

Шаленкова М. А.¹, Михайлова З. Д.¹, Клишкин П. Ф.²

¹ – ГБУЗ НО «ГКБ №38», 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22

² – ГБУЗ НО «ГКБ № 5», 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34

NGAL КАК МАРКЕР НЕКОТОРЫХ ВНЕПОЧЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Ключевые слова: ОКС, NGAL, натрийуретический пептид, ЭхоКГ

Ссылка для цитирования: Шаленкова М. А., Михайлова З. Д., Клишкин П. Ф.

NGAL как маркер некоторых внепочечных осложнений при остром коронарном синдроме. Кардиология. 2018;58(53):19–26

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение роли липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), как маркера внепочечных осложнений у больных с ОКС. **Материалы и методы.** У 110 пациентов с ОКС в 1–3-й день госпитализации определяли содержание NGAL, сывороточного (s-NGAL) и мочевого (u-NGAL), и N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови; выполняли ЭхоКГ трансторакальным методом. В госпитальном периоде оценивали частоту развития кардиоваскулярных осложнений и параметры гемодинамики при поступлении (систолическое, ДАД, ЧСС). **Результаты.** Уровень u-NGAL при острой СН (ОСН) [10,4 (2,7; 51,2) нг/мл] был достоверно выше, чем у больных с ОКС без ОСН [3,8 (1,7; 8,6) нг/мл; $p=0,03$]. Выявлены более высокие значения u-NGAL и NT-proBNP у больных ОКС, имеющих признаки легочной гипертензии [10,17 (4,87; 51,2) нг/мл и 744,6 (368,7; 2034,9) пг/мл] по сравнению с пациентами без них [3,41 (1,72; 7,39) нг/мл; $p=0,004$ и 431,8 (99,6; 780,1) пг/мл; $p=0,012$]. Установлена предикторная способность величины u-NGAL >9,96 нг/мл в отношении развития ОСН, а при значении u-NGAL >5,81 нг/мл – легочной гипертензии. Получена значимая прямая корреляция уровней u-NGAL с индексами конечно-диастолического размера, конечно-систолического размера; обратная – с индексом конечно-диастолического объема и ФВ, а уровни s-NGAL положительно коррелировали с минутным объемом и сердечным индексом. Выявлена достоверная прямая связь уровней u-NGAL с величиной NT-proBNP. **Заключение.** Уровень NGAL в моче был достоверно выше у больных с ОКС с ОСН, а также с признаками легочной гипертензии, чем при ОКС без них. При величине NGAL в моче более 9,96 нг/мл увеличивается вероятность развития ОСН в госпитальном периоде ОКС, а при величине более 5,81 нг/мл отмечена более высокая вероятность выявления больных ОКС с признаками легочной гипертензии. При ОКС установлено наличие прямой связи уровней NGAL в крови и моче с некоторыми параметрами ЭхоКГ, отражающими систолическую функцию, размеры и геометрию ЛЖ. Выявлена положительная корреляция между величиной u-NGAL и уровнем NT-proBNP в крови. NGAL может выступать в качестве дополнительного биомаркера не только острого повреждения почек, хронической болезни почек, а также тяжести сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования сердца у больных после обострения ИБС.

Shalenkova M. A.¹, Mikhailova Z. D.¹, Klimkin P. F.²

¹ – Municipal Clinical Hospital #38, Chernyshevskogo 22, Nizhny Novgorod 603000, Russia

² – Municipal Clinical Hospital #5, Nesterova, 34, Nizhny Novgorod 603005, Russia

NGAL AS A MARKER FOR SOME EXTRARENAL COMPLICATIONS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: acute coronary syndrome, NGAL, natriuretic peptide, echocardiography

For citation: Shalenkova M. A., Mikhailova Z. D., Klimkin P. F.

NGAL as a marker for some extrarenal complications in acute coronary syndrome. Кардиология. 2018;58(53):19–26

SUMMARY

Aim. To study the role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker for extrarenal complications in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** For 110 patients with ACS on days 1–3 of hospitalization, concentrations of NGAL, serum (s-NGAL) and urinary (u-NGAL) NGAL, and N-terminal fragment of pro-B natriuretic peptide (NT-proBNP) were measured, and transthoracic echocardiography was performed. Incidence of cardiovascular complications was determined during the stay in the hospital; hemodynamic parameters (systolic and diastolic blood pressure, heart rate) were measured on admission. **Results.** Concentrations of u-NGAL were significantly higher in acute heart failure (AHF) [10.4 (2.7; 51.2) ng/ml] than in absence of AHF [3.8 (1.7; 8.6) ng/ml, $p=0.03$]. Concentrations of u-NGAL and NT-proBNP were higher in patients with [10.17 (4.87; 51.2) ng/ml and 744.6 (368.7; 2034.9) pg/ml] than without signs of pulmonary hypertension [3.41 (1.72; 7.39) ng/ml; $p=0.004$ and 431.8 (99.6; 780.1) pg/ml; $p=0.012$]. The u-NGAL values >9.96 ng/ml were shown to be predictive for AHF, and values >5.81 ng/ml – for pulmonary hypertension. Levels of u-NGAL significantly, directly correlated with values of end-diastolic dimensions and end-systolic dimensions and inversely correlated with values of end-diastolic volume and ejection fraction; levels of s-NGAL positively correlated with cardiac output and heart index. Levels of u-NGAL significantly, directly correlated with NT-proBNP values.

