

УДК 616.61-008.9-036.12

В.В. Вельков

## NGAL — “РЕНАЛЬНЫЙ ТРОПОНИН”: РАННИЙ МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК (Часть 2)

ЗАО “ДИАКОН”, г. Пущино, Московская область

### NGAL при ренальных патологиях

**s-NGAL при беременности: предиктор гестационного диабета и преэклампсии.** Как обнаружилось, s-NGAL предсказывает развитие гестационного диабета и преэклампсии. Так, в течение первого триместра у 908 женщин определялся медианный уровень s-NGAL и показатели инсулинорезистентности (ИР) на основании гомеостатической модели (НОМА-IR). Повышенный уровень s-NGAL, составляющий 51,3 нг/мл (39,8–66,1 нг/мл), в контрольной группе — 17,8 нг/мл, был связан с развитием гестационного диабета в последующие 12 месяцев и положительно коррелировал с показателями НОМА-IR [11]. Повышенный во втором триместре уровень s-NGAL — 76,9 (39,7–96,5) нг/мл (наблюдалось 48 женщин) против 16,0 (11,2–24,4) нг/мл в контрольной группе женщин был положительно связан с последующим развитием преэклампсии и протеинурией. По мнению авторов, “*сывороточный NGAL может быть вовлечен в патофизиологию преэклампсии и может быть маркером этого синдрома*” [12].

Аналогичные результаты получены и в другом исследовании, когда у 60 женщин измерялся уровень s-NGAL на 9–11 неделе, на 24–26 неделе и перед родами. У 30 женщин имела место преэклампсия. Обнаружено, что у женщин с последующим развитием преэклампсии, медианный уровень s-NGAL составлял в первом триместре — 29,9 (24,1–50,1) нг/мл против 13,6 (9,1–19,9) нг/мл (беременность без осложнений), во втором — 59,6 (25,3–82,6) нг/мл против 6,3 (1,3–23,3) нг/мл, в третьем триместре — 57,2 (18,7–70,9) нг/мл против 15,8 (9,1–22,5) нг/мл и был положительно связан с систолическим и диастолическим давлением и протеинурией [13].

**NGAL — индикатор тяжести хронической сердечной недостаточности и предиктор летальности.** Оказалось, что уровень s-NGAL связан и с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

При наблюдении 49 пациентов с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий (контрольная группа — 42 индивида) было показано, что в группе больных уровень s-NGAL составлял  $82,6 \pm 38,7$  нг/мл против  $43,8 \pm 27,8$  нг/мл в контроле. Уровень s-NGAL положительно коррелировал с весом, концентрацией инсулина натощак и отрицательно коррелировал с уровнем Х-ЛПВП (поправки на пол и индекс массы тела). Статистический анализ показал, что уровень s-NGAL независимо связан с заболеваниями коронарных артерий, ИР и систолическим давлением. Авторы полагают, что “*измерение s-NGAL может быть полезным для оценки риска ССЗ*” [7].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как известно, тесно связана с повышением плазменного уровня цитокинов и маркеров воспаления, в особенности, у пожилых пациентов. С другой стороны NGAL — это и цитокин и маркер воспаления. У 46 пожилых пациентов с ХСН, как оказалось, уровень NGAL плазмы составлял 458,5 (62,5–1212,4) нг/мл против 37,8 (15,9–46,5) нг/мл (контроль), при этом у пациентов с более тяжелыми формами ХСН уровень NGAL был значительно выше. После двухлетнего наблюдения было установлено, что у больных с уровнем плазменного NGAL > 783 нг/мл была более высокая летальность. Авторы полагают, что “*измерение плазменного NGAL при ХСН — может иметь важное прогностическое значение, расширяющее диагностическое значение этого цитокина за пределы ренальных заболеваний*” [3].

Как известно, у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) часто развиваются ухудшения ренальных функций, определяемые по повышению креатинина ( $\geq 0,3$  мг/дл) и связанные с неблагоприятными исходами. Уровень s-NGAL измерялся у 91 пациента, поступившего с ОДСН, и составлял (медианные значения) 165 нг/мл (108–235 нг/мл). В течение пяти дней у 35 пациентов (38%) развилось ухудшение ренальных функций. Именно эти пациенты при поступлении имели более высокий уровень s-NGAL — 194 (50–292) нг/мл против 128 (97–214) нг/мл у пациентов без ухудшения ренальных функций. При ОДСН уровень s-NGAL при поступлении  $\geq 140$  нг/мл повышает риск ухудшения ренальных функций в 7,4 раза (чувствительность 86% и специфичность 54%).

Авторы считают, что “при поступлении пациентов с ОДСН повышенный уровень s-NGAL связан с повышением риска последующего ухудшения ренальных функций” [1].

Для пациентов с ХСН весьма характерны ренальные нарушения, проявляющиеся как снижением СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, что, в свою очередь, связано со снижением выживаемости. Наблюдалось 90 пациентов с ХСН (контроль 20 здоровых индивидов). Как оказалось, у пациентов с ХСН была значительно снижена СКФ ( $64 \pm 12$  против  $90 \pm 12$  мл/мин  $1,73 \text{ м}^2$ ), но повышена экскреция альбумина с мочой, а в плазме был повышен уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Что же касается медианного уровня u-NGAL, который применялся как маркер тубулярного нарушения, то у пациентов с ХСН он составлял 175 (0–346) мкг/г креатинина против 37 (6–58) мкг/г креатинина. При этом и сывороточный креатинин и показатели СКФ коррелировали с уровнем u-NGAL, с уровнем NT-proBNP и, в меньшей степени, с показателями экскреции альбумина. Авторы делают важный вывод: “*ренальное нарушение у пациентов с ХСН характеризуется не только снижением СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, но и наличием тубулярных повреждений, измеряемых по повышению концентрации NGAL в моче*” [10].

Итак, измерение при сердечной недостаточности уровня NGAL в сыворотке и в моче может быть эффективным показателем грядущего ухудшения ренальных функций. А что происходит с уровнем NGAL при инфаркте миокарда, который, как известно, сопровождается индукцией ОФ, вызываемой некрозом сердечной ткани?

#### **s-NGAL — маркер острого инфаркта миокарда.**

В опытах с лабораторными животными (мыши) был обнаружен интенсивный синтез мРНК белка NGAL в атеросклеротических бляшках. А короткий гипоксический стресс индуцировал массовый синтез мРНК NGAL в коронарных сосудах. Таким образом, если при ренальной ишемии NGAL синтезируется в петле Генле, то при миокардиальной — в коронарных сосудах [19].

В другом исследовании наблюдали 150 больных с ХСН и 236 пациентов с ХСН, перенесших ОИМ. Уровень s-NGAL тесно коррелировал с клиническими показателями тяжести ХСН и с нейрогормональными нарушениями. У пациентов, перенесших ОИМ, высокий уровень NGAL был связан с неблагоприятными исходами (на-

блюдение в течение 27 месяцев). Гистохимические исследования на лабораторных животных с постинфарктной ХСН (крысы) показали, что массивный синтез NGAL происходит в неишемической части левого желудочка, непосредственно в кардиомиоцитах [37].

**NGAL — незаменимый маркер для экстренной диагностики в отделениях неотложной терапии.** Нет нужды говорить о том, насколько жизненно важно быстро и точно определить причину по которой больной попал в отделение неотложной терапии (ОНТ). Тем более, что у почечных пациентов однократное измерение сывороточного креатинина не позволяет отличить ОПП от ХЗП или от преренальной азотемии.

Наблюдалась гетерогенная группа из 635 пациентов, поступивших в ОНТ с ОПП, с ХЗП, с преренальной азотемией и с нормальными функциями почек. В моче измерялись: u-NGAL, N-ацетил- $\beta$ -d-глюкозаминидаза (NAG),  $\alpha$ -1-микроглобулин,  $\alpha$ -1-кислый гликопротеин и сывороточный креатинин. У пациентов с ОПП был повышен уровень u-NGAL (416 мкг/г креатинина). Пограничный уровень u-NGAL, равный 130 мкг/г креатинина имел для ОПП диагностическую чувствительность и специфичность 0,900 и 0,995 соответственно, что превышало аналогичные показатели всех остальных исследованных маркеров. Авторы делают вывод, что “... уровень u-NGAL идентифицирует ОПП у широкого спектра пациентов с разными механизмами ОПП”, “... уровень u-NGAL остается высокодиагностическим, даже тогда, когда временные характеристики повреждения неизвестны, что делает применение u-NGAL потенциально диагностическим для ренальных заболеваний с многими клиническими манифестациями”. Авторы заключают, что “однократное измерение u-NGAL помогает отличить ОПП от: нормальных ренальных функций, преренальной азотемии, хронических заболеваний почек и позволяет предсказывать неблагоприятные исходы” [29].

В другом исследовании наблюдался 301 пациент, поступивший в общее хирургическое ОНТ. У 133 (44%) развилось ОПП. Плазменный уровень NGAL, измеренный при поступлении, был хорошим диагностическим маркером, предсказывающим в гетерогенной популяции больных развитие ОПП в ближайшие 48 ч и указывающим на необходимость ренальной заместительной терапии [9].

Проспективное когортное исследование включало 140 критически больных детей с механической вентиляцией и катетером в мочевом пузыре.

Пациенты с терминальными стадиями ренальных заболеваний в исследование не входили. Установлено, что уровень u-NGAL коррелировал с утяжелением поражения почек. При этом концентрация u-NGAL (по сравнению с контролем) возрастала в 6 раз за 48 ч перед наступлением ОПП [38].

