

ЛИПОКАЛИН (NGAL) – МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ю. Винник¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Репина^{1,3,4}, Е. Серова^{1,3}, кандидат медицинских наук,
Ю. Котловский², доктор медицинских наук, профессор,
А. Якименко², А. Габриелян¹, А. Репин⁴

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Центральная научно-исследовательская лаборатория
Красноярского ГМУ

³Красноярская межрайонная клиническая больница №7

⁴Сибирский клинический центр ФМБА России

E-mail: ekaterina_s_07@mail.ru

Показаны высокая информативность исследования липокалина для прогнозирования риска развития острого повреждения почек (ОПП) при остром панкреатите и абсолютная значимость метода исследования NGAL для подтверждения ОПП, в том числе и в ургентной хирургии.

Ключевые слова: острый панкреатит, острое повреждение почек, липокалин.

Нарушение функций почек при полиорганной недостаточности, развивающейся вследствие ургентной хирургической патологии органов брюшной полости, остается актуальной проблемой, летальность при которой достигает 70–90% [10]. Острое повреждение почек (ОПП) при остром панкреатите обусловлено грубыми микроциркуляторными изменениями в паренхиме почек, возникающими на фоне эндотоксемии. По мере прогрессирования острого панкреатита увеличение концентрации оксида азота приводит к цитотоксическому эффекту, накоплению токсических субстанций от незавершенных процессов метаболизма и неблагоприятному прогнозу в отношении функций тканей органов-мишеней [3].

Согласно новым (2012) рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по ОПП (табл. 1), значительно расширен круг пациентов, которым необходима специализированная медицинская помощь.

Помимо коррекции требований к приросту креатинина крови и уменьшению объема мочи были предложены новые маркеры для диагностики ОПП [6]. Один из них – липокалин-2 (NGAL) – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой. NGAL выполняет много важных функций: он является компонентом острой фазы воспалительного ответа, стимулирует пролиферацию поврежденных клеток, особенно эпителиальных, ему присуща бактериостатическая активность. Липокалин-2 в зависимости от различных состояний (нормальное или патологическое) секретируется большим количеством различных клеток (гепатоцитами, иммунными клетками, клетками почечных канальцев, клетками пищеварительного и респираторного тракта) при воспалении, инфекциях, неопластической пролиферации, ишемии. Согласно В.В. Велькову, при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке крови (в 7–16 раз), так и в моче (в 25–1000 раз) [1]. Источником секреции высокого уровня липокалина-2 являются легкие, печень, нейтрофилы-макрофаги и другие клетки иммунной системы.

При ОПП происходит быстрое и массовое (в 1000 раз) повышение синтеза мРНК, кодирующей NGAL, в восходящем колоне петли Генле и собирательных трубках. В итоге в плазме возрастает содержание NGAL, синтезированного вне почек (он поступает в почки и реабсорбируется в проксимальных канальцах). Его задача – уменьшить тяжесть повреждений в проксимальных канальцах. В дистальных сегментах нефрона после их повреждения в течение нескольких часов происходит локальный мощный синтез липокалина-2. Его функцией являются бактериостатическое действие на дистальный уrogenитальный тракт и стимулирование выживания и пролиферации в дистальном сегменте клеток, подвергаемых апоптозу при ишемическом ОПП. Многими авторами отмечается высокая значимость NGAL в нефрологии и кардиохирургии [4, 5].

Нами исследован уровень липокалина у больных с разными формами острого панкреатита в 1-е сутки поступления в стационар.

В 2012–2014 гг. мы наблюдали 58 пациентов, находившихся на лечении в 1-м хирургическом отделении Красноярской межрайонной клинической больницы №7 с диагнозом острого панкреатита в возрасте от 20 до 60 лет, без ренальной патологии и сахарного диабета в анамнезе. Из них отечная форма острого панкреатита была диагностирована у 43 (74,1%) пациентов, асептический панкреонекроз – у 8 (13,8%), инфицированный панкреонекроз – у 7 (12,1%). Диагноз острого панкреатита был подтвержден лабораторно, данными УЗИ и компьютерной томографии (КТ) в 1-е сутки поступления в стационар.