Conclusion. Urinary levels of NGAL were significantly higher in ACS patients with than without AHF or signs of pulmonary hypertension. NGAL values >9.96 ng/ml were associated with an increased probability of AHF during stay in the hospital, and NGAL values >5.81 ng/ml – with a higher incidence of ACS patients with signs of pulmonary hypertension. In ACS, direct correlations of blood and urinary levels of NGAL with some echocardiographic parameters reflecting the systolic function and the LV dimensions and geometry were identified. Levels of u-NGAL were found to be positively correlated with blood levels NT-proBNP. NGAL may be used as a supplementary marker not only for acute kidney injury and chronic kidney disease but also for severity of cardiovascular conditions and heart remodeling in patients after exacerbation of ischemic heart disease.

По данным многочисленных исследований, известно, что ухудшение функции почек независимо связано с риском общей смерти, а также возникновением различных кардиоваскулярных событий [1].

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), считается одним из наиболее информативных биомаркеров острого почечного повреждения (ОПП) и хронической болезни почек [2–4]. Кроме того, было установлено, что NGAL участвует в воспалительных, атеросклеротических процессах [5] и может выступать в качестве биомаркера ССЗ и СН [4]. По данным литературы, уровень NGAL повышается при артериальной гипертензии, инсульте, различных формах ИБС, в том числе при гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий, при нестабильной атеросклеротической бляшке, а также может выступать медиатором ремоделирования сердца у больных, перенесших острый ИМ, и выступать предиктором смерти у пациентов как с острой (ОСН), так и с ХСН [4–9]. Так, в работе А. Sahinarслан с соавт. (2011) в группе пациентов с ИБС и с величиной s-NGAL более 127 нг/мл частота развития ИМ была в 12 раз выше [6].

При этом недостаточно изученным и интересным представляется изучение связи уровней NGAL в различных биологических средах с параметрами ЭхоКГ.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP), в том числе N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP), являются наиболее изученными и доступными биомаркерами ОСН и ХСН (диагностически значимыми являются уровни BNP и NT-proBNP ≥ 300 и ≥ 125 пг/мл соответственно) [10], а также независимыми предикторами смерти и сердечно-сосудистых событий не только в общей популяции, но и у пациентов с хронической болезнью почек [11]. Ишемическое повреждение миокарда стимулирует синтез и секрецию NT-proBNP, который может рассматриваться в качестве маркера повреждения при ОКС [12]. Так, по данным Ю.А. Васюка с соавт. (2013), уровень BNP при поступлении, равный 100 пг/мл, позволял диагностировать ИМ с чувствительностью 17,7% и специфичностью 93,3% [13].

Цель работы – изучение роли NGAL как маркера внепочечных осложнений у больных с ОКС.

Материалы и методы

Обследованы 110 больных (78 мужчин и 32 женщины, средний возраст $59,5 \pm 9,6$ лет), госпитализированных экстренно в городские стационары с инвазивной и неинвазивной стратегией лечения с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST у 58 (52,7%) и без подъема сегмента ST у 52 (47,3%) больных (у части пациентов до госпитализации была диагностирована ХСН I и IIА стадий). На момент выписки у всех больных была диагностирована ХСН I и IIА стадий различных ФК по NYHA, в том числе с использованием теста 6-мин ходьбы.

Диагноз ОКС, ХСН устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с действующими рекомендациями. В исследование не включали лиц старше 75 лет, а также пациентов, имеющих тяжелую сопутствующую патологию.

У всех пациентов в 1–3-й день госпитализации определяли содержание NGAL (нг/мл), сывороточного (s-NGAL) и мочевого (u-NGAL), иммуноферментным методом [Human Lipocalin-2/NGAL Quantikine ELISA, R&D Systems (США)] и NT-proBNP (пг/мл) в крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Уровни отсечения (верхние границы референсных значений), указанные в инструкции фирмой производителем реактивов, для s-NGAL и u-NGAL составляли 177 и 72 нг/мл соответственно; нормальные величины NT-proBNP – 0–200 пг/мл.

