, 2012, Vol.7, no. 2, pp. 323–328.
4. Chenoweth C.E., Saint S. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2011, no. 25, pp. 103–115.
5. Devarajan P. *Contrib Nephrol*, 2007, no. 156, pp. 203–212.
6. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y. *Circulation*, 2012, Vol. 125, no. 3, pp. 497–504.
7. Kafkas N., Demponeras C., Zoubouloglou F. *Int J Inflam*, 2012, no. 2012, pp. 189–197.
8. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2012, no. 2, pp. 5–138.
9. Lindberg S., Pedersen S.H., Mogelvang R. *J Am Coll Cardiol*, 2012, Vol. 60, no. 4, pp. 339–345.
10. Liu X.L., Wang Z.J., Yang Q. *Chin Med J (Engl)*, 2012, Vol. 125, no. 6, pp. 1051–1056.
11. Mahesh B., Yim B., Robson D. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, no. 33, pp. 370–376.
12. Ronco C., Haapio M., House A.A. *J Am Coll Cardiol*, 2008, no. 52, pp. 1527–1539.
13. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A. *Nefrologia*, 2012, Vol. 32, no. 1, pp. 44–52.
14. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, Vol. 28, no. 2., pp. 254–273.
15. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, Vol. 3, no. 3. pp. 844–861.

Рецензенты:

Искендеров Б.Г., д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития РФ, г. Пенза;

Рузов В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 08.10.2013.