

М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова, П.Ф. Климкин \*

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород

## УРОВЕНЬ ЛИПОКАЛИНА В КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРАТЕГИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

### Резюме

Исследовано содержание липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в крови (s-NGAL) и моче (u-NGAL) у 113 больных ОКС в зависимости от стратегии ревазуляризации. 39 больным ОКС проведено ЧКВ, 41 пациенту с ИМпСТ выполнена ТЛТ. Получены более высокие уровни s-NGAL и u-NGAL у больных с ГЗС КА по сравнению с пациентами без ГЗС. Содержание s-NGAL и u-NGAL при ИМпСТ было выше у больных с неэффективной, чем при эффективной ТЛТ и у больных с противопоказаниями к ней. Уровни как s-NGAL, так и u-NGAL были более высокими у лиц ИМпСТ с фармакоинвазивной стратегией по сравнению с использованием только одного метода ревазуляризации.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, NGAL, чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия.

### Abstract

S-NGAL and u-NGAL content was examined for 113 acute coronary syndrome (ACS) patients, depending on revascularization strategy. 39 (66,1%) ACS patients had transcatheter coronary treatment (TCT), 41 myocardial infarction (MI) patients with ST segment rise (MI-STR) had thrombolytic therapy (TLT). Higher s-NGAL and u-NGAL levels were obtained for patients with haemodynamically meaningful stenoses (HMS) of coronary arteries (CA) as compared with patients not having HMS. S-NGAL and u-NGAL content for MI-STR patients was higher for patients receiving non-effective, rather than effective TLT, and for patients with contraindications to TLT. Both s-NGAL and u-NGAL levels were higher for MI-STR patients to whom pharmacoinvasive strategy was applied, as compared to using only one revascularization method.

**Key words:** acute coronary syndrome, NGAL, transcatheter coronary treatment, thrombolytic therapy.

ГЗС — гемодинамически значимые стенозы, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпСТ — ИМ без подъёма сегмента ST, ИМпСТ — ИМ с подъёмом сегмента ST, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, СКГ — селективная коронарография, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Уже более 50 лет основные позиции в росте смертности от ССЗ принадлежат ишемической болезни сердца, в первую очередь её острым формам [2]. На сегодняшний день эндоваскулярные (ЧКВ, в т.ч. со стентированием) методы лечения являются ведущими в лечении ОКС. В ряде ситуаций, в связи с невозможностью проведения инвазивного вмешательства, в качестве метода реперфузии у больных ИМпСТ на первое место выходит ТЛТ. При этом раннее использование одного из методов восстановления коронарного кровотока, особенно у лиц высокого риска, не только обеспечивает более выраженное ограничение очага некроза, но и улучшает прогноз при ОКС [3].

NGAL известен как наиболее перспективный биомаркер острого повреждения почек [7], но в то же время он может рассматриваться в качестве маркера ряда ССЗ [1]. В эксперименте были обнаружены активный синтез NGAL в атеросклеротических бляшках и индукция его массового синтеза в КА при

коротком гипоксическом стрессе [5]. По данным некоторых авторов, NGAL участвует в процессах свёртывания, активизирующихся в нестабильной атеросклеротической бляшке, приводящих к последующей тромботической окклюзии КА [6]. При этом представляется важным исследование уровня NGAL как в крови, так и моче у больных ОКС в зависимости от выбранной стратегии и эффективности лечения [4].

**Цель исследования:** оценить уровень NGAL в крови и моче у больных ИМ и НС в зависимости от стратегии ревазуляризации.

### Материалы и методы

В исследование включили 113 больных ОКС (81 мужчина и 32 женщины). У 30 (26,5%) пациентов (средний возраст —  $59,3 \pm 9$  лет) в период госпитализа-

\* Контакты. E-mail: climckin2009@yandex.ru. Телефон: (920) 058-49-86

ции диагностирована НС, у 83 (73,5%) (средний возраст  $59,6 \pm 10$  лет) — ИМ, в том числе ИМпСТ — у 59 (71,1%), ИМбпСТ — у 24 (28,9%) больных.

Диагноз ИМ и НС устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями [3]. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с действующими рекомендациями.