ЭхоКГ выполняли в 1–3-е сутки ($n=110$) трансторакальным методом на ультразвуковой системе «Vivid 3» (США, 2007), части больных – в динамике. Определяли размеры всех камер сердца, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), конечный диастолический и систолический объемы (КДО, КСО); сократительную способность миокарда, ФВ ЛЖ определяли с помощью модифицированной методики Симпсона. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Penn Convention (R.B. Devereux, N. Reichel). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по доплерографии. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле Мостеллера (1987). Рассчитывали индексы: левого предсердия (ЛПИ), см/м²; конечно-диастолического размера (КДР) (КДРИ), см/м²; конечно-систолического размера

(КСР) (КСРИ), см/м²; КДО (КДОИ), мл/м²; КСО (КСОИ), мл/м²; ударный индекс (УИ), мл/м²; массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительной толщины (ИОТ). Типы ремоделирования ЛЖ определяли по значениям ИММЛЖ (норма – до 95 г/м² для женщин и до 115 г/м² для мужчин) и ИОТ (более или $\leq 0,42$). Кроме того, оценивали среднее давление заклинивания легочной артерии, ммрт.ст.

В стационаре у больных с ОКС оценивали частоту развития различных кардиоваскулярных осложнений (далее – осложнений) и такие параметры гемодинамики при поступлении, как АД, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД), ЧСС, которые также включали в шкалу «GRACE» для оценки риска смерти и/или развития ИМ в период пребывания в стационаре и на амбулаторном этапе.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ STATISTICA version 10.0 (StatSoft. Ins., 2011). При приближенно нормальном распределении

данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (+SD). При распределении, отличном от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (P₂₅; P₇₅), в %. Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни. При сравнении 3 независимых групп и более по количественному признаку использовали метод Краскела–Уоллиса. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R) Спирмена. Для определения оптимального соотношения значений чувствительности и специфичности диагностического теста проводили ROC- (Receiver Operating Characteristic) анализ с указанием площади под кривой (AUC – Area Under the Curve), которая отражает соотношение чувствительности и специфичности метода. Для оценки прогностической роли NGAL в ROC-анализ включали данные больных, у которых осложнения (в том числе ОЧН) развились после забора биоматериала. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Параметры АД, ЧСС и ЭхоКГ у больных ОКС (n=110) с осложненным и неосложненным течением заболевания

Показатели	Течение ОКС		Р
	Осложненное (n=53)	Неосложненное (n=57)	
САД, ммрт.ст.	133,8±20,4	133,9±24,4	0,74
ДАД, ммрт.ст.	81,1±12,3	79,7±17,3	0,86
ЧСС, уд./мин	72,5±17,1	70,2±12,2	0,76
КДР, см	5,32±0,54	5,07±0,53	0,015
КДРИ, см/м ²	2,74±0,4	2,63±0,3	0,39
КСР, см	3,97±0,64	3,57±0,58	0,0005
КСРИ, см/м ²	2,05±0,4	1,85±0,29	0,013
КДО, мл	136,4±31,7	120,8±27,8	0,006
КДОИ, мл/м ²	1,96±0,22	1,95±0,22	0,86
КСО, мл	65 (49; 84)	53,0 (41; 64)	0,002
КСОИ, мл/м ²	31,2 (26,2; 41,1)*	27,1 (22,7; 32,6)*	0,007
УО, мл	67,1±14,7	66,0±16,1	0,55
УИ, мл/м ²	34,2±7,4	34,3±8,0	0,77
МО, мл	4 495 (3720; 5544)*	4 266 (3520; 5360)*	0,38
СИ, мл/м ²	2 244,9 (2012,1; 2787,1)*	2 278,7 (1892,5; 2652,6)*	0,82
ФВ, %	50,2±8,8	56,3±8,0	0,0002
ТМЖП, см	1,21±0,22	1,22±0,24	0,74
ТЗСЛЖ, см	1,11±0,2	1,09±0,21	0,54
ММЛЖ, г	241,8 (199,2; 288,6)*	213,8 (174,9; 264,3)*	0,11
ИММЛЖ, г/м ² : муж.	119,6 (105,6; 144,2)*	120,0 (101,5; 135,7)*	0,84
жен.	117,9 (100,1; 150,4)*	95,6 (88,1; 105,7)*	0,03
ОТС ЛЖ, см	1,42±0,26	1,43±0,27	0,83
ИОТ	0,57±0,16	0,62±0,15	0,048
ЛП, см	3,88±0,56	3,71±0,63	0,19
ЛПИ, см/м ²	2,0±0,28	1,93±0,34	0,27

КДР – конечно-диастолический размер; КДРИ – индекс КДР; КСР – конечно-систолический размер; КСРИ – индекс КСР; КДО – конечно-диастолический объем; КДОИ – индекс КДО; КСО – конечно-систолический объем; КСОИ – индекс КСО; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; МО – минутный объем; СИ – сердечный индекс; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки ЛЖ; ИОТ – индекс относительной толщины; ЛП – левое предсердие; ЛПИ – индекс ЛП.

