

А. Я. Квасневский, А. А. Нетребко, О. П. Никитенко, А. И. Гоженко

РОЛЬ ЛИПОКАИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина,
П «Украинский НИИ медицины транспорта», Одесса, Украина

Summary. Kvasnevsky A. Ya., Netrebko A. A., Nikitenko O. P., Gozhenko A. I. **LIPOCAINES AND THEIR ROLE IN THE DIAGNOSIS OF RENAL ACUTE DAMAGES IN THE PATIENTS WITH KIDNEY STONE DISEASE.** – *Military-Medical Clinical Centre of the Southern region, Odessa, Ukraine; SE “Ukrainian research Institute for medicine of transport”, Odessa, Ukraine.* It has been established that lipocaines level in kidney stone disease (KSD) patients is thrice higher than in nephrologically healthy ones. The authors recommend to use this method as an additional marker in patients with KSD.

Key words: kidney stone disease, lipocain’s level.

Реферат. Квасневский А. Я., Нетребко А. А., Никитенко О. П., Гоженко А. И. **РОЛЬ ЛИПОКАИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ.** Показано, что уровень липокалинав моче у больных с мочекаменной болезнью в три раза больше, чем у нефрологически здоровых пациентов. Авторы рекомендуют использовать данную методику в качестве диагностического маркера у пациентов с МКБ.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, уровень липокаина.

Реферат. Квасневський А. Я., Нетребко А. А., Нікітенко О. П., Гоженко А. І. **РОЛЬ ЛІПОКАЇНУ В ДІАГНОСТИЦІ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ.** Показано, що рівень ліпокалінав сечі у хворих з сечокам'яною хворобою в три рази більше, ніж у нефрологічних здорових пацієнтів. Автори рекомендують використовувати дану методику в якості діагностичного маркера у пацієнтів з МКБ.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, рівень ліпокаїну

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) по определению KDIGO (2012) является клиническим синдромом, характеризующимся повышением концентрации креатинина в сыворотке на 0,3 мг / дл (26,5 ммоль / л) в течение 48 ч, или 1,5-кратным увеличением в течение последних 7 дней, или наличием диуреза <0,5 мл / кг / ч в течение 6 ч. Для ОПП характерен широкий спектр расстройств — от временного повышения концентрации биологических маркеров повреждения почек до тяжелых метаболических и клинических расстройств, например, острой почечной недостаточности (ОПН), требующих заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1-5].

Заболеваемость ОПП в общей популяции составляет от 181 до 288 на 100000 населения и неуклонно увеличивается [5-8]. По данным «Nationwide in -patient sample», (США) [6] более, чем у пяти с половиной миллионов госпитализированных за 15 лет пациентов диагностировано ОПП, из них 598768 больным потребовалось проведение ЗПТ. По данным проведенных рандомизированных исследований (2002–2006 г.г.) количество пациентов в отделениях интенсивной терапии, нуждающихся в ЗПТ, возросло с 50 пациентов на миллион населения в конце 80–90-х годов до 270 пациентов на миллион населения в 2006 году [6].

ОПП весьма часто развивается у больных в критическом состоянии и, будучи в таких случаях независимым фактором риска смерти, ассоциируется с высокой летальностью. Последняя, несмотря на значительный прогресс медицинской науки и практики, на протяжении последних трех десятилетий практически не изменилась, оставаясь в диапазоне от 28 до 90%, что зависит от этиологии и тяжести ОПП, характера основной и сопутствующей патологии, возраста больных, профиля отделения интенсивной терапии и ряда других факторов. Среди больных, нуждающихся в ЗПТ, показатели летальности максимальные и достигают 50–70% [9, 10].

Сообщения о частоте развития ОПП у госпитализированных больных неоднозначны, что можно объяснить рядом факторов, включая различные определения синдрома в разных странах и даже лечебных учреждениях одной и той же страны, неполноценное обследование, неоднозначную трактовку клинико-лабораторных параметров и др. ОПП встречается у 3–7% госпитализированных пациентов и у 25–30% больных отделений интенсивной терапии. При этом частота данного заболевания за последние 10–15 лет увеличивается. Госпитальная летальность больных с ОПП превышает 20 %, что существенно выше таковой у больных без ОПП, которая составляет 2–3 %. В отдельных группах (дети, пациенты пожилого возраста, больные с полиорганной патологией) смертность от данного заболевания может достигать 80% [1-3, 5, 7, 11, 12].

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из самых распространенных заболеваний, известное медицине еще с древности. С камнями в мочевыводящей системе сталкивались еще жители Древнего Египта около 4000 лет назад. Сейчас эта проблема также широко распространена во всем мире, правда, цифры заболеваемости сильно варьируют в зависимости от страны и даже региона, поскольку заболевание очень чувствительно к природным условиям и уровню жизни. Риск развития МКБ составляет 5 - 10%, заболеваемость у мужчин в 3 раза выше, чем у женщин. МКБ наиболее часто возникает у пациентов в возрасте 40 - 50 лет. По данным исследования эпидемиологии МКБ, проведенного Ромео в 2010 году, частота уrolитиаза в таких странах, как США, Италия, Германия, Испания, Япония, за последние 20 лет удвоилась, при этом именно в последние годы наблюдается наиболее драматический рост этого показателя [13-15].