СКГ в период госпитализации (в среднем на 5 суток) была выполнена 59 (52,2%) из 113 больных ОКС: 44 (74,6%) — в остром, 15 (25,4%) — подостром периоде заболевания. При этом 39 (66,1%) больным было проведено ЧКВ (коронарная баллонная ангиопластика и/или стентирование) (28 (71,8%) пациентам — в остром, 11 (28,2%) — подостром периоде); 10 (16,9%) — рекомендовано проведение КШ. Анализ данных СКГ проводился в соответствии с Европейскими рекомендациями по реваскуляризации миокарда (2010). ГЗС КА считали стеноз более 50%.

Части ( $n = 41$ ) пациентов с ИМпСТ проведена ТЛТ. Оценку эффективности ТЛТ осуществляли в соответствии с Национальными рекомендациями. ТЛТ у 10 (24,3%) больных проведена в первые 2 ч, 27 (65,9%) — в сроки от 2 до 6 ч и 4 (9,8%) — от 6 до 12 ч от момента появления симптомов. Для ТЛТ использовали: проурокиназу (пууролазу) — у 19 (46,3%), альтеплазу (актилизе) — у 13 (31,7%), тенектеплазу (метализе) — у 8 (19,5%) и у 1 (2,5%) — фортеплазе (фортелизин).

У всех пациентов в 1–3 день госпитализации определяли содержание s-NGAL и u-NGAL (нг/мл) иммуноферментным методом (Human Lipocalin-2/NGAL Quantikine ELISA, R&D Systems (США)). В эти же сроки в крови определяли концентрацию N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа «Вектор-Бест» (Новосибирск).

В зависимости от применённой стратегии ведения в 1–3 сутки госпитализации больных с ИМпСТ ( $n = 59$ ) разделили на четыре группы: 1-я группа — ТЛТ в сочетании с ЧКВ ( $n = 19$ ); 2-я группа — только ТЛТ (ТЛТ без ЧКВ и ТЛТ с ЧКВ, выполненным в подостром периоде) ( $n = 22$ ); 3-я группа — только ЧКВ, выполненное в остром периоде ( $n = 3$ ); 4-я группа — без ТЛТ или ЧКВ ( $n = 15$ ).

В исследование не включали лиц старше 75 лет, а также имеющих хроническую сердечную недостаточность IIБ–III стадии; выраженную дыхательную и/или почечную и/или печёночную недостаточность; сахарный диабет с наличием тяжёлых осложнений; острое инфекционное заболевание; анемию; онко-и/или психические заболевания. Кроме этого, из работы исключали больных, не подписавших 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 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 ( $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ), в %. При приближенно нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ( $\pm SD$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Проведён сравнительный анализ результатов СКГ у пациентов с разными формами ОКС. Как видно из *табл. 1*, пациенты с ОКС чаще имели правый тип кровотока. При ИМ правый тип выявляли чаще, чем у больных НС. В то же время левый тип был выявлен только у пациентов НС, и у них же чаще диагностировали сбалансированный тип коронарного кровотока. При ИМ по сравнению с НС достоверно чаще выявляли ГЗС КА. По количеству поражённых сосудов значимых различий в группах НС и ИМ не выявлено.

Проанализированы уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных НС и ИМ в зависимости от степени поражения КА (*табл. 2*). У больных с ГЗС как при ИМ, так и при НС значения u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP были выше по сравнению с пациентами без ГЗС ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что больные НС с ГЗС имели более высокие значения NGAL как в крови, так и моче по сравнению с пациентами с ИМ. Me NT-proBNP у пациентов ИМ была выше, чем при НС независимо от степени поражения КА.

Таблица 1. Результаты СКГ

Параметры коронарного русла		ОКС, n = 59		p
		НС (n = 14), абс./%	ИМ (n = 45), абс./%	
Тип кровотока	правый	9/64,3	43/95,6	0,006
	левый	2/14,3	-	-
	сбалансированный	3/21,4	2/4,4	0,08
ГЗС *		8/57,1	42/93,3	0,004
Нет ГЗС		6/42,9	3/6,7	
Количество поражённых сосудов у 1 пациента	1	2/14,3	18/40,0	0,11
	2	3/21,4	15/33,3	0,52
	3	3/21,4	9/20,0	1,0

Примечание: \* — ГЗС — гемодинамически значимый стеноз 1 и более сосудов.

