

# Сравнительная оценка мочевого NGAL и периоперационных факторов в прогнозировании неблагоприятных исходов острого почечного повреждения у кардиохирургических больных пожилого возраста

**С.В. Колесников, А.С. Борисов**

**ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск**

Comparative evaluation of urinary NGAL and perioperative factors in predicting adverse outcomes of acute kidney injury in cardiac surgery in elderly patients

**S.V. Kolesnikov, A.S. Borisov**

**Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk**

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, NGAL, предикторы, пожилой возраст, кардиохирургия.

Уровень мочевого NGAL может являться предиктором острого почечного повреждения (ОПП) и исходов кардиохирургического вмешательства. Целью исследования была сравнительная оценка мочевого NGAL и периоперационных факторов как предикторов неблагоприятных исходов ОПП у категории кардиохирургических больных старше 65 лет.

Проспективное когортное исследование проведено у 81 пациента от 65 до 80 лет. Материалом исследования была моча, собранная из уретрального катетера непосредственно перед операцией и через 4 часа после кардиохирургического вмешательства. Количественный анализ NGAL в моче проводился иммунохемилюминесцентным методом. В результате ROC-анализа показано, что послеоперационный уровень мочевого NGAL является ранним маркером развития ОПП после кардиохирургических вмешательств у больных пожилого возраста (AUC 0,75; 93% ДИ 0,60–0,90). Время операции и искусственного кровообращения являются главными факторами в прогнозировании диализ-зависимого ОПП (AUC 0,86, 95% ДИ 0,75–0,97; AUC 0,85, 95% ДИ 0,75–0,95 соответственно). Содержание NGAL в моче является предиктором продолжительности ЗИТ свыше 5 суток у пожилых кардиохирургических пациентов с ОПП (AUC 0,89, 93% ДИ 0,64–1,0). Определение NGAL может быть полезным в прогнозировании летальных исходов в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов пожилого возраста (AUC 0,82, 94% ДИ 0,69–0,95).

Urinary NGAL levels may be a valid predictor of acute kidney injury (AKI) and cardiac surgery outcomes. The aim of the study was a comparative evaluation of urine NGAL and factors in cardiovascular surgery as a predictor of adverse outcome AKI in elderly patient after cardiac surgery. A prospective cohort study was performed in 81 patients 65 to 80 years. Researching material was urine from catheter immediately before surgery and 4 hours after cardiac surgery. Analysis of NGAL in urine was performed by quantifying immuno-hemiluminescent method. In a result ROC-analysis showed that the level of postoperative urinary NGAL is an early marker of AKI after cardiac surgery in elderly patients (AUC 0,75; 93% CI 0,60–0,90). The time of surgery and cardiopulmonary bypass are the main factors in predicting dialysis-dependent AKI (AUC 0,86, 95% CI 0,75–0,97; AUC 0,85, 95% CI 0,75–0,95, respectively). Urinary NGAL is a useful predictor of duration RRT above 5 days in elderly patients undergoing cardiac surgery with AKI (AUC 0,89, 93% CI 0,64–1,0). Determination of urinary NGAL may be useful in predicting death in the postoperative period of cardiac surgery in elderly patients (AUC 0,82, 94% CI 0,69–0,95).

**Key words:** acute kidney injury, NGAL, predictors, elderly patient, heart surgery.

## Введение

Острое повреждение почек (ОПП) является частым и серьезным осложнением в сердечно-сосудистой хи-

рургии [18], встречающимся приблизительно у половины взрослых пациентов, с потребностью в ЗИТ от 1 до 5% [15, 19]. Стандартные клинические дефиниции ОПП применяются с использованием критериев RIFLE (Risk,

Injury, Failure, Loss, and ESRD) и AKIN (Acute Kidney Injury Network) [3, 8]. Однако сывороточный креатинин не является идеально применимым для диагностики ОПП [3].