Известно, что среди достаточно успешно применяемых методов лабораторной диагностики МКБ выделяют связанный с желатиназой нейтрофилов липокалин-2 (NGAL) [16]. Он принадлежит к суперсемейству липокалинов, небольших внеклеточных белков, характеризующихся способностью связывать малые гидрофобные молекулы, такие как ретинол. NGAL обычно экспрессирует в очень низких концентрациях во многих тканях человека, включая почки, легкие, кишечник. Из-за небольшого размера и относительно высокой устойчивости к действию протеиназ в экстрацеллюлярном пространстве NGAL секретируется и может быть измерен в моче. Это позволяет использовать его в качестве раннего маркера различных видов патологии почек. В моче NGAL определяют как свободную молекулу, так и в комплексе с MMP-9. В моче липокалин - 2 появляется, как правило, только при повреждении проксимальных канальцев за счет роста его синтеза *denovo* в дистальных отделах нефрона, что имеет место при ОПП. Существуют и другие источники липокалина-2, поскольку NGAL, как было отмечено ранее, хотя и в незначительных количествах, синтезируется в печени, легких и других органах и тканях [17-20].

Цель исследования: выявить и проанализировать роль липокалинов в диагностике ОПП у больных с МКБ.

Материалы и методы. Объектом нашего исследования послужили 25 пациентов с МКБ, находившиеся на стационарном лечении в клинике урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона МО Украины. Группу контроля составили 20 пациентов без нефрологической патологии. У каждого больного из группы I фиксировали клинические проявления заболевания, влияние проводимых хирургических вмешательств и лекарственной терапии на показатели функционального состояния организма для последующего сопоставления с результатами лабораторных исследований. Всем больным в динамике наблюдений выполняли общий анализ крови и мочи, а анализировали традиционный и наиболее универсальный биомаркер функционального состояния почек – уровень креатинина в моче (CRB), а также проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (GFR).

В качестве одного из новых и перспективных биомаркеров, имеющего важное диагностическое, патогенетическое и прогностическое значение для раннего обнаружения ОПП и хронической болезни почек (ХБП) [16-20], использовали показатель содержания липокалина-2 (связанного с желатиназой нейтрофилов липокалина NGAL) в моче, который определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью набора фирмы “НycultBiotech” (Нидерланды) на анализаторе RT - 2100С “Rayto” (Япония). Перемешивание и термостатирование реагентов проводили в шейкере-инкубаторе – ELMi SkylineShaker ST-3 (Латвия). Для центрифугирования образцов использовали центрифугу 5415R «Eppendorf» (Германия), для промывки планшетов – устройство отмывки иммунологических планшетов автоматическое MB-350 фирмы “TechnoformBautech” (Германия). Статистический анализ выполняли с помощью программы Statistica (StatSoft, Inc. (2001) STATISTICA (data of an analysis of software system), version 6. www.statsoft.com. Для оценки связи между параметрическими показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона. Сравнение параметрических групп данных проводили с помощью критерия Стьюдента. Для сравнения непараметрических групп пользовались критерием χ^2 .

Результаты исследований и их обсуждение. Исследования были проведены в клинике урологии и нефрологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона МО Украины. Было выбрано две группы: первая – 25 пациентов с МКБ, находившихся на стационарном лечении и вторая – контрольная – 20 пациентов без нефрологической патологии.

Общая характеристика изучаемой группы пациентов с МКБ: в возрасте от 20 до 40 лет было 10 человек (40%) от общего количества больных; от 41 до 60 лет – 2 (8%) больных; от 61 до 80 лет – 13 пациентов, что составило 52%. Все обследованные больные – лица мужского пола. Средний возраст составил $50,88 \pm 8,51$ года.

В 84% случаев больные предъявляли почечные жалобы. Наличие признаков мочевого синдрома в общей группе больных отмечалось в 88% случаев. При этом протеинурия выявлена у 20 человек (80%), лейкоцитурия – у 22 больных (88 %) и эритроцитурия – у 20 (80%). Средний показатель плотности мочи у больных составил $1016,48 \pm 2,79$. Показатели общего анализа крови у пациентов с МКБ представлены в табл. 1.

Таблица 1

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Показатель	M \pm m
Эритроциты, 1×10^{12} /л	4,25 \pm 0,15
Гемоглобин, г/л	133,05 \pm 4,64
Тромбоциты, 1×10^9 /л	260,72 \pm 36,86
Лейкоциты, 1×10^9 /л	8,57 \pm 1,39
СОЭ, мм/ч	45,27 \pm 3,8

Примечание: $p \leq 0,05$

Были также проанализированы некоторые показатели гомеостаза у пациентов с МКБ, результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2.