* – данные представлены в виде Me (P₂₅; P₇₅), в остальных случаях – M±SD.

Таблица 2. Уровни s-NGAL, u-NGAL и NT-proBNP у больных ОКС (n=110) в зависимости от систолической функции ЛЖ, Ме (P₂₅; P₇₅)

Показатели	ФВ <40% (n=6)	40% ≤ ФВ <50% (n=34)	ФВ ≥50% (n=70)	p
s-NGAL, нг/мл	148,2 (108,8; 226,9)	237,5 (157,9; 422,2)	190,6 (143,8; 301,6)	0,32
u-NGAL, нг/мл	2,52 (2,38; 6,1)	6,5 (1,82; 16,4)	3,54 (1,72; 8,63)	0,49
NT-proBNP, пг/мл	983,6 (588,2; 1259,8) ^a	681,4 (312,8; 1422,0) ^b	300,2 (93,8; 579,1) ^{a, b}	0,012

^a – p=0,04; ^b – p=0,005.

Результаты

У 53 (48,2%) пациентов течение ОКС было осложненным. У 34 (64,2%) больных диагностировали 1 осложнение, у 19 (35,8%) – 2 и более.

Параметры АД, ЧСС и ЭхоКГ у больных с ОКС в зависимости от его течения представлены в таблице 1.

Показатели гемодинамики у больных с ОКС с осложненным и неосложненным течением были сопоставимы. Выявлены достоверные различия по некоторым параметрам ЭхоКГ (КДР, КСР, КСРИ, КДО, КСО, КСОИ, ФВ, ИММЛЖ (жен.), ИОТ) (табл. 1).

Установлено более высокое содержание s-NGAL при осложненном течении ОКС [266,0 (144,39; 508,2) нг/мл] в сравнении с пациентами без развития осложнений [172,61 (132,3; 262,68) нг/мл, p=0,023]. В то же время значения u-NGAL у больных с развитием осложнений и без них были сопоставимы [3,81 (1,81; 10,09) и 4,35 (1,79; 10,43) нг/мл, p=0,9].

У 10 (8,8%) пациентов с ОКС развилась ОСН. Уровни u-NGAL при ОСН [10,4 (2,7; 51,2) нг/мл] были достоверно выше, чем у больных ОКС без ОСН [3,8 (1,7; 8,6) нг/мл; p=0,03], однако не превышали референсных значений.

По уровню s-NGAL [264,3 (158,0; 345,8) и 195,2 (143,3; 375,8) нг/мл, p=0,4] и NT-proBNP [1121,7 (105,6; 1572,9) и 434,6 (153,0; 780,1) пг/мл, p=0,2] значимых различий у пациентов с ОСН и без нее не получено.

По результатам ROC-анализа установлена прогностическая значимость величины u-NGAL в отношении развития ОСН с уровнем отсечения >9,96 нг/мл (AUC=0,71; 95% ДИ: 0,61–0,79; p=0,009). Чувствительность u-NGAL составила 60% (95% ДИ: 26,2–87,8), специфичность – 78,2% (95% ДИ: 68,9–85,8); диагностическая эффективность – 69,1%; отношение правдоподобия для положительного результата теста – 2,8, а для отрицательного – 0,5.

При этом значения s-NGAL (AUC=0,57; 95% ДИ: 0,47–0,66; p=0,5) и NT-proBNP (AUC=0,62; 95% ДИ: 0,52–0,71; p=0,27) не продемонстрировали в этом отношении предикторной способности.

По результатам ЭхоКГ 6 (5,5%) пациентов имели ХСН с низкой ФВ (<40%), 34 (30,9%) – ХСН с промежуточной ФВ (40–49%), у остальных больных (70 (63,6%)) – ХСН с сохраненной ФВ (≥50%).

Проанализированы уровни s-NGAL, u-NGAL и NT-proBNP у больных с ОКС в зависимости от систолической функции ЛЖ (табл. 2).

Выявлены более высокие значения NT-proBNP у больных ОКС с ФВ <50% по сравнению с пациентами с сохраненной ФВ. По уровню s-NGAL и u-NGAL больные с ОКС в зависимости от ФВ ЛЖ не различались.