С целью выявления ранних признаков ОПП у пациентов в 1-е сутки определяли также содержание NGAL в разовой порции мочи, причем у 45 (77,6%) поступивших в 1-м анализе мочи выявлена протеинурия разной степени без признаков ОПП по критериям KDIGO, у 5 (8,6%) пациентов доказано ОПП (по KDIGO).

Исследование липокалина проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Тест Urine выполняли иммуноферментным методом (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA BioVendo Laboratory Medicine, Inc). Нормальное содержание липокалина в моче составляет 0,9–9,0 нг/мл.

Также были обследованы 15 здоровых (без почечной патологии в анамнезе) в возрасте от 20 до 40 лет (контрольная группа).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel с соблюдением принципов статистического

Таблица 1

Стадии ОПП (KDIGO) [8]

Стадия	Критерии по уровню креатинина	Критерии по количеству мочи
I	Увеличение ≥ 26 мкмоль/л на протяжении 48 ч или увеличение в пределах $\geq 1,5$ – $1,9$ мкмоль/л от последнего известного значения	$< 0,5$ мл/кг/ч на протяжении > 6 ч
II	Увеличение ≥ 2 до $2,9$ мкмоль/л	$< 0,5$ мл/кг/ч на протяжении > 12 ч
III	Увеличение > 3 или $353,6$ мкмоль/л, или у больных моложе 18 лет скорость клубочковой фильтрации < 35 мл/мин/1,73 м ² , или начало заместительной почечной терапии	$< 0,3$ мл/кг/ч > 24 ч или анурия в течение 12 ч

анализа, принятых для исследований в биологии и медицине.

У 43 (100%) пациентов с отечной формой острого панкреатита показатели липокалина варьировали в пределах 0,84–135,66 нг/мл, в том числе у 26 (60,5%) из них (пациенты без клинико-лабораторных признаков ОПП) – в пределах 0,84–11,82 нг/мл, у 14 (32,6%) (без клинико-лабораторных признаков ОПП, но с протеинурией в пределах 0,45–1,69 г/л) – от 13,8 до 93,46 нг/мл и у 3 (6,9%) больных (увеличение уровня креатинина в 1,5–2 раза, снижение диуреза, протеинурия от 0,59 мг/л до 4 г/л) были в пределах 125,02–135,66 нг/мл.

У 15 (100%) пациентов с панкреонекрозом показатели липокалина составляли от 1,92 до 189,06 нг/мл. При этом у 6 (40%) пациентов со стерильной формой панкреонекроза (без клинико-лабораторных признаков ОПП) показатели липокалина были в пределах 1,92–13,94 нг/мл и у 2 (13,3%) обследованных (с клинико-лабораторными признаками ОПП) – 29,14–67,96 нг/мл. У 4 (26,7%) пациентов с инфицированным панкреонекрозом уровень липокалина варьировал от 1,92 до 189,06 нг/мл, у 2 (13,3%) больных (без клинико-лабораторных признаков ОПП) были соответственно 67,96 и 189,06 нг/мл и у 1 (6,7%) пациента (с клинико-лабораторными данными, характерными для I стадии ОПП) составлял 164,94 нг/мл.

Таким образом, у пациентов с разными формами острого панкреатита (отечной и деструктивными) при поступлении выявлено как нормальное, так и повышенное содержание липокалина в моче: при отечной форме острого панкреатита нормальный его уровень установлен у 25 (58,1%) больных, умеренно повышенный – у 15 (34,9%) больных без признаков ОПП и у 3 (7%) – с признаками ОПП. У 7 (46,7%) больных с панкреонекрозом без признаков ОПП были нормальные и повышенные показатели липокалина и у 8 (53,3%) пациентов с признаками ОПП – повышенные.

Отмечена четкая зависимость между уровнем креатинина крови и липокалина в моче, особенно при высоких показателях креатинина (табл. 2). Этот факт отмечается и другими исследователями [2, 7].