Современные литературные данные свидетельствуют, что мочевые биомаркеры ОПП не обладают 100% корректностью в ее идентификации в сравнении со стандартным определением сывороточного креатинина. Несмотря на это, увеличивается количество публикаций, подтверждающих, что определение некоторых биомаркеров может улучшить диагностику у пациентов с высоким риском развития ОПП [12, 16]. Сердечно-сосудистая хирургия, как категория высокого риска, уже давно является полем для проспективного изучения биологических маркеров ОПП: нейтрофильного желатиназно-ассоциированного липокалина (NGAL) [16], цистатина С (СуС) [9], молекулы повреждения почек 1 (KIM-1) [7], интерлейкина-18 (IL-18) [13] и  $\beta$ -глутатион-S-трансферазы ( $\beta$ -GST) [4].

Биомаркеры могут быть разделены на две основные категории: конституциональные и индуцибельные. Конституциональные – это протеины/энзимы, в норме присутствующие в клетках почечных канальцев и не обнаруживающиеся в значительных концентрациях, но выделяемые в мочу при прямом повреждении клеток. Соответственно, индуцибельные протеины/энзимы не обнаруживаются в норме в клетках канальцев, но выделяются только при индукции клеточного ответа почечных канальцев на их повреждение. К конституциональным маркерам ОПП относят цистатин С (СуС),  $\beta$ , $\rho$ -глутатион S-трансфераза ( $\beta$ , $\rho$ -GST). Напротив, к индуцибельным биомаркерам причисляют KIM-1 и NGAL, продукция которых увеличивается в прямой зависимости от степени повреждения нефрона [10].

Известно, что уровень мочевого NGAL может являться как полезным прогностическим маркером необходимости заместительной почечной терапии (ЗПТ), так и прогнозирования внутрибольничной летальности [6]. Вместе с тем установлено, что возраст пациента способен изменять уровень секреции NGAL. У детей ОПП по данному биомаркеру можно выявлять значительно точнее, чем у взрослых [5].

Популяция кардиохирургических пациентов старше 65 лет представляет высокий риск развития послеоперационного ОПП в силу имеющихся у них исходно сниженных биологических резервов, в том числе объема паренхимы почек. Ее функциональная способность, выраженная в значении СКФ, регистрируется сниженной у данной категории больных [11]. Научные работы, посвященные оценке NGAL у пожилых пациентов, единичны [6, 14]. Сравнительная оценка мочевого NGAL и периоперационных факторов в прогнозировании неблагоприятных исходов у кардиохирургических больных пожилого возраста с ОПП ранее не проводилась.

**Цель исследования:** сравнительная оценка мочевого NGAL и периоперационных факторов как предикторов неблагоприятных исходов ОПП у категории кардиохирургических больных старше 65 лет.

### Материалы и методы

Проспективное когортное исследование проведено у 81 пациента от 65 до 80 лет в НИИ патологии крово-

обращения им. акад. Е.Н. Мешалкина в 2010–2011 годах. Медиана возраста составила 70,32 (межквартильный интервал 4). Из них 54,3% составили женщины и 45,7% – мужчины. Протокол исследования был согласован с этическим комитетом НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина. Критериями включения в исследование являлись: 1) возраст старше 65 лет; 2) кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения (ИК). Критерием исключения была смена вида операции на работающем сердце (без ИК). Протоколы сердечно-сосудистых вмешательств, анестезиологического пособия и ИК соответствовали принятым в клинике стандартам. Материалом исследования была моча, собранная при помощи уретрального катетера непосредственно перед операцией и через 4 часа после кардиохирургического вмешательства. Моча забиралась шприцем в пробирки типа Эппендорф «Axugen genuine» (Axugen inc. USA) емкостью 150 мкл. Пробы хранились при температуре не выше минус 80 °С с использованием низкотемпературного холодильника Snijders Hammerlit (Netherlands). Анализ NGAL в моче проводился количественным методом на иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000sr (Abbott Laboratories, USA) с использованием набора «Urine NGAL» (Abbott Laboratories, USA) согласно инструкции производителя. Верификацию диагноза ОПП проводили согласно классификации RIFLE (2004) [2]. Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле MDRD, до операции СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была у 80 (98,2%), ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 32 (39,5%) больных. Анализировали развитие ОПП, диализ-зависимой ОПП (ДОПП), длительность ЗПТ более 5 дней и госпитальную летальность.