Весьма показательны результаты проспективного исследования, в котором в течение одного месяца наблюдалось 88 взрослых пациентов, поступивших в ОИТ. При поступлении пациентов классифицировали согласно данным RIFLE (0-0), (1-1), (1-0) и (0-1). У 36 пациентов (0-0) средний уровень NGAL плазмы составлял  $98 \pm 60$  нмоль/л. У 20 пациентов (RIFLE 0-1), у которых при поступлении не было ОПП, но которое потом развилось в течение 24-96 ч, уровень NGAL плазмы составлял, в среднем,  $342 \pm 183$  нмоль/л. 22 пациента (RIFLE 1-1) имели средний уровень NGAL в плазме  $516 \pm 221$  нмоль/л. 10 пациентов (RIFLE 1-0) имели средний уровень NGAL в плазме  $169 \pm 100$  нмоль/л. У 7 пациентов, пациентов в ренальной заместительной терапии, уровень NGAL в плазме был выше 303 нмоль/л.

В общем, при пограничном значении плазменного уровня NGAL — 155 нмоль/л его чувствительность и специфичность для предсказания ОПП составляли 82% и 97% соответственно. Авторы считают, что “плазменный уровень NGAL — ранний биомаркер ОПП у взрослых пациентов ОИТ. Плазменная концентрация NGAL повышается за 48 часов перед повышением показателей критериев RIFLE” [8, 15].

И в заключение этого раздела приведем результаты исследования, опубликованного уже в 2010 г. У 109 пациентов, поступивших в ОИТ по поводу необходимости проведения ренальной заместительной терапии, измерялся уровень s-NGAL. У здоровых индивидов уровень s-NGAL составлял 39,0 (37,5–42,75) нг/мл, у критически больных с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО) — 297 (184–490) нг/мл, у критически больных с сепсисом — 708 (365–1301) нг/мл. Статистический анализ показал, что уровень s-NGAL независимо от других факторов положительно связан с тяжестью ОПП и тяжестью ССВО. Самый высокий уровень s-NGAL был у впоследствии не выживших пациентов — 430 (303–942) нг/мл (срок наблюдения — 28 дней).

В целом, как считают авторы, “сывороточный уровень NGAL — это биомаркер, специфический для исходов критически больных пациентов, которым назначена ренальная заместительная терапия и

независимый предиктор 28 дневной смертности пациентов с ОПП, зависимым от диализа” [22].

#### NGAL после трансплантации почки

**NGAL — индикатор ренальных повреждений трансплантированной почки.** Тубулоинтерстициальные повреждения, вызываемые отторжением, приводят к тубулярной атрофии, интерстициальному фиброзу и последующему ухудшению ренальных функций. Как оказалось, гистохимически фиксируемое повышение синтеза NGAL в трансплантате свидетельствует как о развитии указанных патологий, так и об их тяжести. Биопсия, проведенная через 1 час после наложения сосудистых анастомозов, показала корреляцию между интенсивностью специфического гистохимического окрашивания NGAL и последующим развитием отсроченной функции трансплантата. Так же была обнаружена сильная корреляция между интенсивностью специфического гистохимического окрашивания NGAL и длительностью холодовой ишемии (cold ischemia time). У тех пациентов, у которых в течение четырех недель после трансплантации имела место задержка функций трансплантированной почки и которые нуждались в диализе, наблюдалась самая высокая интенсивность гистохимического окрашивания NGAL. Авторы заключили, что “интенсивность гистохимического окрашивания NGAL в ранних протоколах биопсии — это новый предиктивный маркер ОПП, вызываемого трансплантацией” [6].

Но, может быть, измерения уровня NGAL в сыворотке и в моче сможет заменить биопсию трансплантата? Наблюдались четыре группы реципиентов: 1) со стабильным трансплантатом, 2) со стабильным трансплантатом и субклиническими тубулитами, 3) с клиническими тубулитами и 4) с другими клиническими тубулярными патологиями. Обнаружилось, что уровень u-NGAL в группе 2 был выше, чем в группе 1, а в группах 3 и 4 — выше, чем в группах 1 и 2. Это указывало на то, что “измерение уровня NGAL в моче может быть неинвазивным методом определения состояния канальцев и интерстиция трансплантата в течение первых месяцев после операции” [33].

В другом исследовании измерялся уровень s-NGAL у 80 недиабетических пациентов, страдавших второй стадией ХЗП и у 80 недиабетических реципиентов трансплантированных почек (контроль — здоровые лица). У пациентов с ХЗП и у реципиентов уровень s-NGAL и креатинина был выше, а показатели СКФ ниже, чем в контрольной группе. У пациентов с четвертой стадией ХЗП и у реципиентов уровень

s-NGAL был самым высоким [25]. В дальнейшем исследовании (наблюдали 100 реципиентов трансплантированной печени) было показано, что уровень s-NGAL у всех реципиентов трансплантированной печени так же был выше, чем в контрольной группе и коррелировал с сывороточным креатинином [26].

Таким образом, как показывает сравнение протоколов биопсии трансплантированной почки с уровнем NGAL — измерение NGAL в моче и в сыворотке — показатель нарушения функции трансплантата. О чем конкретно может говорить уровень NGAL до и после трансплантации?

**NGAL — маркер отсроченной функции трансплантата и необходимости диализа.** Отсроченная функция трансплантата (ОФТ), вызванная тубулярными повреждениями — частая причина летальности реципиентов трансплантированных почек.

**s-NGAL и отсроченная функция трансплантата.** При трансплантации с использованием почек от доноров, умерших от кардиальной смерти (ДКС), возможно развитие ОФТ и такие реципиенты нуждаются в диализе. В специальном исследовании обнаружено, что у реципиентов почки от живого донора (11 больных) уровень s-NGAL быстро снижается сразу после трансплантации, а если этого не происходит, то высокий уровень s-NGAL (более 400 нг/мл) в первый день предсказывает необходимость диализа, вызванного ОФТ. У всех пациентов с трансплантатом от ДКС (5 больных) уровень s-NGAL снижался более медленно и все эти реципиенты из-за ОФТ нуждались в диализе. Авторы заключают: “мониторинг уровня s-NGAL может помочь в предсказании восстановления функции трансплантата и в предсказании необходимости диализа после трансплантации почки от доноров, умерших от кардиальной смерти” [23].

Аналогичные результаты были получены и при наблюдении 41 реципиента, когда уровень сывороточного креатинина измерялся перед трансплантацией и в первый, третий, шестой, десятый день после нее. У пациентов с нормальной функцией трансплантата в первый день наблюдалось падение s-NGAL, у пациентов с ОФТ такого снижения не было. Уровень s-NGAL при этом положительно коррелировал с сывороточным креатинином и отрицательно с объемом мочи [24].

Таким образом, мониторинг s-NGAL после трансплантации почек может свидетельствовать либо А: о восстановлении ренальных функций (быстрое снижение уровня s-NGAL), либо Б при

медленном снижении или повышении s-NGAL о: 1) развитии осложнений, 2) об их тяжести, 3) об ОФТ и 4) необходимости диализа.

**u-NGAL и отсроченная функция трансплантата.** Наблюдались 53 пациента, перенесших трансплантацию почки. У пациентов с ОФТ пик постоперационного сывороточного креатинина имел место через 2-4 дня после трансплантации. Повышение уровня u-NGAL у пациентов с последующей ОФТ наблюдалось в первый день после трансплантации. При этом каждое повышение u-NGAL на 100 нг/мл повышало риск ОФТ на 20% (статистическая обработка с соответствующими поправками).

Рекомендуемый авторами пограничный уровень u-NGAL, измеряемый в первый день после трансплантации и предсказывающий ОФТ — 1000 (табл. 1) [31].

Таблица 1

**Постоперационный уровень u-NGAL — предиктор отсроченной функции трансплантата**

NGAL, нг/мл	Чувствительность	Специфичность
25	0,9	0,04
75	0,9	0,16
125	0,9	0,25
450	0,9	0,48
700	0,9	0,62
1000	0,9	0,83
2000	0,8	0,93

В исследовании, результаты которого опубликованы в 2010 г., наблюдались 93 реципиента. 34 из них имели ОФТ, 33 — медленную функцию трансплантата — (slow graft function); 24 — немедленную ФТ (immediate graft function IDF). Показано, что уровень u-NGAL, измеренный в первый день, предсказывал или необходимость диализа в течение последующей недели, или восстановление функции трансплантата в течение трех месяцев (табл. 2) [18].

Таблица 2

**Пограничный уровень u-NGAL — предиктор необходимости диализа в течение 1 недели после трансплантации**

u-NGAL, нг/мл	Чувствительность	Специфичность	Положительное предиктивное значение	Отрицательное предиктивное значение
45	0,97	0,26	0,45	0,93
350	0,77	0,74	0,62	0,85
800	0,65	0,94	0,86	0,82

Таким образом, u-NGAL это ранний, неинвазивный и точный предиктор: 1) необходимо-

сти проведения диализа в первую неделю после трансплантации почки и 2) восстановления функции трансплантата в течение 3 месяцев. Рекомендуемый пограничный уровень *u*-NGAL, предсказывающий необходимость диализа, 800 нг/мл [18].