Выявлена сильная корреляционная связь между уровнем креатинина крови и липокалина мочи (коэффициент корреляции Пирсона 0,85).

При высокой протеинурии обнаружена подобная взаи-

мосвязь с уровнем липокалина [1]. У 52 (89,7%) обследованных отмечалась протеинурия той или иной степени выраженности. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,91 (прямая сильная корреляционная связь).

При этом следует отметить, что уровень липокалина не зависит от формы острого панкреатита (отечной формы, стерильного или инфицированного панкреонекроза).

Таким образом, липокалин (NGAL) является маркером ОПП, и чем более выражено повреждение, тем более значимы его цифры.

Липокалин не является идеальным биомаркером ОПП, так как NGAL представляет собой смесь из антител, вырабатываемых нейтрофилами, кардиомиоцитами и другими клетками (например, легких, печени, желудка, толстой кишки, матки, предстательной железы) [9].

Тем не менее продемонстрирована высокая информативность исследования липокалина в комплексе с другими методами лабораторной диагностики для прогнозирования риска развития ОПП при любой форме острого панкреатита и абсолютная значимость метода исследования NGAL для подтверждения наличия ОПП.

Литература

1. Вельков В.В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011; 2 (38): 90–100.
2. Иванов Д.Д., Калантаренко Ю.В., Корочев А.В. и др. Информативность исследования липокалина (NGAL) у пациентов с острым повреждением почек // Почка. – 2012; 2: 34–6.
3. Дибиров М.Д., Костюченко М.В., Рамазанова Ю.И. и др. Особенности профилактики и лечения дисфункции печени и почек при остром панкреатите // Украинский журнал хірургії. – 2011; 2: 40–4.
4. Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г. и др. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики // Вестн. трансплантол. и искусственных органов. – 2010; 1: 94–9.
5. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // Нефрология. – 2009; 3: 9–18.
6. Рей С.И. Острое почечное повреждение. Современные аспекты диагностики профилактики и лечения // Мед. алфавит. Неотложная медицина. – 2013; 4: 43–50.
7. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеев Е.Р. и др. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом // Функциональные исследования. – 2013; 9 (ч. 4): 698–702.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney inter. – 2012; Suppl. 2: 1–138.
9. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G. et al. Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease // CJASN. – 2008; 1: 27.
10. Watanabe S. Acute pancreatitis. Overview of medical aspects // Pancreas. – 1998; 16 (3): 307–11.

LIPOCALIN (NGAL) IS A MARKER FOR ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Professor Yu. Vinnik¹, MD; E. Repina^{1,3,4}, E. Serova^{1,3}, Candidate of Medical Sciences; Professor Yu. Kotlovsky², MD; A. Yakimenko²; A. Gabrielyan¹; A. Repin⁴
¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
²Central Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University
³Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital Seven
⁴Siberian Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia

The authors show the high informative value of a lipocalin investigation in predicting the risk of acute kidney injury in acute pancreatitis and the absolute value of the HGAL test in verifying acute kidney injury, including that during urgent surgery.

Keywords: acute pancreatitis, acute kidney injury, lipocalin.

Таблица 2
Взаимосвязь между уровнем креатинина крови и липокалина мочи при остром панкреатите

Форма острого панкреатита	Уровень креатинина крови, мкмоль/л	Уровень липокалина мочи, нг/мл
Отечная без признаков ОПП	82,5–108,2	0,84–11,2
Отечная без признаков ОПП с протеинурией	100,6–130,7	13,8–93,46
Отечная с признаками ОПП и протеинурией	124,1–180,8	125,02–135,66
Асептический панкреонекроз без признаков ОПП	90,5–127,6	1,92–13,94
Асептический панкреонекроз с признаками ОПП	104,6–148,9	29,14–67,96
Инфицированный панкреонекроз без признаков ОПП	98,5–170,7	67,96–189,06
Инфицированный панкреонекроз с признаками ОПП	200,7	164,94