41 (69,5%) больному из 59 с ИМпСТ проведена ТЛТ. 18 (30,5%) пациентам ТЛТ не проводили ввиду поздней доставки в стационар (время от начала болевого приступа до вызова бригады скорой помощи > 12 ч). 26 (63,4%) больным ТЛТ выполнена на догоспитальном и 15 (36,6%) — госпитальном этапе. У 27 (65,8%) больных ТЛТ привела к восстановлению кровотока по подсудимой артерии. У 14 (34,2%) пациентов ТЛТ была неэффективной. У 2 больных после проведения ТЛТ были минимальные кровотечения (из мест пункции сосудов) по критериям группы ТИМІ.

У больных ИМпСТ значения u-NGAL и NT-proBNP [6,81 (1,8; 30,8) и 696,55 (381,15; 1290,8)] были выше, чем при ИМбпСТ [2,48 (1,64; 5,73) и 470,06 (115,45; 814,54)],  $p = 0,024$  и  $p = 0,093$  соответственно. Однако, уровень s-NGAL, напротив, был более высоким у пациентов с ИМбпСТ [225,4 (127,8; 276,0)] по сравнению с ИМпСТ [209,2 (146,79; 489,48)] ( $p = 0,442$ ).

Проанализированы уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИМпСТ в зависимости от проведения ТЛТ и её эффективности (табл. 3). Установлено, что у больных ИМпСТ, у которых при проведении ТЛТ не была достигнута реперфузия, уровни u-NGAL ( $p = 0,145$ ), s-NGAL ( $p = 0,201$ ) и NT-proBNP ( $p = 0,048$ ) были почти в 2 раза выше, чем у лиц с успешной ТЛТ. Величина изучаемых маркёров так-

же преобладала у пациентов с неэффективной ТЛТ по сравнению с больными ИМпСТ, которым ТЛТ не проводилась в связи с поздней госпитализацией.

24 (58,5%) из 59 больных ИМпСТ СКГ проведена после ТЛТ (на  $1,14 \pm 0,62$  сут). При этом 21 (51,2%) пациенту (19 — в остром, 2 — подостром периоде заболевания) в день проведения СКГ выполнено ЧКВ, а 3 (7,3%) — рекомендовано проведение КШ в плановом порядке.

Проанализированы уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИМпСТ в 1–3 сутки госпитализации в зависимости от способа реваскуляризации (табл. 4). У больных ИМпСТ, которым была выполнена ТЛТ в сочетании с ЧКВ, уровни u-NGAL и s-NGAL были выше по сравнению с пациентами с другой стратегией восстановления коронарного кровотока (только ТЛТ или только ЧКВ) и лицами, которым ТЛТ или ЧКВ не проводили. Следует отметить более низкие уровни u-NGAL и s-NGAL у больных с первичным ЧКВ. Наиболее высокие значения NT-proBNP выявлены у больных ИМпСТ, которым проведено ЧКВ без выполнения ТЛТ ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, оценка уровня NGAL как в крови, так и моче указывает на активное участие данного биомаркёра в патофизиологических процессах при ОКС.

**Таблица 2.** Уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИС и ИМ в зависимости от степени поражения коронарных артерий, Ме ( $P_{25}$ ;  $P_{75}$ )

Форма ОКС	Степень поражения	u-NGAL, нг/мл	s-NGAL, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл
ИС (n = 14)	ГЗС * (n = 8)	4,61 (2,66; 6,47)	288,8 (132,3; 369,5)	97,95 (21,59; 389,78) <sup>a</sup>
	Нет ГЗС (n = 6)	3,57 (2,4; 4,55)	146,79 (114,85; 407,11)	47,68 (12,14; 120,2) <sup>b</sup>
ИМ (n = 45)	ГЗС (n = 42)	4,26 (1,81; 42,26)	210,31 (144,41; 496,0)	679,09 (392,46; 1545,2) <sup>a</sup>
	Нет ГЗС (n = 3)	2,6 (0,52; 3,9)	149,98 (114,89; 268,4)	248,11 (99,6; 644,04) <sup>b</sup>

Примечание: \* — ГЗС — гемодинамически значимый стеноз; <sup>a</sup> —  $p = 0,004$ ; <sup>b</sup> —  $p = 0,039$ .

**Таблица 3.** Уровни u-NGAL, s-NGAL и NT-proBNP у больных ИМпСТ (n = 59) в зависимости от проведения ТЛТ и её эффективности

Биомаркёр	ТЛТ		ТЛТ противопоказана (n = 18)
	Эффективная (n = 27)	Неэффективная (n = 14)	
u-NGAL, нг/мл	4,87 (1,68; 29,98)	10,47 (6,83; 87,5) <sup>a</sup>	5,18 (1,96; 12,1) <sup>a</sup>
s-NGAL, нг/мл	196,8 (144,6; 422,04)	422,12 (153,6; 751,33)	186,39 (126,59; 411,82)
NT-proBNP, пг/мл	487,47 (276,01; 1321,7) <sup>b</sup>	898,93 (666,79; 1599,03) <sup>b</sup>	769,8 (416,0; 1267,6)

Примечание: <sup>a</sup> —  $p = 0,045$ ; <sup>b</sup> —  $p = 0,048$ .

**Таблица 4.** Уровни u-NGAL, s-NGAL, NT-proBNP у больных ИМпСТ (n = 59) в зависимости от способа реваскуляризации

Способ реваскуляризации	u-NGAL, нг/мл	s-NGAL, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл
ТЛТ в сочетании с ЧКВ (n = 19)	10,28 (2,71; 70,89)	422,2 * (173,04 742,84)	634,1 (381,15; 1321,7)
ТЛТ без проведения ЧКВ (n = 22)	5,62 (1,35; 42,1)	180,39 * (144,35; 306,96)	733,32 (303,58; 1497,3)
Первичное ЧКВ (n = 3)	4,26 (3,8; 53,73)	166,82 (101,88; 173,58)	824,42 (661,62; 1923,4)
Без проведения ТЛТ или ЧКВ (n = 15)	6,09 (0,98; 10,68)	209,2 (127,36; 630,86)	759,48 (368,74; 1259,8)

Примечание: \* —  $p = 0,028$ .

## Выводы

1. У больных с ГЗС КА независимо от формы ОК (НС или ИМ) установлены более высокие уровни NGAL в крови и моче по сравнению с пациентами без ГЗС.

2. При ИмпСТ содержание NGAL в крови и моче было выше у пациентов с неэффективной ТЛТ, чем с эффективной и у больных с противопоказаниями к ней.

3. При ИмпСТ более высокие значения NGAL как в крови, так и моче получены у лиц с комбинированной фармакоинвазивной стратегией по сравнению с применением только одного метода реваскуляризации.

Ⓐ

## Список литературы

1. Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. Т. 2, № 38. С. 90–100.

2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11, № 1. С. 5–10.
3. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е издание. М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. 528 с.
4. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review // Clin. Chem. Lab. Med. 2012. Vol. 50, № 9. P. 1533–1545.
5. Hemdahl A.L., Gabrielsen A., Zhu C. et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26, № 1. P. 136–142.
6. Pinelli A., Trivulzio S., Rossoni G. et al. Factors involved in sudden coagulation observed in patients with acute myocardial infarction // In Vivo. 2012. Vol. 26, № 6. P. 1021–1025.
7. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A. et al. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure // Nefrologia. 2012. Vol. 32, № 1. P. 44–52.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*

# ИНВИТРО®

## ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

- Сертификационные циклы дополнительного профессионального образования;
- Ежедневные прямые трансляции на Первом медицинском канале;
- Регулярные научно-практические конференции и круглые столы в регионах России, Украины, Белоруссии и Казахстана.

## НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ РАБОТА

- Междисциплинарная программа с академиками РАН по выявлению социально-значимых заболеваний у населения РФ посредством лабораторных исследований;
- Издание методических пособий и рекомендаций совместно с ведущими медицинскими учреждениями страны;
- Клинические и эпидемиологические исследования.

## СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

- Клубное движение для врачей;
- Группа «Специалисты сферы здравоохранения» в социальной сети Facebook.

doctor@invitro.ru  
8-800-200-363-0  
www.invitro.ru

1 MEDTV



INVITRO  
ОБРАЗОВАНИЕ