#### **s-NGAL при трансплантации печени**

У 59 пациентов, перенесших трансплантацию печени, через 2 ч после реперфузии измеряли уровень *s*-NGAL. У 15 пациентов (33%) развились ренальные повреждения. Наибольшую чувствительность и специфичность для предсказания ОПП при трансплантации печени имел пограничный уровень *s*-NGAL, составлявший 139 нг/мл [30].

#### **NGAL и ишемические ренальные повреждения при операциях, связанных с сердечно-легочным шунтированием**

Ежегодно в мире 1 млн. человек подвергаются кардиохирургическому вмешательству, у 30% из них развивается ОПП, что приводит к высокой летальности, к увеличению сроков госпитализации, к зависимости от диализа, к высокому риску инфекционных осложнений, к ухудшению качества жизни. Ишемическое повреждение почек, вызываемое хирургическими операциями, сопровождаемыми сердечно-легочным шунтированием (СЛШ) с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК) — весьма частая причина ОПП.

Согласно многочисленным исследованиям, повышенный уровень NGAL — ранний маркер развития ОПП после кардиохирургических операций. В частности, у педиатрических пациентов. Так, у 71 педиатрического пациента, перенесшего кардиохирургические операции с АИК, серийно измерялся уровень *s*-NGAL и *u*-NGAL. У 20 детей (28%) развилось ОПП. Согласно уровню сывороточного креатинина, ОПП диагностировалось только через 1-3 дня после СЛШ. Уровень *u*-NGAL повышался от 1,6 мкг/л до 147 мкг/л, а уровень *s*-NGAL — от 3,2 мкг/л до 61 мкг/л через 2 часа после СЛШ. Согласно статистическому анализу с учетом всех необходимых поправок, наиболее сильным и независимым предиктором ОПП является уровень *u*-NGAL, измеренный через 2 часа после СЛШ с пограничным значением 50 мкг/л, имеющим чувствительность 1,00 и специфичность 0,98 [28, 32].

В достаточно широкомасштабном исследовании наблюдали 120 детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство с АИК. Измерялся только уровень плазменного NGAL. ОПП развилось у 45 детей, у которых уровень NGAL в течение 2 ч после СЛШ возрос в 3 раза и оставался

повышенным в течение всего периода наблюдения. Пограничный уровень плазменного NGAL для предсказания ОПП, измеренный через 2 ч после СЛШ, составлял 150 нг/мл (чувствительность 0,84, специфичность 0,94). При этом повышенный через 2ч уровень NGAL коррелировал с сывороточным креатинином и длительностью госпитализации. Авторы сделали вывод, что *“измеренный после педиатрического СЛШ уровень NGAL плазмы — это ранний предиктивный маркер заболеваемости и смертности”* [14].

Несколько другие результаты были получены, когда наблюдались 72 взрослых кардиохирургических пациента, у 34 из которых развилось ОПП. Уровень NGAL, измеренный через 6 ч, надежно предсказывал ОПП, однако плазменный уровень NGAL у пациентов с ОПП и у пациентов без ОПП достоверно не различался [21].

Весьма впечатляющи результаты исследования, в котором наблюдались 196 педиатрических кардиохирургических пациентов. У 97 (51%) из них после СЛШ развилось ОПП. При этом уровень *u*-NGAL через 2 ч после СЛШ возрастал в 15 раз, а через 4–6 ч — в 25 раз (!). Пограничный уровень *u*-NGAL, измеренный через 2 ч после СЛШ, составлявший 100 нг/мл, предсказывал ОПП и имел чувствительность 0,82 и специфичность 0,90. Более того, повышенный через 2 ч после СЛШ уровень *u*-NGAL, коррелировал: 1) с тяжестью и длительностью ОПП, 2) с необходимостью диализа и 3) с летальностью [2] (рис.).

Авторы полагают, что *“измерение *u*-NGAL через короткие промежутки времени после СЛШ — отличный маркер последующего развития ОПП и его осложнений. Степень подъема *u*-NGAL позволяет легкое проведение стратификации риска; *u*-NGAL связан с ключевыми клиническими факторами: длительностью госпитализации, количеством дней в состоянии ОПП, необходимостью диализа и смертностью. Применение этого многообещающего раннего биомаркера позволяет своевременно начинать лечение”* [2].