По данным ROC-анализа при величине NT-proBNP >450 пг/мл увеличивается вероятность выявления пациентов с ФВ <50% (AUC=0,69; 95% ДИ: 0,6–0,78; p<0,001). Чувствительность NT-proBNP составила 74,4% (95% ДИ: 57,9–87,0), специфичность – 65,2% (95% ДИ: 52,8–76,3); диагностическая эффективность – 69,8%; отношение правдоподобия для положительного результата теста – 2,1, а для отрицательного – 0,4. В то время как вероятность выявления пациентов с ФВ <40% увеличивается при величине NT-proBNP >553,6 пг/мл (AUC=0,76; 95% ДИ: 0,66–0,83; p<0,001) с чувствительностью – 100% (95% ДИ: 47,8–100,0) и специфичностью – 61,2% (95% ДИ: 51,1–70,6).

По данным ЭхоКГ у больных с ОКС выявлены концентрическая гипертрофия (у 53,3%) и концентрическое ремоделирование (у 37,2%) ЛЖ. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ выявлена у 5,7% пациентов, и лишь 3,8% больных ОКС имели нормальную геометрию ЛЖ.

Таблица 3. Уровни s-NGAL, u-NGAL и NT-proBNP у больных ОКС с различными типами ремоделирования ЛЖ, Ме (P₂₅; P₇₅)

Показатели	s-NGAL, нг/мл	u-NGAL, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл
Нормальная геометрия (n=4)	290,0 (118,6; 582,4)	7,63 (4,74; 40,4)	575,8 (241,5; 1017,4)
Концентрическое ремоделирование (n=39)	196,8 (154,0; 392,6)	2,69 (1,41; 5,77)	248,1 (32,1; 577,5) ^a
Концентрическая гипертрофия (n=56)	186,7 (124,5; 363,2)	4,72 (1,7; 12,9)	534,6 (258,5; 1259,8) ^a
Эксцентрическая гипертрофия (n=6)	282,0 (172,2; 422,2)	4,18 (2,48; 6,54)	644,7 (565,3; 1677,4)
p	0,79	0,24	0,046

^a – p=0,049.

Таблица 4. Уровни s-NGAL, u-NGAL и NT-proBNP у больных ОКС (n=110)в зависимости от наличия или отсутствия признаков легочной гипертензии по данным ЭхоКГ, Ме (P₂₅; P₇₅)

Показатели	Признаки легочной гипертензии		p
	Есть (n=18)	Нет (n=92)	
s-NGAL, нг/мл	226,5 (108,8; 422,0)	194,0 (144,6; 350,6)	0,8
u-NGAL, нг/мл	10,17 (4,87; 51,2)	3,41 (1,72; 7,39)	0,004
NT-proBNP, пг/мл	744,6 (368,7; 2034,9)	431,8 (99,6; 780,1)	0,012

Таблица 5. Значимые корреляции уровней NT-proBNP, u-NGAL, s-NGAL с показателями гемодинамики и ЭхоКГ у больных ОКС (n=110)

Показатели	Биомаркеры					
	NT-proBNP		u-NGAL		s-NGAL	
	R	p	R	p	R	p
САД, мм рт. ст.	0,26	0,006				
ЧСС, уд./мин	0,29	0,002	0,27	0,005	0,26	0,007
КДРИ, см/м ²	0,2	0,04	0,22	0,02		
КСР, см	0,34	<0,001				
КСРИ, см/м ²	0,39	<0,001	0,27	0,006		
КДОИ, мл/м ²			-0,25	0,008		
КСО, мл	0,31	0,002				
КСОИ, мл/м ²	0,39	<0,001	0,2	0,04		
УО, мл	-0,35	<0,001				
УИ, мл/м ²	-0,29	0,003				
МО, мл					0,27	0,007
СИ, мл/м ²					0,22	0,03
ФВ, %	-0,51	<0,001	-0,23	0,02		
ИММЛЖ, г/м ²	0,28	0,003				

У больных ОКС с различными типами ремоделирования ЛЖ (табл. 3) значимые различия выявлены лишь по уровню NT-proBNP, который был выше у пациентов с ОКС с концентрической гипертрофией ЛЖ по сравнению с концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Проанализированы уровни s-NGAL, u-NGAL и NT-proBNP у больных ОКС в зависимости от наличия или отсутствия признаков легочной гипертензии по данным ЭхоКГ (табл. 4).

Получены более высокие значения u-NGAL и NT-proBNP у больных с ОКС, имеющих признаки легочной гипертензии в сравнении с пациентами без таковой.

По результатам ROC-анализа при величине u-NGAL >5,81 нг/мл возрастает вероятность выявления больных с признаками легочной гипертензии (AUC=0,71; 95% ДИ: 0,62–0,8; p=0,002). Чувствительность u-NGAL составила 72,2% (95% ДИ: 46,5–90,3), специфичность – 69,2% (95% ДИ: 58,7–78,5); диагностическая эффективность – 70,7%; отношение правдоподобия для положительного результата теста – 2,4, для отрицательного – 0,4.

При величине NT-proBNP >577,5 пг/мл увеличивается вероятность выявления пациентов с признаками легочной гипертензии (AUC=0,69; 95% ДИ: 0,59–0,77; p=0,006). Чувствительность NT-proBNP составила 66,7% (95% ДИ: 41,0–86,7), специфичность – 65,6%

(95% ДИ: 54,8–75,3); диагностическая эффективность – 66,2%; отношение правдоподобия для положительного результата теста – 1,94, для отрицательного – 0,5.

Проанализирована корреляционная связь изучаемых маркеров с показателями гемодинамики при поступлении и ЭхоКГ у больных с ОКС (табл. 5).

В нашей работе все изучаемые маркеры имели статистически достоверную прямую корреляционную связь с ЧСС и лишь уровень NT-proBNP значимо коррелировал с величиной САД.

Выявлены положительные корреляции уровней NT-proBNP с величинами КДРИ, КСР, КСРИ, КСО, КСОИ, ИММЛЖ и отрицательные – с УО, УИ, ФВ.

Получена значимая прямая связь уровней u-NGAL с величинами КДРИ, КСРИ, КСОИ и обратная – с КДОИ и ФВ. В то же время уровни s-NGAL положительно коррелировали лишь с величинами минутного объема (МО) и сердечного индекса (СИ). Выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем u-NGAL и величиной NT-proBNP (R=0,244; p=0,01).

Обсуждение

У пациентов с ОКС в зависимости от течения болезни значимые различия выявлены только по величине s-NGAL. Ранее в работе S. Lindberg с соавт. (2012) s-NGAL высту-

пал в качестве предиктора смертности от всех причин и развития неблагоприятных сердечных событий [8]. При этом, по данным В. Н. Каретниковой с соавт. (2015), уровень s-NGAL (оцененный в 1-е сутки ИМ) не имел прогностической ценности в отношении развития осложнений в госпитальном периоде; однако повышение уровней s-NGAL ($\geq 1,046$ нг/мл) на 12-е сутки ассоциировалось с осложненным течением ИМ [9]. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные о прогностической значимости NGAL при ОКС достаточно противоречивы. В то же время более убедительные результаты получены в отношении роли u-NGAL в прогнозировании развития ОПП у пациентов с ОКС [14].

В нашей работе у пациентов с ОКС и развитием ОСН уровни u-NGAL были достоверно выше, чем у больных с ОКС без ОСН. Известно, что NGAL является высокочувствительным биомаркером диагностики ОПП. В большинстве работ, связанных с изучением роли NGAL при ОСН, его уровни в значительной степени были связаны с нарушением функции почек [15].

В нашей же выборке у пациентов с ОКС и ОСН не было выявлено ОПП (как по расчетному креатинину, так и по его динамике). У них величина сывороточного креатинина составила 76,1 [66,7; 86,9] мкмоль/л и была сопоставима с уровнем сывороточного креатинина у больных ОКС без ОСН (78,3 [67,2; 92,7] мкмоль/л, $p=0,5$). По величине s-NGAL и NT-proBNP у данной категории (подгруппы) больных значимых различий не получено. Однако ранее было выявлено [16], что повышение уровня s-NGAL является предиктором ухудшения функции почек у лиц с ОСН. Отсутствие значимых различий в отношении содержания NT-proBNP, возможно, обусловлено малой выборкой, так как ранее уже было доказано, что уровень NT-proBNP увеличивается при ОСН и коррелирует с ее тяжестью [17].

Также нами выявлены более высокие значения u-NGAL и NT-proBNP у больных ОКС с признаками легочной гипертензии. Однако в работе F. Коса с соавт. (2011) при исследовании пациентов с ХСН и тяжелой легочной гипертензией, несмотря на умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации, ни уровень s-NGAL, ни уровень u-NGAL не были повышены у этих больных в сравнении со здоровыми [18].

В нашей работе получена достоверная связь уровней s-NGAL и u-NGAL с ЧСС, а уровень NT-proBNP, кроме

того, значимо коррелировал с величиной САД, что согласуется с данными литературы [19].

Известно, что секреция NT-proBNP возрастает при органических поражениях сердца, а также при повышении гемодинамической нагрузки на сердце [10]. Выявлена прямая связь уровней NT-proBNP с размерами камер сердца и показателями ремоделирования ЛЖ; обратная – с параметрами систолической функции ЛЖ, что не противоречит данным литературы [19, 20]. Полученные связи подтверждают роль NT-proBNP в качестве основного лабораторного маркера СН.

