

О. Н. ВАСИЛЬКОВА, Т. В. МОХОРТ, О. П. ГРОШЕВА,  
Н. А. ФИЛИПЦОВА, М. В. ЖМАЙЛИК

## УРОВЕНЬ НЕЙТРОФИЛЬНОГО ЛИПОКАЛИНА В МОЧЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Гомельский государственный медицинский университет, Белорусский государственный медицинский университет, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека Минздрава Республики Беларусь

**Цель исследования.** Оценить, действительно ли нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) в моче является маркером снижения функции почек у лиц с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

**Материал и методы.** Обследованы 156 пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Контрольную группу составили 48 практически здоровых человек. Для расчета скорости клубочковой фильтрации использована формула СКД-EPI. Уровень NGAL в моче определяли на иммуноанализаторе «Abbott Architect i1000».

**Результаты.** Содержание NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек достоверно выше, чем у обследованных из группы контроля. Достоверно низкая скорость клубочковой фильтрации отмечалась у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

**Заключение.** Определение содержания NGAL можно рассматривать в качестве полезного и неинвазивного метода для диагностики диабетической нефропатии и оценки степени повреждения ренальных функций.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая болезнь почек, NGAL.

Сахарный диабет (СД) является главной причиной развития хронической болезни почек (ХБП) [1]. Повреждение почек часто необратимо на стадии макроальбуминурии [2], тем не менее патологические нарушения отмечаются у пациентов еще до начала микроальбуминурии [3]. Прогрессирование ренальных нарушений можно остановить при условии своевременной диагностики, что имеет решающее значение для лечения диабетической нефропатии (ДН) [4, 5].

Доказано, что микроальбуминурия является ранним клиническим маркером ДН и ассоциируется с его прогрессированием в терминальную стадию ХБП и риском развития сердечно-сосудистых катастроф [6, 7]. Несмотря на широкое использование альбуминурии как лучшего клинического маркера поражения почек у больных СД, ряд исследований показали, что значительное повреждение почек может появиться еще до стадии микроальбуминурии [8, 9]. Кроме того, исследование и оценка микроальбуминурии сопряжены с рядом сложностей, поскольку на экскрецию альбумина оказывают влияние различные факторы (пи-

тание, физическая активность, прием лекарственных препаратов и др.).

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL) — белок из суперсемейства липокалинов, небольшая белковая молекула массой 25 kD, синтезируемая в разных органах и клетках, в том числе в проксимальных канальцах почек — очень чувствительный и ранний маркер почечного повреждения. Концентрация NGAL в моче у пациентов с СД 1-го и 2-го типов более чем в 1,5 раза выше, чем у здоровых людей [10, 11]. Установлено, что экскреция NGAL возрастает параллельно с увеличением уровня альбуминурии от нормоальбуминурии до микроальбуминурии и далее от стадии микроальбуминурии к макроальбуминурии [12]. NGAL также достоверно коррелирует с такими важными показателями функционального состояния почек, как содержание креатинина и альбумина в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [13]. Все эти факторы позволяют предположить, что NGAL может иметь уникальную прогностическую ценность в диагностике ДН.

Цель исследования — оценить, действительно ли выявление NGAL в моче является маркером снижения функции почек у лиц с СД и ХБП.

### Материал и методы

Исследование проводили на базе эндокринологического отделения РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (Гомель), в котором приняли участие 156 пациентов с СД 1-го и 2-го типов. Критериями включения было наличие ХБП 3—5 стадии по классификации K/DOQI [14]. Стаж диабета у обследованных пациентов составил  $12,82 \pm 9,15$  года. Контрольную группу составили 48 практически здоровых человек.

Степень выраженности поражения почек оценивали по данным анамнеза, показателям АД, липидограммы (холестерин, триглицериды), мочевины (ммоль/л), креатинина в крови (мкмоль/л), СКФ, наличию протеинурии (г/сут). Забор крови проводили из вены, исследовали первую утреннюю порцию мочи. Применяли биохимический анализатор «Architect с8000» («Abbott», США).

Для расчета СКФ использовали формулу СКД-EPI, поскольку она по сравнению с другими формулами (Кокрофта—Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, в том числе и при сохранной функции почек [15].

Уровень NGAL в моче определяли на иммуноанализаторе «Abbott Architect i1000» с помощью реагентов «Architect NGAL» («Abbott Laboratories», США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерного статистического пакета программ SPSS STATISTICA 17.0. Данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения. При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых параметров, а также для

оценки переменных в случае малых выборок использовали непараметрический критерий U-теста Манна—Уитни. За уровень статистической значимости принимали  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице.

Корреляционный анализ между СКФ и уровнем NGAL в моче у пациентов с СД и ХБП представлен на рис. 1. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и СКФ ( $r = -0,305$ ,  $P < 0,05$ ).

Корреляционный анализ между протеинурией, уровнем NGAL в моче и СКФ представлен на рис. 2. Связь между данными показателями была следующей: суточная протеинурия и уровень NGAL —  $r = 0,398$ ,  $P = 0,013$ , суточная протеинурия и СКФ —  $r = -0,211$ ,  $P = 0,011$ .

При анализе содержания NGAL в моче у лиц без СД достоверные связи с возрастом не выявлены ( $r = -0,281$ ,  $P = 0,291$ ) и СКФ ( $r = 0,307$ ,  $P = 0,265$ ).

Результаты многих клинических исследований позволяют рассматривать NGAL в качестве раннего, специфического и чувствительного маркера острой

почечной недостаточности [16, 17]. Для ХБП данный липокалин также может служить независимым предиктором прогрессирования заболевания, хорошо отражающим степень тяжести почечной патологии [18, 19]. Так, в одном исследовании определяли уровень NGAL у 56 пациентов с СД 2-го типа, разделенных на 3 группы (нормоальбуминурия, микроальбуминурия и макроальбуминурия). У всех пациентов содержание NGAL в моче и сыворотке было увеличено и положительно связано с тяжестью ренальной патологии. Интересно, что повышенные (по сравнению с контролем) уровни NGAL отмечались и у пациентов с СД, не имевших ранние признаки нарушения функции клубочков (нормоальбуминурия). Концентрация NGAL в моче и сыворотке крови увеличивалась параллельно с тяжестью патологии и достигала максимального значения у больных с манифестируемой диабетической нефропатией.

D. Volignalo и соавт. выявили у пациентов с ХБП достоверную отрицательную связь с СКФ содержания NGAL как в сыворотке крови, так и в моче,

### Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Пол, жен./муж.	74/82	28/20
Возраст, лет	53,62±15,44	49,21±9,31
Суточная протеинурия, г/сут	0,15±0,43	—
NGAL в моче, мг/дл	69,82±63,20*	2,69±1,74
Креатинин в крови, мкмоль/л	77,35±31,65*	59,33±4,89
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,31±22,71*	100,43±17,09

\*Достоверность показателей по сравнению с таковыми в группе контроля ( $P < 0,05$ ).

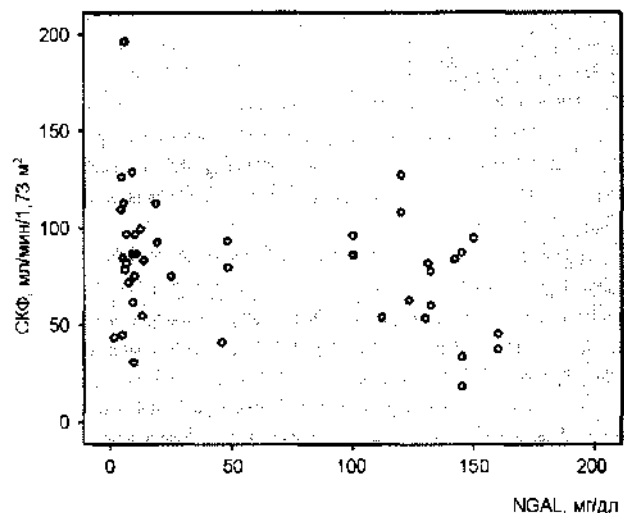
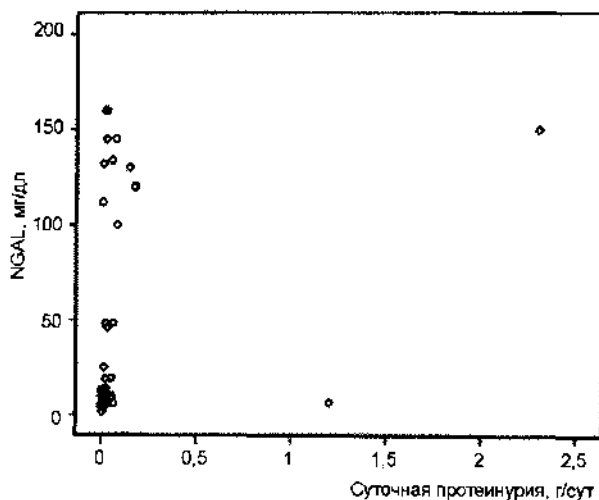
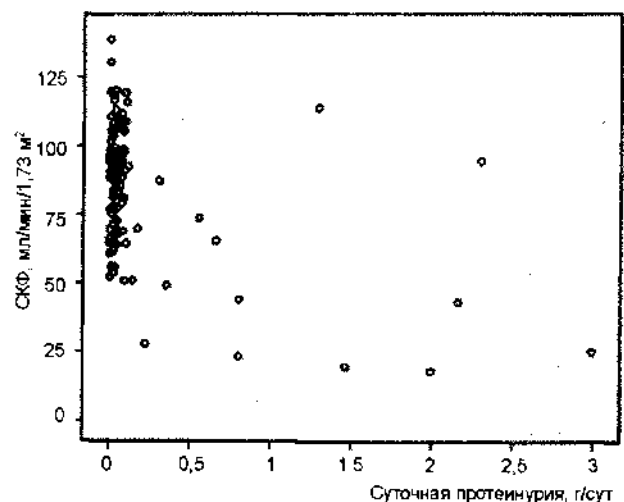


Рис. 1. Корреляционный анализ между СКФ и уровнем NGAL в моче у пациентов с СД и ХБП



а



б

Рис. 2. Корреляционный анализ между протеинурией, уровнем NGAL (а) в моче и СКФ (б) у пациентов с СД и ХБП

и предположили, что NGAL в моче и сыворотке является предиктором прогрессирования ХБП независимо от возраста и СКФ [20]. В последнее время многие работы показали противоречивые результаты, касающиеся корреляции между повышенным содержанием маркеров тубулярного повреждения, в том числе и NGAL, и прогрессированием заболевания у пациентов с СД. В исследовании W. J. Fu и соавт., включавшем 101 пациента с СД 2-го типа, проводилось сравнение маркеров тубулярного повреждения с СКФ и отношением альбумин/креатинин [21]. Была выявлена положительная корреляция уровня NGAL в моче с отношением альбумин/креатинин и отрицательная связь с СКФ [22]. В других исследованиях сообщалось, что маркеры тубулярного повреждения не являются прогностическими по отношению к снижению СКФ у пациентов с СД. Так, S. E. Nielsen и соавт. сообщили об отсутствии достоверной корреляционной связи между этими биомаркерами и СКФ у больных СД [23].

Результаты проведенного исследования показали, что уровень NGAL в моче достоверно выше у пациентов с СД и ХБП по сравнению с лицами из группы контроля. Полученные данные согласуются с предыдущими сообщениями о том, что у пациентов с ХБП отмечаются повышенные уровни NGAL как в моче, так и в сыворотке крови [20, 24]. Наблюдаемая нами отрицательная корреляция между уровнем NGAL в моче и СКФ у пациентов с СД и ХБП была также ранее описана [25].

При анализе ассоциации уровня NGAL и суточной протеинурии выявлена достоверная положительная корреляция между этими показателями у лиц с СД и ХБП, что согласуется с имеющимися данными [26].

Проанализирована связь между СКФ и суточной протеинурией и установлена достоверная корреляция с количеством экскреции белка с мочой. На рис. 1 показано, что СКФ у пациентов с СД и ХБП значительно ниже, чем у здоровых людей, и эта разница выше, чем в случае с NGAL. Таким образом, проведенное исследование не показало, что скорость снижения функции почек у больных СД и ХБП более тесно связана со степенью тубулоинтерстициального поражения, чем с тяжестью клубочкового повреждения. Хотя в ряде исследований и предполагают, что креатинин и СКФ, основанная на креатинине, показывают низкую точность для оценки функции почек, СКФ по-прежнему считается надежным маркером для оценки фильтрационной способности почек [27, 28].

Следует отметить ряд ограничений в нашем исследовании. Во-первых, это малое число выборки. Кроме того, патогенез ДН является сложным и многофакторным, стаж диабета у пациентов разнообразен, гемодинамические изменения, происходящие в клубочках, приводят к клубочковой гиперфильтрации и повреждению эндотелия сосудов, с которыми связаны как СКФ, так и NGAL [29]. Мы не учитывали прием лекарственных препаратов. В исследование были

включены только лица с СД и ХБП. Содержание NGAL в моче и креатинина в сыворотке крови измеряли только 1 раз, и нельзя исключить изменчивость данных показателей у каждого пациента. Тем не менее полученные данные были аналогичны результатам предыдущих исследований, которые продемонстрировали сильную корреляцию между СКФ и уровнем NGAL в моче, а также отсутствие зависимости содержания липокалина в моче от возраста и пола.

Таким образом, концентрация NGAL в моче является достоверным маркером почечной функции у больных СД и ХБП. Однако, несмотря на хорошую корреляционную связь с СКФ, суточной протеинурией, СКФ по-прежнему остается рутинным лабораторным тестом для пациентов с СД. Будущие исследования с включением большего количества пациентов необходимы для того, чтобы уточнить эффективность определения уровня NGAL в моче для диагностики ренальных нарушений у пациентов с СД и ранней диагностики начинающейся нефропатии.

### Выводы

1. Уровень NGAL в моче у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек достоверно выше, чем у лиц из контрольной группы.
2. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между содержанием NGAL и скоростью клубочковой фильтрации и положительная — с суточной протеинурией у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.
3. Определение содержания NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для диагностики диабетической нефропатии, оценки степени повреждения ренальных функций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rosling P. // *Curr. Diab. Rep.*— 2006.— Vol. 6.— P. 479—483.
2. Neilsen S. E., Schjoedt K. J., Rosling P. // *Diabet. Med.*— 2010.— Vol. 27.— P. 1144—1150.
3. Fiorotto P., Steffes M. W., Brown D. M., Mauer S. M. // *Am. J. Kidney Dis.*— 1992.— Vol. 20.— P. 549—558.
4. Nickolas T. L., Barasch J., Devarajan P. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2008.— Vol. 17.— P. 127—132.
5. Dronavalli S., Duka J., Bakris G. L. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 4.— P. 444—452.
6. De Zeeuw D., Ramjit D., Zhang Z., Ribeiro A. B., et al. // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 69.— P. 1675—1682.
7. Ruggenenti P., Remuzzi G. // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 70.— P. 1214—1222.
8. Klausen K., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., et al. // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. 32—35.
9. Adler A. I., Stevens R. J., Manley S. E., et al. // *Kidney Int.*— 2003.— Vol. 63.— P. 225—232.
10. Bataille A., Abbas S., Semoun O., et al. // *Transplantation.*— 2011.— Vol. 92.— P. 1024—1030.
11. Adler S. // *Kidney Int.*— 2004.— Vol. 66.— P. 2095—2106.
12. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., et al. // *Kidney Blood Press. Res.*— 2009.— Vol. 32.— P. 91—98.
13. Kamijo A., Kimura K., Sugaya T., et al. // *J. Lab. Clin. Med.*— 2004.— Vol. 143.— P. 23—30.
14. Menon V., Wang X., Green T., et al. // *Am. J. Kidney Dis.*— 2003.— Vol. 42.— P. 44—52.

15. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150.— P. 604—612.
16. Mishra J., Ma Q., Prada A., et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2003.— Vol. 14.— P. 2534—2543.
17. Mishra J., Mori K., Ma Q., et al. // *Am. J. Nephrol.*— 2004.— Vol. 24.— P. 307—315.
18. Wagener G., Jan M., Kim M., et al. // *Anesthesiology.*— 2006.— Vol. 105.— P. 485—491.
19. Dent C. L., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., et al. // *Crit. Care.*— 2007.— Vol. 11.— P. 127.
20. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*— 2009.— Vol. 4.— P. 337—344.
21. Fu W. J., Xiong S. L., Fang Y. G., et al. // *Endocrine.*— 2012.— Vol. 41.— P. 82—88.
22. Fu W. J., Li B. L., Wang S. B., et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.*— 2012.— Vol. 95.— P. 105—109.
23. Nielsen S. E., Andersen S., Zdunek D., et al. // *Kidney Int.*— 2011.— Vol. 79.— P. 1113—1118.
24. Bolognani D., Coppolino G., Campo S., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2008.— Vol. 23.— P. 414—416.
25. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., et al. // *Kidney Blood Press. Res.*— 2008.— Vol. 31.— P. 255—258.
26. Bolognani D., Coppolino G., Lacquaniti A., et al. // *Kidney Blood Press. Res.*— 2008.— Vol. 31.— P. 274—279.
27. Lawson N., Lang T., Broughton A., et al. // *Ann. Clin. Biochem.*— 2002.— Vol. 39.— P. 599—602.
28. Perrone R. D., Madias N. E., Levey A. S. // *Clin. Chem.*— 1992.— Vol. 38.— P. 1933—1953.
29. Bank N. // *Kidney Int.*— 1991.— Vol. 40.— P. 792—807.

Поступила 24.06.14.

#### LEVEL OF URINE NEUTROPHILOUS LIPOCALIN IN DIABETIC PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC KIDNEY DISEASE

O. N. Vasilkova, T. V. Mokhort, O. P. Grosheva,  
N. A. Filiptsova, M. V. Zhmailik

**Objective.** The objective of the study was to determine whether the urine neutrophilous gelatinase associated lipocalin (NGAL) was a marker of the renal function reduction in diabetic patients suffering from chronic kidney disease.

**Materials and methods.** One hundred and fifty six patients with diabetes mellitus 1 and 2 were examined. The control group was formed of 48 practically healthy persons. The CKD-EPI formula was used for the glomerular filtration rate calculation. The urine NGAL level was determined using an Abbott Architect i1000 immunoanalyzer.

**Results.** The urine NGAL levels in diabetic patients suffering from chronic kidney disease were reliably higher than in the control group. The glomerular filtration rates were reliably lower in diabetic patients suffering from chronic kidney disease.

**Conclusion.** The NGAL values determination can become a useful non-invasive method for the diabetic nephropathy diagnosis and the renal function impairment severity evaluation.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, NGAL.

Адрес для корреспонденции:

Василькова Ольга Николаевна.

Гомельский государственный медицинский университет.  
246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-0232) 74-41-21.