Статистический анализ полученных данных был проведен в программах Excel из пакета Microsoft Office 2003, IBM SPSS Statistics 20.0.0 (IBM Corp.). Результаты исследованы непараметрическими методами и представлены как медиана и квартили; а также параметрическими и представлены как средняя величина и 95% доверительный интервал для нее. Дискриминационная (объясняющая) способность показателей оценивалась с помощью ROC-анализа по величине площади под кривой – AUC. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$  для ошибок I рода (вероятность ложноположительных результатов),  $\beta < 0,1$  для ошибок II рода (вероятность ложноотрицательных результатов).

### Результаты

В послеоперационном периоде ОПП диагностировано у 24 (29,6%) пожилых пациентов. Степень «Risk» выявлена у 14 (17,3%), «Injury» у 6 (7,4%) и «Failure» у 4 (4,9%) больных соответственно. Из них 9 (11,1%) получали заместительную почечную терапию. Проведенный анализ пригодности мочевого NGAL (U-NGAL), для прогнозирования развития ОПП у пожилых пациентов в послеоперационном периоде, показал «хорошую» объясняющую способность (AUC 0,75, 93% ДИ 0,60–0,90).

Напротив, мочевины и креатинина крови, исследованные в предоперационном периоде, имели меньшее прогностическое значение в развитии ОПП (табл. 1),

**Таблица 1**  
**Сравнительная оценка валидности U-NGAL и периоперационных факторов в прогнозировании ОПП (RIFLE) у пожилых кардиохирургических пациентов**

Факторы	AUC (ДИ)	Вероятность ошибки I рода ( $p < 0,05$ )	Вероятность ошибки II рода ( $\beta < 0,1$ )
Время операции	0,541 (0,37–0,71)	0,08	0,63
Время ИК	0,578 (0,41–0,74)	0,08	0,37
U-NGAL после операции	0,751 (0,60–0,90)	0,07	0,05*
Дельта U-NGAL	0,746 (0,59–0,90)	0,08	0,006*
Мочевина сыворотки	0,681 (0,52–0,84)	0,082	0,041*
Креатинин сыворотки	0,702 (0,55–0,85)	0,07	0,023*

*Примечание.* \* – здесь и в табл. 2–4 использовался ROC-анализ, статистически значимыми являлись результаты при  $p < 0,05$  и  $\beta < 0,1$ . AUC-area under curve (площадь под характеристической кривой).

что подтверждает известные литературные данные, касающиеся пожилых пациентов [1, 2]. Разница между дооперационным и послеоперационным NGAL (дельта) продемонстрировала очень низкую вероятность ложноотрицательных результатов в прогнозировании ОПП, несмотря на небольшое число наблюдений. Другие факторы операции, такие как время операции и ИК, не выявили высокую объясняющую способность в прогнозировании ОПП. При сравнении мочевого NGAL и других факторов в прогнозировании диализ-зависимого ОПП выявлены различия, обратные отмеченным выше (табл. 2). Время операции и время искусственного кровообращения показали «очень хорошую» объясняющую способность (AUC 0,8–0,9) в выявлении ДОПП, с высокой статистической значимостью ( $p < 0,05$ ;  $\beta < 0,1$ ). Это может свидетельствовать о превалировании операционно-перфузионного стресса в патогенезе ДОПП у пожилых пациентов, с исходной ХБП. Вышеуказанное подтверждает данные более ранних исследований [1, 2]. Уровень креатинина крови продемонстрировал потенциал (AUC 0,78; ДИ 0,7–1;  $p < 0,1$ ) значительно лучшей прогностической ценности для ДОПП, чем NGAL и дельта U-NGAL, отражая развитие наиболее тяжелых форм ОПП. Значение мочевого NGAL для прогнозирования диализ-зависимого ОПП у пожилых кардиохирургических пациентов имело умеренную объясняющую способность (AUC 0,7; ДИ 0,55–0,84) и уступало определению креатинина. В работе Sargentini et al. [14] пороговое значение площади под кривой для мочевого NGAL было 0,552 для аналогичной когорты пациентов, что ставит под сомнение пригодность данного индуцибельного биомаркера для прогнозирования ДОПП у пожилых больных после кардиохирургических вмешательств.

**Таблица 2**  
**Сравнительная оценка валидности U-NGAL и периоперационных факторов в прогнозировании диализ-зависимого ОПП у пожилых кардиохирургических пациентов**

Факторы	AUC (ДИ)	Вероятность ошибки I рода ( $p < 0,05$ )	Вероятность ошибки II рода ( $\beta < 0,1$ )
Время операции	0,86 (0,75–0,97)	0,05*	0,03*
Время ИК	0,85 (0,75–0,95)	0,05*	0,04*
U-NGAL после операции	0,7 (0,55–0,84)	0,07	0,05
Дельта U-NGAL	0,725 (0,58–0,86)	0,06	0,58
Тощая масса тела, кг	0,6 (0,8–1)	0,09	0,3
Креатинин сыворотки	0,78 (0,7–1)	0,1	0,006*

**Таблица 3**  
**Сравнительная оценка валидности U-NGAL и периоперационных факторов в прогнозировании длительности послеоперационной ЗПТ  $\geq 5$  дней у пожилых кардиохирургических пациентов**

Факторы	AUC (ДИ)	Вероятность ошибки I рода ( $p < 0,05$ )	Вероятность ошибки II рода ( $\beta < 0,1$ )
Время операции	0,78 (0,45–1)	0,19	0,1
Длительность ИК	0,86 (0,58–1)	0,09	0,14
U-NGAL после операции	0,89 (0,64–1)	0,07	0,12
Мочевина сыворотки	0,61 (0,1–1,0)	0,61	0,21
Креатинин сыворотки	0,72 (0,34–1)	0,3	0,19
Категория операции (шунтирование, клапанная коррекция, комбинированная хирургия)	0,75 (0,42–1)	0,24	0,16

Анализ пригодности U-NGAL для прогнозирования продолжительности послеоперационной ЗПТ свыше 5 дней выявил «очень хорошую» объясняющую способность (AUC 0,89), при 93% ДИ 0,64–1 (табл. 3). Время операции, и особенно длительность ИК, продемонстрировали высокие значения AUC для длительной ЗПТ (0,78 и 0,86 соответственно), однако не были статистически достоверны. Традиционные маркеры потребности в ЗПТ – креатинин сыворотки и моче-

вина, исследованные в предоперационном периоде, показали невысокую значимость в прогнозировании необходимости длительной ЗПТ в послеоперационном периоде, в отличие от категории тяжести оперативного лечения. Как и при ДОПП, вышеперечисленное может свидетельствовать о превалировании операционно-перфузионного стресса в развитии тяжелого ОПП у пожилых пациентов, на фоне исходно скомпрометированной функции почек (суммарно 2-я и 3-я стадия ХБП наблюдались в 90,7%).

Результаты анализа пригодности U-NGAL для прогнозирования летальных исходов у пожилых кардиохирургических пациентов показали «очень хорошую» (AUC 0,82; 94% ДИ 0,69–0,95) объясняющую способность (табл. 4). Уровень послеоперационного мочевого NGAL, имея низкие вероятности статистических ошибок I и II рода (близкие к пороговым  $p < 0,05$  и  $\beta < 0,1$ ), потенциально может стать адекватным предиктором летальности у данной категории больных, что подтверждает литературные данные, полученные у пациентов среднего возраста [4]. Длительность операции показала наиболее высокую объясняющую способность (AUC 0,95; 96% ДИ 0,88–1) в прогнозировании летального исхода у пожилых кардиохирургических пациентов. Данный факт свидетельствует об исходно сниженных биологических резервах у данной категории больных и меньшей устойчивости к операционно-перфузионному стрессу.

Вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при прогнозировании связи послеоперационного креатинина, мочевины и длительность ИК с летальностью не достигали значений, принятых за статистически значимые ( $p < 0,05$  и  $\beta < 0,1$ ). Однако объясняющая способность данных периоперационных факторов отмечена на высоких значениях AUC (табл. 4).