В нашем исследовании выявлена значимая корреляция уровней u-NGAL с некоторыми линейными, объемными показателями и ФВ ЛЖ (положительные – с КДРИ, КСРЛ, КСОИ; обратные – с КДОИ и ФВ), а уровни s-NGAL положительно коррелировали с некоторыми параметрами систолической функции ЛЖ (МО, СИ). Так, в одной из работ была получена обратная связь s-NGAL с ФВ ЛЖ ($R=-0,23$, $p=0,045$) [21].

Выявлена достоверная прямая связь уровней u-NGAL с величиной NT-proBNP, что наряду с ранее полученными результатами указывает на участие данных маркеров в кардиоренальных взаимодействиях.

Заключение

Уровень NGAL в моче был достоверно выше у больных с ОКС с ОСН, чем у пациентов с ОКС без ОСН, а также у пациентов с признаками легочной гипертензии. При величине NGAL в моче более 9,96 нг/мл возрастает вероятность развития ОСН в госпитальном периоде ОКС, а при величине более 5,81 нг/мл отмечена более высокая вероятность определения больных с ОКС с признаками легочной гипертензии.

Выявлена положительная корреляция уровней NGAL в крови и моче с некоторыми параметрами ЭхоКГ, отражающими систолическую функцию, размеры и геометрию ЛЖ. При ОКС установлено существование прямой корреляции между величиной u-NGAL и уровнем NT-proBNP в крови. Полученные связи подчеркивают наличие общих патогенетических механизмов почечной и сердечной дисфункций.

NGAL может выступать в качестве дополнительного биомаркера не только ОПП и хронической болезни почек, но и развития ОСН и/или легочной гипертензии у больных с ОКС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллеваде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;8:7–37. [Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava J. D., Bobkova I. N., Villevalde S. V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Russian Journal of Cardiology. 2014; (8):7–37.] DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
2. Вельков В. В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. Клинико-лабораторный консилиум. 2011; (2):90–100. [Velkov V. V. NGAL – «renal'nyj troponin», rannij marker



Лидер среди новых пероральных антикоагулянтов в России и мире^{*,1}

- ◆ Ксарелто®: профиль эффективности и безопасности подтвержден в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике²⁻⁹
- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 30 миллионов пациентов^{10,11}

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

– профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
– лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов и/или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной

кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним однократно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие

лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* регистрировались после больших ортопедических операций.

** регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер АГ, Германия.

Производитель: Байер АГ, Германия или Байер Хелсхер Мануфакчуринг С.р.Л., Италия.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

*retail, daily doses (розничных продажах, в дневных дозах).

Литература

1. Internal calculations derived from IMS data from IQVIA; IMS MIDAS August 2017. 2. Patel M.R. et al. N Engl J Med 2011; 365: 883–891. 3. Кантус: Camm A.J. et al. Eur Heart J. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv466. 4. Prins M.H. et al. Thromb J 2013; 11: 21. 5. The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010; 363: 2499–2510. 6. Ageno W. et al. HYPERLINK "http://www.thelancet.com/haematology" www.thelancet.com/haematology. Published online December 7, 2015. 7. Russell R.D. et al. Thrombosis. 2013; 2013: 762310. 8. Turpie A.G. et al. Thromb Haemost. 2014 Jan; 111(1): 94–102. 9. Mega J.L. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2012 Jan 5; 366(1): 9–19. 10. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 11. Quintiles IMS Health MIDAS Database: Monthly Sales January 2017.