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Показатель	M \pm m
Билирубин общий, ммоль/л	10,9 \pm 2,28
АЛТ, МО/мл	15,98 \pm 3,82
АСТ, МО/мл	12,71 \pm 2,78
Глюкоза, ммоль/л	5,42 \pm 0,42
Креатинин, ммоль/л	0,086 \pm 0,012
Мочевина, ммоль/л	7,3 \pm 1,05

Примечание: $p \leq 0,05$

Показатели микроэлементов в моче и креатинин мочи у обследованных больных представлены в табл. 3.

Таблица 3.

АНАЛИЗ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В МОЧЕ И КРЕАТИНИНА У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Показатель	M±m
K, ммоль/сут	26,216 ±4,2
Na, ммоль/сут	86,5±13,85
Хлориды, ммоль/сут	245,96 ±33,6
Фосфор, ммоль/л	7,9±0,97
Креатинин мочи, ммоль/л	2,37±0,39

Примечание: p≤0,05

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД EPI. Средние показатели СКФ составили 90,84±13,19мл / (мин×1,73 м2).

* Определяя уровень липокалина у больных с МКБ и в контрольной группе сравнения установили: средние показатели составили соответственно 39,66±38,65нг/мл и 11,627±6,73нг/мл.

Выводы

Таким образом, уровень липокалина в моче у больных с мочекаменной болезнью в три раза превышает таковой у нефрологически здоровых пациентов, что также может быть использовано в качестве диагностического маркера у пациентов при МКБ.

Литература/References

1. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек // Нефрология. – 2009. – Т. 13, №3. – С. 9-18. Smirnov A. B., et al. Problems of diagnostics and stratification of severity of kidney acute damage // Nephrology.- 2009.- Vol. 13, N 3.- P. 9- 18 (Rus.)
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int Suppl. - 2012. - Vol. 2. - P. 1–126.
3. Prowle J.R., Chua H.R., Bagshaw S.M., Bellomo R. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury — a systematic review // Critical Care. - 2012. - Vol. 16. - P. 230.
4. Jun M., Heerspink H.J., Ninomiya T. et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5 (6). – P. 956–963.
5. Ali T., Khan I., Simpson W. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study // J Am Soc Nephrol. - 2007. - Vol. 18.- P.1292-1298.
6. Waika S.S., Curhan G.C., Wald R, McCarthy E.P., Chertow G.M. Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002 // J Am Soc Nephrol. - 2006. - Vol. 17.- P. 1143–1150.
7. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al. Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002 // J Am Soc Nephrol. - 2006. - Vol.17.- P. 1143–1150.
8. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients // Am J Nephrol. - 2012. - Vol. 35.- P.349–355.
9. Hack C.E., Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Sours of and a target for inflammation // Crit Care Med. - 2001.- Vol. 29 (Suppl). - P. S21–S27.
10. Kwon O., Phillips C.L., Molitoris B.A. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells // Am J Physiology Renal Physiology. - 2002. - Vol. 282. - F1012–F1019.
11. Schneider J., Khemani R., Grushkin C. et al. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38 (3). – P. 933–939.4.

12. Thakar C.V., Christianson A., Almenoff P. et al. Degree of Acute Kidney Injury before Dialysis Initiation and Hospital Mortality in Critically Ill Patients // *Int J Nephrol.* - 2013. - Vol. 13. - Article ID 827459.
13. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis // *Eur Urol Suppl.* – 2010. - Vol. 9. - P. 802 - 806.
14. Indridason O.S., Birgisson S., Edvardsson V.O., Sigvaldason H., Sigfusson N., Palsson R. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study. // *Scand. J. Urol. Nephrol.* - 2009. - Vol. 40, N 3. - P. 215 - 220.
15. Romero V., Akpınar H., Assimos D.G. Kidney Stones: A Global Picture of Prevalence, Incidence, and Associated Risk Factors. // *Rev Urol.* - 2010. - Vol. 12, N 2 - 3. - P. 86 - 96.
16. Haase M. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan et al. // *American Journal of Kidney Diseases.* - 2009. – Vol. 54. – Iss. 6. – P. 1012-1024.
17. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans / Y. Wang, K.S. Lam, E.W. Kraegen et al. // *Clin. Chem.* - 2007. – Vol. 53. – No. 1. – P. 34 - 41.
18. Parikh C.R., Jani A., Mishra J., et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation // *Am J Transplant.* - 2006. - Vol. 6.- P.1639–1645.
19. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury / C. Liebetrau, O. Dorr, H. Baumgarten et al. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* - 2013. – Vol. 73. – No. 3. – P. 392-399.
20. Lipocalin-2 plasmatic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus / E. De la Chesnaye, L. Manuel-Apolinar, A. Zarate et al. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* - 2015. – Vol. 8. – Iss. 2. - P. 2853-2859.

Работа поступила в редакцию 21.06.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования