

Л.А. Демидчик, В.В. Ли, Д.А. Клюев, Р.Е. Бакирова,
В.Б. Молотов-Лучанский, Е.В. Позднякова,
И.В. Бейникова, С.С. Бобырев



Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан

Ранний маркер острого повреждения почек в сыворотке крови пациентов с токсическими нефропатиями. Проспективное исследование

Обоснование. Токсическая нефропатия является одним из широко распространяющихся патологических синдромов или осложнений как при остром отравлении лекарственными средствами, так и при остром отравлении алкоголем. Течение нефропатии продолжительно во времени, носит необратимый и прогрессирующий характер. Опыт последних лет показывает «нечувствительность» сывороточного креатинина к ранним стадиям поражения почек. Ранний маркер острого повреждения почек (Neutrophil gelatinase associated lipocalin или NGAL) был показан в качестве предпочтительного маркера острого повреждения почек в различных клинических условиях. Однако аналогичных исследований и оценки NGAL в сыворотке у пациентов с токсической нефропатией не проводилось. Наличие маркеров открывает возможность более раннего выявления, своевременного лечения и предотвращения прогрессирования заболевания до хронической болезни почек (ХБП), что может улучшить прогноз пациента. **Цель исследования** — изучить уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек. Кроме того, было изучено влияние скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на уровень NGAL в сыворотке. **Методы.** Это проспективное кросс-секционное исследование было проведено на базе биохимической лаборатории Карагандинского медицинского университета совместно с токсикологическим отделением Областного медицинского центра (с января 2018 г. по октябрь 2019 г.). В исследование были включены 89 пациентов с острым алкогольным отравлением и 50 пациентов с отравлением лекарственными средствами. 25 здоровых доноров (контрольная группа) и 25 пациентов с ХБП служили группами сравнения. Уровень NGAL в сыворотке крови измеряли с использованием коммерчески доступного набора ИФА. **Результаты.** Выявлено значительное повышение уровня NGAL в сыворотке крови в обеих группах пациентов с нефропатиями, вызванными как отравлением алкоголем, так и отравлением лекарственными средствами, по сравнению со значениями в контрольной группе ($p < 0,01$). Однако не обнаружено существенных различий в уровне NGAL в зависимости от типа токсической нефропатии. После ранжирования показателей СКФ было выявлено, что СКФ не влияла на уровень NGAL в сыворотке ($F = 2,21$; $p = 0,12$), и увеличение концентрации NGAL наблюдалось как при «пониженной», так и при «повышенной» СКФ относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень NGAL у пациентов с ХБП 1-й и 2-й стадий не отличался от значений контрольной группы и друг от друга. **Заключение.** Результаты нашего исследования показали многократное увеличение концентрации NGAL в сыворотке не только у пациентов с токсическими нефропатиями, но и у пациентов с «повышенной» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек.

Ключевые слова: NGAL, острое отравление алкоголем, лекарственные отравления, нефропатия, СКФ

Для цитирования: Демидчик Л.А., Ли В.В., Клюев Д.А., Бакирова Р.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Позднякова Е.В., Бейникова И.В., Бобырев С.С. Ранний маркер острого повреждения почек в сыворотке крови пациентов с токсическими нефропатиями. Проспективное исследование. *Вестник РАМН.* 2021;76(2):142–148. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1392>

Обоснование

В последние годы количество лекарственных поражений почек стало гораздо более частым в практике врачей всех специальностей [1]. Причиной является постоянное расширение арсенала лекарств. Любой препарат может обладать потенциальной нефротоксичностью, способствующей развитию токсической нефропатии. Например, за последние 20 лет в структуре причин терминальной стадии почечной недостаточности значительно возросла роль анальгетического повреждения [2]. Кроме того, недавний большой анализ базы данных касался потенциального риска острого повреждения почек (ОПП), связанного с антипсихотическими препаратами [3, 4] и цитотоксическим действием трициклических антидепрессантов [5–8]. Токсическая нефропатия также является одним из патологических синдромов или осложнений при остром отравлении алкоголем [9]. Изменения обусловлены прямым токсическим воздействием высоких концентраций этанола и ацетальдегида на почечную

ткань. Таким образом, общее название «нефропатия» означает группу вторично вызванных заболеваний почек, в конечном итоге приводящих к развитию нефросклероза, который является морфологической основой хронической почечной недостаточности (ХПН). Токсическая нефропатия чаще всего связана с повреждением тубулоинтерстициального компартамента и проявляется либо как острое повреждение канальцев, либо как острый интерстициальный нефрит.

Течение нефропатии пролонгировано во времени, носит необратимый и прогрессирующий характер. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по концентрации креатинина в сыворотке), прогрессирующее с тяжестью нефропатии, остается основным диагностическим критерием. Однако опыт последних лет, в частности диабетической нефропатии, показывает «нечувствительность» сывороточного креатинина к ранним стадиям поражения почек и его неспособность обнаружить доклиническую стадию, так как сывороточный креатинин повышается только когда утрачивается функция

более 50% нефронов [10, 11]. Поздняя диагностика существенно снижает эффективность лечебных мероприятий, а факт перенесенного острого повреждения почек повышает риск ХПН. Для ранней диагностики диабетической нефропатии и выявления повреждений почек было предложено использовать липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), уровень которого в плазме или моче постепенно возрастает при развитии ренальных дисфункций [12–14]. NGAL был показан эффективным маркером при ранней диагностике острого повреждения почек в различных клинических условиях [15–17]. Однако аналогичных исследований и изучения уровня NGAL в сыворотке у пациентов с токсической нефропатией не проводилось. Нет сомнений в том, что наличие маркеров открывает возможность более раннего выявления, своевременного лечения и предотвращения прогрессирования заболевания до ХПН, что может улучшить прогноз пациента.

Цель исследования — изучить уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек. Дополнительно в исследовании оценивалось влияние СКФ на уровень NGAL в сыворотке.

Методы

Дизайн исследования

Это проспективное кросс-секционное исследование уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек, проведенное.

Для сравнения уровня NGAL в сыворотке крови в исследуемых группах был применен дисперсионный анализ.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были диагностированные случаи острого отравления алкоголем и острые отравления лекарственными средствами как с установленной нефропатией, так и без признаков повреждения почек.

Диагностика отравления алкоголем проводилась в соответствии с протоколом «Токсическое действие алкоголя (взрослые и дети)», рекомендованным Экспертным советом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (30.10.2015). Подтверждение диагноза основывалось на полной истории болезни, объективном обследовании, лабораторных анализах и определении концентрации алкоголя в крови. В дополнение к объективным данным и лабораторным тестам (отношение АСТ/АЛТ, активность ГГТ в сыворотке) был использован опросник CAGE для подтверждения острого отравления алкоголем и исключения хронической алкогольной интоксикации.

Острое отравление лекарственными средствами было диагностировано с учетом истории употребления препаратов физикальным обследованием в соответствии с клиническим протоколом, рекомендованным Экспертным советом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (25.08.2016). Лекарственные нефропатии были вызваны психотропными средствами. Все пациенты в этой группе имели отравление трициклическими антидепрессантами (в 90,1% случаев это был amitriptylin) с суицидальной целью. Около 45,8% пациентов имели доступ к препаратам ввиду наличия родственников с разными типами психологических расстройств, в остальных случаях средства были выписаны.

L.A. Demidchik, V.V. Lee, D.A. Klyuyev, R.Y. Bakirova, V.B. Molotov-Luchanskiy,
Y.V. Pozdnyakova, I.V. Beinikova, S.S. Bobyrev

Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Patients with Toxic Nephropathies. Prospective Study

Background. Drug induced kidney disorder (DIKD) is a frequent adverse event which contributes to morbidity and even incapacitation. Toxic nephropathy also is one of the pathological syndromes or complications in acute alcohol poisoning (AAP). Recent years experience shows the “insensitivity” of serum creatinine to the early stages of kidney damage. NGAL has been shown as a preferred marker of acute kidney damage in a variety of clinical settings. However, no similar studies of serum NGAL have been performed in patients with toxic nephropathy. The presence of markers discovers the possibility of earlier detection, timely treatment and prevention of disease progression to chronic kidney disease (CKD), which can improve the patient’s prognosis. **Aims** — to study serum NGAL levels in patients with AAP and DIKD with clinically diagnosed nephropathy and without signs of kidney damage. The effect of glomerular filtration rate (GFR) on serum NGAL levels was studied. **Materials.** This prospective cross-sectional study was conducted on the basis of the biochemical laboratory of the Karaganda Medical University in conjunction with the toxicological department of the Regional Medical Center (from January 2018 to October 2019). The study included 89 patients with AAP and 50 patients with DIKD. 25 healthy donors (control group) and 25 patients with CKD served as comparison groups. Serum NGAL levels were measured using a commercially available ELISA kit. **Results.** We detected the increased serum NGAL level in both groups with drug-induced nephropathy and nephropathy, caused by AAP compared with the control group values ($p < 0.01$). However, there were no significant differences in NGAL level, depending on the type of toxic nephropathy. After ranking the GFR, it was revealed that GFR did not affect the serum NGAL level ($F = 2.21$; $p = 0.12$) and its increase was observed both at “reduced” and “increased” GFR relative to the control group values ($p < 0.05$). **Conclusions.** The results of our study showed a multiple increase in the concentration of NGAL in serum not only in patients with toxic nephropathy, but also in patients with “increased” GFR, even in the absence of clinical and laboratory signs of impaired renal function.

Keywords: NGAL, alcohol, drug toxicity, nephropathy, GFR

For citation: Demidchik LA, Lee VV, Klyuyev DA, Bakirova RY, Molotov-Luchanskiy VB, Pozdnyakova YV, Beinikova IV, Bobyrev SS. Serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in Patients with Toxic Nephropathies. Prospective Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):142–148. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1392>

ны невропатологом и психотерапевтом для лечения бессонницы (24,8%) и депрессии (29,4%).

Нефропатии были диагностированы нефрологом в соответствии объективным исследованием, параметрами мочи (протеинурия, макро/микрогоматурия, цилиндрурия, снижение относительной плотности мочи) и сниженной СКФ, которую рассчитывали в соответствии с концентрацией креатинина в сыворотке, используя формулу СКД–ЕРІ (единица измерения — мл/мин/1,73 м²). Согласно данным литературы, расчет СКФ по Кокрофту–Гаулту выявляет завышенное значение, а по формуле MDRD — ее заниженное значение истинной СКФ, что не позволяет диагностировать поражение почек на ранних стадиях. Таким образом, нами была выбрана формула расчета СКФ по СКД–ЕРІ как оптимальный метод оценки функции почек [18]. Кроме того, СКД–ЕРІ позволяет выявить больных с гиперфилтрацией, учитывает расовую принадлежность и не требует предварительного определения веса пациента, что особенно затруднено в токсикологическом отделении при поступлении пациентов с острым отравлением алкоголем в коматозном состоянии.

Критерии исключения из исследования: хроническая алкогольная интоксикация, алкогольный или вирусный гепатит, наличие острых инфекционно-воспалительных процессов других органов в течение периода исследования, а также острый или хронический пиелонефрит инфекционной этиологии, острый или хронический гломерулонефрит, диабет и/или диабетическая нефропатия, ожирение, гестационная нефропатия. Кроме того, лица младше 18 лет и старше 50 лет не были включены в исследование.

Условия проведения

Исследование было проведено на базе биохимической лаборатории научно-исследовательского центра Карагандинского медицинского университета совместно с токсикологическим отделением Областного медицинского центра г. Караганды. Исследование охватывало острые алкогольные и лекарственные отравления и включало лиц не моложе 18 и не старше 50 лет.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с января 2018 г. по октябрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Забор крови для лабораторных тестов и определения концентрации NGAL в сыворотке производился утром на второй день госпитализации, поскольку считается, что этого времени достаточно для реакции сывороточного креатинина в случае острого отравления алкоголем [17]. Отбор крови производился в стерильных условиях с соблюдением правил антисептики. Для забора крови и транспортировки использовались вакутейнеры. Кровь стабилизировалась гепарином. Все анализы крови проводились в течение 2 ч после ее забора.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Определение концентрации NGAL в сыворотке крови проводилось однократно для каждого участника исследования.

Дополнительные исходы исследования. Изучалось влияние СКФ на концентрацию NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами.

Анализ в подгруппах

В исследовании все пациенты с острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия признаков нефропатии. Кроме того, для изучения влияния СКФ на концентрацию NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами условно ранжировали индексы СКФ на три группы: от 90 до 120 мл/мин/1,73 м² — «нормальная»; выше 120 мл/мин/1,73 м² — «повышенная» (с 121 до 140); менее 90 мл/мин/1,73 м² — «пониженная» (с 50 до 89).

Методы регистрации исходов

Оценка уровня NGAL в сыворотке крови осуществлялась с использованием коммерчески доступного набора ИФА (affymetrix eBioscience, Вена, Австрия); единица измерения — нг/мл.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтике НАО «Медицинский университет Караганды» (присвоенный номер решения — 47, протокол заседания № 18 от 16.05.2019) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Информированное согласие было получено от всех пациентов и здоровых лиц до их включения в исследование. За время пребывания в стационаре все пациенты получали стандартную терапию, объем которой определялся в зависимости от степени тяжести отравления и развившихся осложнений.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Для предварительного расчета размера выборки и достижения мощности статистических критериев не менее 80% было проведено пилотное исследование с определением средних значений и стандартного отклонения показателей NGAL сыворотки как в контрольной группе, так и в группах сравнения. Далее с применением калькулятора программы Statistica был произведен расчет размера выборки.

Методы статистического анализа данных. Для анализа полученных данных использовалась программа Statistica, версия 10 (StatSoft, Russia). Однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для независимых переменных [18] использовался для определения значимых различий между исследуемыми группами. Выбор данного статистического метода обусловлен нормальным законом распределения изучаемых показателей (критерий Шапиро–Уилка, $p > 0,05$) и однородностью дисперсий (тест Левена, $p = 0,591$) [19]. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для идентификации пар выборок, отличающихся друг от друга средними значениями, использовали апостериорный критерий парных сравнений (post hoc) Бонферрони. Корреляционный анализ проводился с использованием параметрической корреляции Пирсона. Параметрические данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 89 пациентов с острым отравлением алкоголем (в том числе 30 пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем)

и 50 пациентов с острым отравлением лекарственными средствами (включая 25 пациентов с лекарственно-индуцированной нефропатией). Группами сравнения служили 25 здоровых доноров (контрольная группа) и 25 пациентов с ХБП (стадии 1, $n = 15$, и стадии 2, $n = 10$). Все участники исследования были в основном представлены мужчинами (90%) в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст — 33,8; SD — 5,7). Контрольную группу представляли лица без клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек, без признаков острого отравления алкоголем (подтвержденных отсутствием алкоголя в крови), хронического воздействия алкоголя или отравления лекарственными препаратами. ХБП была диагностирована в соответствии с критериями, рекомендованными KDIGO 2012. Обязательным условием для диагностики ХБП стадий 1 и 2 с нормальной или повышенной СКФ, а также у пациентов с ее начальным снижением ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²) было наличие признаков поражения почек (выявление маркеров поражения почек, в частности повышенной альбуминурии/протеинурии, сохраняющейся не менее 3 мес.). У 82% пациентов с ХБП наблюдалась стадия ремиссии.

Основные результаты исследования

Уровень NGAL в сыворотке у пациентов с нефропатиями, вызванными острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами, по сравнению с контрольной группой и пациентами с ХБП представлен в табл. 1. Мы обнаружили повышенный уровень NGAL в сыворотке в обеих группах пациентов с нефропатией по сравнению со значениями контрольной группы ($p < 0,01$). Уровень NGAL у пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем, в 5 раз превышал значения контрольной группы и превышал значения ХБП стадии 1. Тем не менее не выявлено существенных различий в уровне NGAL в зависимости от типа токсической нефропатии. Так, у пациентов с лекарственно-индуцированной нефропатией и нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем, не было статистически значимых различий по уровню NGAL в сыворотке. Тем не менее максимальные значения, достигающие 1177 нг/мл, были обнаружены у пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем. Уровень NGAL в сыворотке у пациентов с ХБП стадий 1 и 2 не отличался от значений контрольной группы и друг от друга (см. табл. 1).

Ранее было показано, что у пациентов с ХБП/ХПН повышение уровня NGAL в моче значительно коррелирует с повышением концентрации креатинина в сыворотке, степенью снижения СКФ и выраженностью протеинурии [12]. В нашем исследовании мы также обнаружили обратную корреляцию между концентрацией NGAL в сыворот-

ке и СКФ у пациентов с ХБП 1, 2 ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Тем не менее наличие этого эффекта не было подтверждено у пациентов с острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами, и не выявлено значимой корреляции между уровнем NGAL в сыворотке и СКФ или концентрацией креатинина в сыворотке. Кроме того, корреляционный анализ показал, что уровень NGAL в сыворотке крови не коррелировал с концентрацией алкоголя в крови, в то время как СКФ коррелировала с концентрацией алкоголя в крови ($r = 0,3$; $p < 0,05$), и чем выше была концентрация алкоголя, тем выше СКФ.

Дополнительные результаты исследования

Чтобы изучить влияние СКФ на концентрацию NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами, мы условно ранжировали индексы СКФ на три группы: от 90 до 120 мл/мин/1,73 м² — «нормальная» СКФ; выше 120 мл/мин/1,73 м² — «повышенная» СКФ (с 121 до 140) и менее 90 мл/мин/1,73 м² — «пониженная» СКФ (с 50 до 89). Следует отметить, что у всех пациентов с нефропатиями выявлена пониженная СКФ (в качестве диагностического критерия), в то время как у пациентов с острым отравлением алкоголем или отравлением лекарственными средствами без признаков поражения почек она наблюдалась как нормальная, так и повышенная. Мы обнаружили, что СКФ не влиял на уровень NGAL в сыворотке ($F = 2,21$; $p = 0,12$) и увеличение концентрации NGAL наблюдалось как при «пониженной», так и «повышенной» СКФ только относительно значений контрольной группы ($p < 0,05$). Этот эффект был обнаружен как у пациентов с острым отравлением алкоголем, так и у пациентов с отравлениями лекарственными средствами. Уровень NGAL в сыворотке крови в зависимости от СКФ у пациентов с отравлениями лекарственными средствами и острым отравлением алкоголем представлен в табл. 2 и 3 соответственно. Влияние пола было исключено, поскольку в исследовании преобладали мужчины.

Нежелательные явления

По завершении исследования и в процессе его реализации отсутствовали нежелательные явления и последствия.

Обсуждение

В нашем исследовании мы изучали уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек. Также мы оценили

Таблица 1. Уровень NGAL в сыворотке крови у пациентов с нефропатиями и группах сравнения

Исследуемые группы	Среднее значение, нг/мл	Стандартное отклонение, SD	Доверительный интервал, CI	
			-95%-й	+95%-й
Контрольная группа ($n = 25$)	98,17	85,13	62,22	134,12
Лекарственно-индуцированная нефропатия ($n = 25$)	361,30*	199,05*	218,91*	503,69*
Нефропатия, вызванная острым отравлением алкоголем ($n = 30$)	569,42* [§]	402,11* [§]	346,74* [§]	792,10* [§]
ХБП стадия 1 ($n = 15$)	162,32	99,61	85,75	238,88
ХБП стадия 2 ($n = 10$)	276,36	124,86	160,89	391,84

Примечание. * Достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,01$. [§] Достоверность различий с ХБП стадии 1, $p < 0,03$. ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Уровень NGAL в сыворотке в зависимости от СКФ у пациентов с острыми отравлениями лекарственными средствами и контрольной группе

Исследуемые группы	Среднее значение, нг/мл	Стандартное отклонение, SD	Доверительный интервал, CI	
			–95%-й	+95%-й
Контрольная группа (n = 25)	98,17	85,13	62,22	134,12
«Нормальная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 13)	276,48	314,72	94,76	458,19
«Повышенная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 12)	386,70*	395,95*	158,08*	615,31*
«Пониженная» СКФ, лекарственно-индуцированная нефропатия (n = 25)	361,30*	199,05*	218,91*	503,69*

Примечание. * Достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,05$. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Уровень NGAL в сыворотке в зависимости от СКФ у пациентов с острым отравлением алкоголем и контрольной группе

Исследуемые группы	Среднее значение, нг/мл	Стандартное отклонение, SD	Доверительный интервал, CI	
			–95%-й	+95%-й
Контрольная группа (n = 25)	98,17	85,13	62,22	134,12
«Нормальная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 35)	266,17	158,08	153,09	379,25
«Повышенная» СКФ, без признаков повреждения почек (n = 24)	508,46*	390,58*	347,23*	669,68*
«Пониженная» СКФ, нефропатия, вызванная острым отравлением алкоголем (n = 30)	569,42*	402,11*	346,74*	792,10*

Примечание. * Достоверность различий с контрольной группой, $p < 0,01$. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

влияние СКФ (рассчитанной по сывороточному креатину) на уровень NGAL в сыворотке и рассмотрели возможность использования NGAL сыворотки для раннего выявления поражения почек у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами. Тем не менее в нашем исследовании уровень NGAL в сыворотке крови был определен однократно и не осуществлялось изучения его концентрации в динамике прогрессирования поражения почек.

Резюме основного результата исследования

Мы обнаружили статистически значимый рост уровня NGAL в сыворотке в обеих группах пациентов с нефропатией по сравнению со значениями контрольной группы. При этом уровень NGAL у пациентов с нефропатией, вызванной острым отравлением алкоголем, превышал не только значения контрольной группы, но и значения ХБП стадии 1. Не выявлено существенных различий в уровне NGAL в зависимости от типа токсической нефропатии и уровень NGAL в сыворотке у пациентов с ХБП стадии 1 и стадии 2 не отличался от значений контрольной группы и друг от друга. Результаты нашего исследования показали многократное увеличение концентрации NGAL в сыворотке не только у пациентов с токсическими нефропатиями, но и у пациентов с «повышенной» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек.

Обсуждение основного результата исследования

Небольшое повышение уровня NGAL в сыворотке, выявленное у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами с «нормальной» СКФ без клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек, по нашему мнению, возможно из-за прямого воздействия этанола и лекарств

на печень. Кроме того, у всех пациентов был лейкоцитоз с высоким процентом сегментированных нейтрофилов. Ранее сообщалось, что печень и нейтрофилы являются источниками NGAL в крови [15]. В нашем исследовании мы не обнаружили корреляции между концентрацией алкоголя в крови и уровнем NGAL в сыворотке. Корреляция между СКФ и концентрацией алкоголя в крови обусловлена влиянием этанола. Механизмы увеличения СКФ в случае острым отравлением алкоголем были подробно описаны и связаны главным образом с гипертонической дегидратацией и повышением осмолярности плазмы крови [20]. Следует обратить внимание, что тот же механизм лежит в основе увеличения СКФ в случае диабетической нефропатии вследствие гипергликемии.

Во-первых, результаты нашего исследования показали многократное увеличение концентрации NGAL в сыворотке крови у пациентов с токсическими нефропатиями с «пониженной» СКФ. Во-вторых, наше исследование продемонстрировало многократное повышение концентрации NGAL в сыворотке у пациентов с «повышенной» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек. Этот эффект был обнаружен у пациентов с острым отравлением алкоголем, а также у пациентов с острыми отравлениями лекарственными средствами. По нашему мнению, «повышенная» СКФ даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек может рассматриваться как «доклиническая стадия» повреждения почек и высокий риск развития нефропатии. Эта ситуация аналогична другой, наблюдаемой у пациентов с сахарным диабетом, у которых микроальбуминурия часто сопровождается повышением СКФ и рассматривается как начальная стадия диабетической нефропатии. Также было показано, что начальная стадия поражения почек при гипертонии также проявляется

повышением СКФ, а на более поздних ее стадиях — снижением [21]. Таким образом, СКФ отражает ранние, промежуточные и более поздние стадии поражения почек, однако изменения СКФ не носят однозначный характер. Мы предлагаем рассматривать повышение СКФ в сочетании с повышением концентрации NGAL в сыворотке крови у пациентов с острым отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами как стадию, предшествующую нефропатии, даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек. Очевидно, что изменения в почках обратимы именно на «доклинической стадии» в случае устранения этиологического фактора и соответствующей терапии. В то время как при диагностированной нефропатии, даже в случае устранения этиологического фактора, функция почек прогрессивно ухудшается, и, как исход, — стадия ХПН [12]. Однако главный вопрос, почему и вследствие каких механизмов возникшие вначале обратимые изменения в почках продолжают неизбежно прогрессировать даже при устранении этиологического фактора, пока не нашел исчерпывающего ответа.

Следует обратить внимание, что у пациентов с ХБП стадий 1 и 2 не было значительного увеличения концентрации NGAL в сыворотке. Однако ранее сообщалось, что у пациентов с прогрессирующей ХБП уровень сывороточного NGAL был выше по сравнению с пациентами без прогрессирования. В связи с этим было выдвинуто предположение, что сывороточный креатинин или СКФ являются маркерами числа функционирующих нефронов, в то время как NGAL в сыворотке или моче является показателем текущей активности повреждения почек [22]. В нашем исследовании, как было указано ранее, большинство пациентов с ХБП находились в стадии ремиссии. Таким образом, значительное повышение уровня NGAL в сыворотке крови, который является маркером поражения канальцев, может наблюдаться вследствие острого канальцевого некроза и позволяет прогнозировать степень поражения почек.

Ограничения исследования

В нашем исследовании мы изучали уровень NGAL в сыворотке у пациентов с острым отравлением алкоголем и острыми отравлениями лекарственными средствами с клинически диагностированной нефропатией и без признаков повреждения почек, мы не рассматривали пациентов с хроническими интоксикациями. Также уровень NGAL в сыворотке крови был определен однократно, и не осуществлялось изучения его концентрации в ходе повторных измерений в динамике прогрессирования поражения почек.

Заключение

Согласно результатам данного исследования, нами предложено рассматривать одновременное повышение СКФ и NGAL в сыворотке крови у пациентов с острым

отравлением алкоголем и отравлением лекарственными средствами как стадию, предшествующую нефропатии, даже при отсутствии клинических и лабораторных признаков нарушения функции почек, что может иметь значение для практической медицины.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Это исследование было поддержано внутренним грантом НАО «Медицинский университет Караганды» 001/КФНИЗ «Везикулогенез и реактивность нейтрофилов при остром повреждении почек».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Авторы заявляют, что все взгляды, выраженные в статье, являются их собственными, а не официальной позицией учреждения, поддержавшего данное исследование. Это исследование не получило финансирования от какой-либо третьей стороны и коммерческих организаций или фармацевтических компаний.

Участие авторов. Л.А. Демидчик — разработка дизайна, проведение исследования (сбор данных), статистический анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи к публикации; В.В. Ли — проведение исследования (сбор данных, забор биоматериала), описание методологии исследования, внесение изменений в черновой вариант рукописи; Д.А. Клюев — описание методологии исследования, статистический анализ данных, внесение изменений в черновой вариант рукописи; Р.Е. Бакирова — проведение исследования (отбор пациентов в исследование по критериям включения и исключения, диагностика), внесение изменений в черновой вариант рукописи; В.Б. Молотов-Лучанский — проведение исследования (отбор пациентов в исследование по критериям включения и исключения, диагностика), внесение изменений в черновой вариант рукописи; Е.В. Позднякова — проведение исследования (сбор данных, ввод данных в программное обеспечение), подготовка рукописи к публикации; И.В. Бейникова — проведение исследования (сбор данных, ввод данных в программное обеспечение), подготовка рукописи к публикации; С.С. Бобырев — проведение исследования (отбор пациентов в исследование по критериям включения и исключения), интерпретация полученных данных. Окончательная версия статьи была прочитана и одобрена всеми авторами. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию, дизайн, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание и интеллектуальное содержание статьи и одобрили направление рукописи на публикацию.

Выражение признательности. Выражаем благодарность Медицинскому университету Караганды за предоставленный грант и возможность проведения исследования. Светлой памяти, мы благодарим и помним Муравлёву Ларису Евгеньевну как руководителя научного проекта и идейного вдохновителя данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghane Shahrba F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev.* 2015;4(3):57–60. doi: <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
2. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(4):285–291. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.008>
3. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, DeHert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and

- bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119–136. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20204>
4. Jiang Y, McCombs JS, Park SH. A retrospective cohort study of acute kidney injury risk associated with antipsychotics. *CNS Drugs*. 2017;31(4):319–326. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0421-4>
 5. Moreno-Fernandez AM, Cordero MD, de Miguel M, et al. Cytotoxic effects of amitriptyline in human fibroblasts. *Toxicology*. 2008;243(1–2):51–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.09.021>
 6. Cordero MD, Sanchez-Alcazar JA, Jose A, et al. Acute oxidant damage promoted on cancer cells by amitriptyline in comparison with some common chemotherapeutic drugs. *Anticancer Drugs*. 2012;21(10):932–944. doi: <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833ed5f7>
 7. Hroudova J, Fisar Z. In vitro inhibition of mitochondrial respiratory rate by antidepressants. *Toxicol Lett*. 2012;18;213(3):345–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.07.017>
 8. Taziki S, Sattari MR, Dastmalchi S, Eghbal MA. Cytoprotective Effects of Melatonin Against Amitriptyline-Induced Toxicity in Isolated Rat Hepatocytes. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(3):329–340. doi: <https://doi.org/10.15171/apb.2015.046>
 9. Бабанин А.А., Беловицкий О.В., Скребкова О.Ю., Щербакова В.М. Современное представление о повреждениях почек при алкогольном опьянении // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. — 2011. — № 1. — С. 150–154. [Babanin AA, Belovickij OV, Skrebkova OJu, Shherbakova VM. Sovremennoe predstavlenie o povrezhdenijah pochek pri alkohol'nom op'janenii. *Krymskij Zhurnal Jeksperimental'noj i Klinicheskoy Mediciny*. 2011;(1):150–154. (In Russ.)]
 10. Doi K, Yuen PS, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(6):1217–1221. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060617>
 11. Mehta RL. Biomarker explorations in acute kidney injury: the journey continues. *Kidney International*. 2011;80(4):332–334. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.181>
 12. Woo KS, Choi JL, Kim BR, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease. *Diabetes Metab J*. 2012;36(4):307–313. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.4.307>
 13. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 6. — С. 454–460. [Markova TN, Sadovskaya VV, Bespyatova MY. Modern methods of diagnosing chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(6):454–460. (In Russ.)]
 14. Papadopoulou-Marketou N, Margeli A, Papassotiropoulos I, et al. NGAL as an early predictive marker of diabetic nephropathy in children and young adults with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:7526919. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7526919>
 15. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2014;51(3):335–351. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563214521795>
 16. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(1):124–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.04.023>
 17. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *The Korean J Lab Med*. 2011;31(2):72–80. doi: <https://doi.org/10.3343/kjlm.2011.31.2.72>
 18. McDonald JH. *Handbook of Biological Statistics*. 3rd ed. Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing; 2014.
 19. Grijbovsky AM. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Human Ecology Journal*. 2008;(3):50–58.
 20. Курсов С.В., Михневич К.Г., Кривобок В.И. Острое отравление этанолом // *Медицина неотложных состояний*. — 2012. — № 7. — С. 22–35. [Kursov SV, Mihnevich KG, Krivobok VI. Ostroe otravlenie jetanolom. *Medicina Neotlozhnyh Sostojanij*. 2012;7(46):22–35. (In Russ.)].
 21. Зельвян П.Х., Дерян Л.Г. Скорость клубочковой фильтрации как показатель поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2014. — № 2. — С. 44–48. [Zel'veian PH, Dheryan LG. Glomerular filtration rate as a marker of kidney damage in patients with arterial hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2014;(2):44–48. (In Russ.)].
 22. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*. 2007;71(10):967–970. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002165>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ли Валентина Витальевна, докторант [Valentina V. Lee, PhD Student];
адрес: 10000, Караганда, ул. Гоголя, 40, Казахстан [address: 40 Gogol str., 10000, Karaganda, Kazakhstan];
e-mail: vvv2705@mail.ru (LiV@qmu.kz), **SPIN-код:** 9004-2845, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5345-1994>

Демидчик Людмила Андреевна, докторант [Lyudmila A. Demidchik, PhD Student];
e-mail: lusenok2008@mail.ru, **SPIN-код:** 9521-3615, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8633-5164>

Клюев Дмитрий Анатольевич, к.м.н. [Dmitriy A. Klyuev, MD, PhD];
e-mail: Klyuev@qmu.kz, **SPIN-код:** 8178-0220, **ORCID:** 0000-0003-2012-2227

Бакирова Рысжан Емельевна, д.м.н., профессор [Ryszhan Y. Bakirova, MD, PhD, Professor];
e-mail: R.Bakirova@qmu.kz, **SPIN-код:** 4926-6193, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1592-8579>

Молотов-Лучанский Вилен Борисович, д.м.н., профессор [Vilen B. Molotov-Luchanskiy, MD, PhD, Professor];
e-mail: Molotov-luchanskiy@qmu.kz, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8473-4375>

Позднякова Елена Владимировна, к.б.н. [Yelena V. Pozdnyakova, PhD in Biology];
e-mail: Pozdnyakova@qmu.kz, **SPIN-код:** 3876-9653, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3292-8757>

Бейникова Ирина Васильевна, магистр медицины [Irina V. Beinikova, Master of Medicine];
e-mail: irena9898@mail.ru, **SPIN-код:** 3225-5622 **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5722-7650>

Бобырев Семён Сергеевич, докторант [Semyon S. Bobyrev, PhD Student];
e-mail: bobyrevsemyon@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8171-3122>