LRU.MKT.12.2017.0599

- ostrogo povrezhdeniya pochk: aktual»nost» dlya nefrologii i kardiohirurgii. Kliniko-laboratornyj konsilium. 2011;2:90–100. (In Russ.)]
3. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. Нефрология. 2016;20 (1):79–104. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Romyantsev A.S., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G. et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016;20 (1):79–104.] DOI:10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15
4. Ronco C, Legend M, Goldstein SL, Hur M, Tran N, Howell EC et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective. Blood Purification. 2014;37 (4):271–85. DOI:10.1159/000360689
5. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. European Journal of Clinical Investigation. 2010;40 (3):273–6. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02258.x
6. Sahinarlan A, Kocaman SA, Bas D, Akyel A, Ercin U, Zengin O et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease: Coronary Artery Disease. 2011;22 (5):333–8. DOI:10.1097/MCA.0b013e3283472a71
7. Kafkas N, Demponeras C, Zouboulouglou F, Spanou L, Babalis D, Makris K. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. International Journal of Inflammation. 2012;2012:1–8. DOI:10.1155/2012/189797
8. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A, Galatus S et al. 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. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60 (4):339–45. DOI:10.1016/j.jacc.2012.04.017
9. Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В., Груздева О.В., Зыков М.В., Кашгалап В.В. и др. Роль сывороточного NGAL в оценке госпитального прогноза у мужчин с ИМ с подъемом сегмента ST. Российский Кардиологический Журнал. 2015; (6 (122)): 61–7. [Karetnikova V.N., Osokina A.V., Evseeva M.V., Gruzdeva O.V., Zykov M.V., Kalaeva V.V. et al. Role of the serum NGAL for assessment of hospital prognosis in men with ST elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2015; (6):61–67.] DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-61-67
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.А., Васюк Ю.А., и др. Хроническая СН (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.A., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18 (1):3–40.] DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
11. Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Васильева М.П. Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек. Клиническая нефрология. 2013; (2):5–9. [Rudenko T.E., Kutyrina I.M., Vasylyeva M.P. Natriuretic peptides: diagnostic and prognostic significance in chronic kidney disease. Clinical nephrology. 2013;2:5–9.]
12. Пулин А.А., Фомин В.В., Мухин Н.А. Значение натрийуретических пептидов в оценке водно-солевого обмена при хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2014;86 (1):95–102. [Pulin A.A., Kustova T.Iu., Fomin V.V., Mukhin N.A. The significance of natriuretic peptides in the evaluation of water-salt metabolism in chronic kidney disease. Therapeutic archive. 2014;86 (1):95–102.]
13. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Крикунова О.В., Крикунов П.В., Шабельникова Е.И. Мозговой натрий-уретический пептид сыворотки крови и его значение у больных с ОКС с разными типами митохондриальной дисфункции. Клиническая медицина. 2013;91 (3):25–7. [Vasyuk Yu.A., Kulikov K.G., Krikunova O.V., Krikunov P.V., Shabel'nikova E.I. Serum brain natriuretic peptide and its role in acute coronary syndrome with different types of mitochondrial dysfunction. Clinical medicine. 2013;91 (3):25–7.]
14. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Михайлова Е.В. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных ОКС. Фундаментальные исследования. 2013; (9–4):698–702. [Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Mikhailova E.V., Parfenova E.A. The role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the early prediction of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. Fundamental research. 2013;9–4:698–702.]
15. Macdonald S, Arendts G, Nagree Y, Xu X-F. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. BMC Cardiovascular Disorders [Интернет]. 2012 [цитируется по 2 март 2018 г.];12 (1). DOI:10.1186/1471-2261-12-8
16. Rajiv C, Dipika G, Ben AK, Alejandro De La PL, Hermineh A, Elizabeth L et al. Cardioresenal biomarkers in acute heart failure: Cardioresenal biomarkers in acute heart failure. Journal of Geriatric Cardiology. 2012;9 (3):292–304. DOI:10.3724/SP.J.1263.2012.02291
17. Аляви А.А., Варисханова С.Ф., Маматкулов Х.А., Хаитов С.Ш., Аминов А.И., Кенжаев С.Р. Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида у больных ОКС после реваскуляризации. Международный журнал интервенционной кардиангиологии. 2012; (29):46–50. [Alavi A.L., Variskhanova S.F., Mamatkulov Kh. A., Khaitov S.Sh., Aminov A.I., Kenjaev S.R. Postrevascularization dynamics of brain natriuretic peptide level in patients with acute coronary syndrome. International journal of interventional cardioangiology. 2012;29:46–50. (In Russ.)]
18. Koca F, Tanboga IH, Can MM, Ozkan A, Keles N, Ceren Tokgoz H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in right and left heart failure: an observational study. Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology [Интернет]. 2011 [цитируется по 3 март 2018 г.]; DOI:10.5152/akd.2011.133
19. Яхонтов Д.А., Коростелева Е.В. Поражение коронарных артерий, структурно-функциональное состояние миокарда и уровень мозгового натрийуретического пептида у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией. Сибирское медицинское обозрение. 2013; (5 (83)): 34–8. [Yakhontov D.A., Korosteleva E.V. Coronary artery disease, structural and functional state of myocardium and brain natriuretic peptide level in patients with coronary heart disease in conjunction with hypertension. Siberian medical review. 2013;5 (83):34–8.]
20. Стародубова А.В., Пинчук Т.В. Диагностические возможности предшественников натрийуретических пептидов у больных с ХСН ишемической этиологии. Лечебное дело. 2014; (3):32–41. [Alieva A.M., Starodubova A.V., Pinchuk T.V. ProBNP and ProANP as markers of ischemic heart failure. Medical business. 2014;3:32–41.]
21. Siasos G, Tousoulis D, Michalea S, Oikonomou E, Vavuranakis M, Athanasiou D et al. Novel biomarkers assessing renal function in heart failure: relation to inflammatory status and cardiac remodelling. Current Medicinal Chemistry. 2014;21(34):3976–83. DOI:10.2174/0929867321666140826114656

Материал поступил в редакцию 28/09/2017