Таблица 4

**Сравнительная оценка валидности U-NGAL и периоперационных факторов в прогнозировании летальности у пожилых пациентов после кардиохирургических вмешательств**

Факторы	AUC (ДИ)	Вероятность ошибки I рода ( $p < 0,05$ )	Вероятность ошибки II рода ( $\beta < 0,1$ )
Время операции	0,95 (0,88–1)	0,036*	0,008*
Длительность ИК	0,73 (0,4–1)	0,16	0,18
Индекс Кетле	0,37 (0,04–0,7)	0,16	0,46
U-NGAL после операции	0,82 (0,69–0,95)	0,06	0,06
Мочевина сыворотки	0,77 (0,4–1,0)	0,18	0,1
Креатинин сыворотки	0,82 (0,54–1,0)	0,15	0,06

## Выводы

1. Послеоперационный уровень NGAL в моче является ранним маркером развития ОПП после кардиохирургических вмешательств у больных пожилого возраста (AUC 0,75; 93% ДИ 0,60–0,90).

2. Время операции и искусственного кровообращения являются главными факторами в прогнозировании диализ-зависимого ОПП (AUC 0,86, 95% ДИ 0,75–0,97; AUC 0,85, 95% ДИ 0,75–0,95 соответственно).

3. NGAL является предиктором продолжительности ЗПТ свыше 5 суток у пожилых кардиохирургических пациентов с ОПП (AUC 0,89, 93% ДИ 0,64–1,0).

4. Определение мочевого NGAL может быть полезным в прогнозировании летальных исходов в послеоперационном периоде у пожилых кардиохирургических пациентов (AUC 0,82, 94% ДИ 0,69–0,95).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Литература

1. Малов А, Мухомедова Т. Прогноз летальных исходов при диализ-зависимом почечном повреждении после кардиохирургических вмешательств // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. № 2. С. 65–69.
2. Мухомедова Т, Ломиворотов В, Колесников С. и др. Предикторы исходов острой почечной недостаточности при заместительной почечной терапии у кардиохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. 2005. № 2. С. 53–58.
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum J. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) // Group. Crit. Care. 2004. Vol. 8. № 4. P. 204–212.
4. da Silva Magro M, de Fatima Fernandes Vattimo M. Does urinalysis predict acute renal failure after heart surgery? // Ren. Fail. 2004. Vol. 26. № 4. P. 385–392.
5. Haase M, Bellomo R, Devarajan P. et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults // Ann. Thorac. Surg. 2009. Vol. 88. № 1. P. 124–130.
6. Haase M, Bellomo R, Devarajan P. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2009. Vol. 54. № 6. P. 1012–1024.
7. Han W, Wagener G, Zhu Y. et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4. № 5. P. 873–882.
8. Mehta R, Kellum J, Shah S. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // Crit. Care. 2007. Vol. 11. № 2. P. 31.
9. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam M. et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass // Biomarkers. 2009. Vol. 14. № 6. P. 423–431.
10. Mishra J, Ma Q, Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14. № 10. P. 2534–2543.
11. O'Hare A, Walker R, Haneuse S. et al. Relationship between longitudinal measures of renal function and onset of dementia in a community cohort of older adults // J. Am. Geriatr. Soc. 2012. Vol. 60. № 12. P. 2215–2222.
12. Parikh C, Devarajan P, Zappitelli M. et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery // J. Am. Soc. Nephrol. 2011. Vol. 22. № 9. P. 1737–1747.
13. Parikh C, Mishra J, Thiessen-Philbrook H. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // Kidney Int. 2006. Vol. 70. № 1. P. 199–203.
14. Sargentini V, Mariani P, D' Alessandro M. et al. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac

surgery patients // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2012. Vol. 26. № 3. P. 485–493.

15. Tuttle K, Worrall N, Dabstrom L. *et al.* Predictors of ARF after cardiac surgical procedures // *Am. J. Kidney Dis*. 2003. Vol. 41. № 1. P. 76–83.

16. Vaidya V, Waikar S, Ferguson M. *et al.* Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans // *Clin. Transl. Sci*. 2008. Vol. 1. № 3. P. 200–208.

17. Wagener G, Jan M, Kim M. *et al.* Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology*. 2006. Vol. 105. № 3. P. 485–491.

18. Wijeyesundera D, Karkouti K, Dupuis J. *et al.* Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery // 2007. *JAMA*. 2007. Vol. 297. № 16. P. 1801–1809.

19. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A. *et al.* Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1994. Vol. 107. № 6. P. 1489–1495.

Дата получения статьи: 13.02.13

Дата принятия к печати: 30.06.13