Какие факторы могут влиять на диагностическую ценность *u*-NGAL при оценке риска развития ОПП после СЛШ? И как эти факторы учитывать? Исходно, перед кардиохирургическим вмешательством 426 пациентов были стратифицированы согласно значениям СКФ. Уровень *u*-NGAL измерялся перед операцией и в течение 24 ч после нее. Как оказалось, при исходных значениях СКФ  $\geq 60$  мл/мин уровень *u*-NGAL был повышен в течение всего послеоперационного периода только у больных с последующим

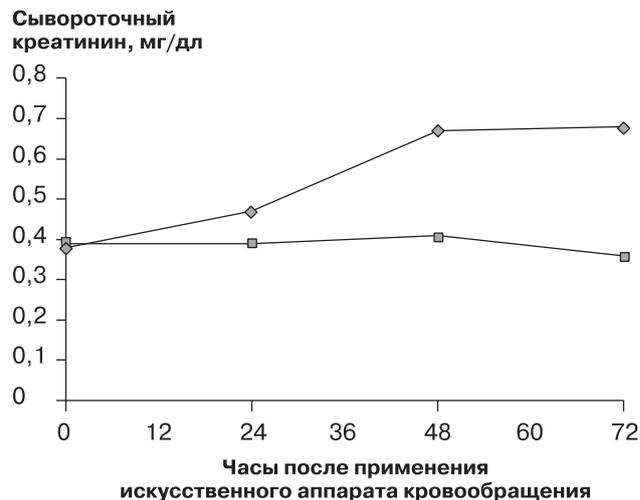
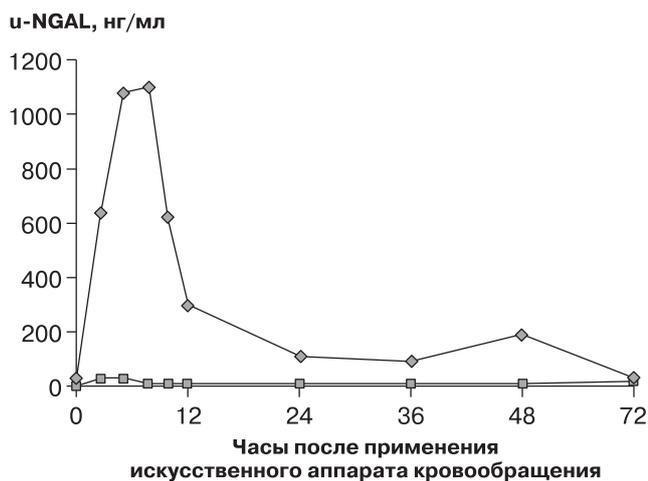


Рис. Динамика u-NGAL и сывороточного креатинина после кардиохирургического вмешательства с применением аппарата искусственного кровообращения [2]

ОПП. Однако при исходных значениях СКФ <math><60</math> мл/мин уровень u-NGAL с последующим ОПП и у больных без такового достоверно не различался. Наилучшим образом послеоперационный уровень u-NGAL выявлял ОПП у тех больных, у которых базовые значения СКФ составляли от 90 до 120 мл/мин. Авторы делают вывод: *“Взаимосвязь между u-NGAL и ОПП после кардиохирургической операции варьирует в зависимости от базовых ренальных функций и имеет оптимальную диагностическую эффективность у пациентов с нормальными послеоперационными функциями”* [27].

В специальном исследовании было изучено, как влияет тип АИК на вероятность последующего ОПП у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда. В группе А (30 пациентов) применялся стандартный АИК (standard cardiopulmonary bypass system — SCPB), в группе В (30 пациентов) — мини-АИК (miniaturized cardiopulmonary bypass system — MCPB). Как оказалось, в первый послеоперационный день уровень u-NGAL в группе А со стандартным АИК составлял  $169,0 \pm 163,6$  нг/мл против  $94,1 \pm 99,4$  нг/мл в группе с мини-АИК. В группе А ОПП развилось у двух пациентов, в группе В — ни у одного [5].

Четкая связь между u-NGAL и тяжестью интраоперационной ренальной гипоперфузии и, развивающегося после нее ОПП, была установлена при проспективном наблюдении 426 взрослых кардиохирургических пациентов, у которых уровень u-NGAL измерялся через 3, 18 и 24 ч после операции. Средние значения u-NGAL перед операцией составляли  $165 \pm 66,3$  нг/мл,

сразу после нее достигали  $1490 \pm 102$  нг/мл, еще больше повышались через 3, 18 и 24 ч и коррелировали с длительностью СЛШ и последующим ОПП, которое развилось у 85 (20%) больных [35]. В другом наблюдении, у 59 пациентов, перенесших кардиохирургию с АИК уровень u-NGAL через 2 ч после операции был повышен в 10–100 раз у половины больных, а через 72 ч — у всех больных [4].

Влияет ли на уровень u-NGAL тип аортокоронарного шунтирования (АКШ)? Наблюдали 31 взрослого пациента, перенесшего АКШ без АИК (off pump) и 30 пациентов, перенесших АКШ с АИК (on pump). Значительной разницы в концентрации u-NGAL в обеих группах через 3, 18 и 24 ч после операции не наблюдалось. Пик u-NGAL у пациентов с АКШ без АИК составлял  $94,7 \pm 30,9$  нг/мл против  $122,7 \pm 57,0$  нг/мл у пациентов с АКШ и с АИК. Не было большой разницы и в пиковом уровне сывороточного креатинина [36].

Весьма показательны результаты, полученные при проспективном наблюдении 100 взрослых кардиохирургических пациентов, когда было обнаружено, что предиктивные значения постоперационного плазменного уровня NGAL плазмы возрастают с утяжелением ОПП. При этом, предиктивный уровень NGAL, касающийся развития ОПП, при повышении креатинина >50%, был выше, чем таковой при повышении креатинина >25%. Пограничный уровень NGAL плазмы для ОПП первой степени тяжести (29 пациентов) >150 нг/мл (чувствительность — 71,4%, специфичность — 73,7%), для ОПП второй степени тяжести (11 пациентов) — <150 нг/мл

(чувствительность — 80%, специфичность — 80%), для ОПП третьей степени тяжести (6 пациентов) — >240 нг/мл (чувствительность — 66,7%, специфичность — 100%). Авторы делают вывод, что “у взрослых пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, пограничный предиктивный уровень NGAL плазмы возрастает с тяжестью ОПП” [17].

Каких максимальных показателей может достигать уровень NGAL после кардиохирургического вмешательства с АИК? 50 взрослых пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию с АИК, были разделены на две группы: А — (41 пациент) с нормальным креатинином до и после СЛШ и Б, (9 пациентов), в которой сывороточный креатинин повысился (>0,5 мг/дл) в первые 48 ч после СЛШ. Уровень u-NGAL и NGAL плазмы измеряли до СЛШ (базовый уровень) и через 2 ч после. Найдено, что: 1) базовый уровень NGAL плазмы у пациентов с последующим развитием ОПП (группа Б) составлял  $214 \pm 16,7$  нг/мл против  $149,5 \pm 13,5$  нг/мл у больных без ОПП (группа А). Через 2 ч после СЛШ уровень NGAL плазмы у пациентов (группа Б) с последующим ОПП составлял  $476,1 \pm 41,1$  нг/мл против  $278,4 \pm 22$  нг/мл у пациентов без ОПП (повышение в 1,7 раза). Уровень u-NGAL в группе Б (с последующим ОПП) возрастал от  $7,13 \pm 2,30$  нг/мл (базовый уровень) до  $2924 \pm 786$  нг/мл — повышение в 410 раз! [34].

Как у кардиохирургических пациентов уровень s-NGAL связан с уровнем провоспалительных цитокинов? При наблюдении 26 пациентов выявлено, что через 1 ч после операции квартиль больных с более высоким уровнем ИЛ-6 имела (по сравнению с нижней квартилью) и более высокий уровень s-NGAL (347 против 145 нг/мл). У 70% таких больных развивались ОПП. Через 6 ч у квартили больных с наиболее высоким уровнем ИЛ-10, был и наиболее высокий (по сравнению с нижней квартилью) уровень s-NGAL (271 против 160 нг/мл). У большинства таких больных развивалась пульмонарная недостаточность (60% против 10%) и такие больные более длительное время находились в ОИТ и в госпитале [20].

#### **NGAL — о чем говорит мета-анализ**

Итак, многочисленные и независимые исследования, выполненные в разное время, в разных местах и в разных масштабах, действительно производят впечатление, что NGAL — весьма сильный ранний маркер ОПП разных этиологий. Можно ли обобщить все эти результаты методами более строгими, чем те, которые приводят к общему впечатлению?

Одна из самых эффективных и быстро развивающихся методик системной интеграции результатов отдельных научных исследований — это мета-анализ. Мета-анализ — это метод объединения результатов различных исследований, состоящий из: а) качественного компонента (например, использование таких заранее определенных критериев включения в анализ, как полнота данных, отсутствие явных недостатков в организации исследования и т.д.) и б) количественного компонента (статистическая обработка имеющихся данных, полученных в разных исследованиях). Такая статистическая методика позволяет объединять результаты разных исследований (иногда с противоречивыми результатами) и объективно выявлять в них как важные тенденции, так и вероятность оценивать их значимые эффекты.

Вот результаты мета-анализа 19 исследований, проведенных в 8 странах, включавших наблюдение 2538 пациентов и посвященных выяснению реальной диагностической значимости NGAL [16].

Унифицированные для всех проанализированных исследований критерии ОПП включали: 1) повышение сывороточного креатинина >50% (от базового уровня) в течение 7 дней или, 2) нефропатию, индуцированную контрастером (повышение креатинина >25% или его концентрация >0,5 мг/дл у взрослых или повышение у детей >50% в течение 48 ч).

В итоге статистической обработки результатов всех 19 исследований были сделаны следующие выводы: 1) уровень NGAL является диагностическим и прогностическим по отношению к ОПП; 2) уровень NGAL в плазме, в сыворотке и в моче имеет сходное диагностическое и прогностическое значение; 3) пограничный уровень NGAL, позволяющий с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП, установленный в разных исследованиях и у пациентов с ОПП разных этиологий, находится в диапазоне 100–270 нг/мл; 4) наиболее высокий пограничный уровень NGAL для взрослых — 170 нг/мл; 5) наиболее высокий пограничный уровень NGAL для детей — 100–135 нг/мл; 6) для рутинного измерения NGAL с целью диагностики и прогнозирования ОПП рекомендуется пограничный уровень NGAL, составляющий 150 нг/мл [16].

Не исключено, что в ближайшем будущем уровень u-NGAL будет являться одним из обязательных диагностических критериев острого повреждения почек аналогично тому, как уровень

кардиального тропонина является обязательным для диагностических критериев ОИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, NGAL это компонент острой фазы воспалительного ответа. Его основные функции: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности, эпителиальных и, 2) противодействие бактериальным инфекциям, так как этот белок обладает бактериостатическим действием.

Повышенный синтез NGAL в деградирующих тканях свидетельствует о том, что он принимает участие, с одной стороны, в процессе апоптоза, а с другой — в повышении выживаемости поврежденных клеточных структур. При нарушениях этих процессов происходит сверхсинтез NGAL, характерный для поврежденных тканей и злокачественных новообразований.

### NGAL при ренальных патологиях

NGAL — перспективный онкомаркер, удобный для диагностики и мониторинга широкого спектра злокачественных новообразований.

NGAL также является и адипокином; при ожирении и ИР он активно синтезируется в адипоцитах и выходит в кровоток.

Измерение уровня сывороточного NGAL может быть полезным для мониторинга эффективности терапевтических мероприятий при метаболических нарушениях, связанных с ожирением.

При беременности NGAL является предиктором гестационного диабета и преэклампсии.

При ХСН и инфарктах миокарда NGAL активно синтезируется в поврежденных кардиомиоцитах и является индикатором тяжести указанных патологий и предиктором летальности.

### NGAL при ренальных патологиях

В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровень NGAL в сыворотке постепенно возрастает и коррелирует с тяжестью патологии.

При ОПП:

- в плазме повышается уровень NGAL, синтезированного вне почек,
- плазменный NGAL поступает в почки и реабсорбируется в проксимальных канальцах, его функция — ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах,
- в почках, в дистальных частях нефрона быстро, в течение нескольких часов после их по-

вреждения происходит локальный массовый синтез NGAL; его функции:

- а) антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный уrogenитальный тракт,
- б) стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающемся апоптозу при ишемическом ОПП.

Как показывают многочисленные исследования, NGAL — это эффективный ранний маркер и предиктор:

- хронических заболеваний почек,
- диабетической нефропатии,
- волчаночного нефрита,
- ОПП, связанного с множественными травмами,
- нефротоксичности фармпрепаратов,
- нефропатии, индуцированной нефротоксичными рентген контрастными препаратами при чрезкожном коронарном вмешательстве,
- инфекций мочевого тракта,
- тяжести ОПП при сепсисе,
- дисфункции почек у пациентов в отделениях неотложной терапии,
- повреждений трансплантатов почки,
- отсроченной функции трансплантата и необходимости диализа,
- ренальной дисфункции при трансплантации печени,
- ишемических ренальных повреждений при операциях, связанных с СЛШ.

Таким образом, основная ценность NGAL как маркера — он предиктор ОПП при операциях с АИК и при трансплантациях. В этих случаях — измеряют u-NGAL до и после операции и получают однозначный ответ.

Весьма полезно и измерение уровня s-NGAL. Если s-NGAL повышается после операции — это дополнительное указание на ренальное повреждение.

В целом, комплексное измерение s-NGAL и u-NGAL дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, прогностическую информацию о развитии ОПП.

**Благодарности.** Автор считает своей приятной обязанностью поблагодарить О.И. Резникову (ЗАО ДИАКОН) за большую помощь в работе над текстом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aghel A., Shrestha K., Mullens W. et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated

- Heart Failure // Cardiac. Failure.* — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 49–54.
2. Bennett M., Dent C.L., Ma Q. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3, № 3. — P. 665–673.
  3. Bolignano D., Basile G., Parisi P. et al. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure // *Rejuvenation Res.* — 2009. — Vol. 12, № 1. — P. 7–14.
  4. Cai L., Borowiec J., Xu S. et al. Assays of urine levels of HNL/NGAL in patients undergoing cardiac surgery and the impact of antibody configuration on their clinical performances // *Clin. Chim. Acta.* — 2009. — Vol. 403, № 1–2. — P. 121–125.
  5. Capuano F., Goracci M., Luciani R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels after use of mini-cardiopulmonary bypass system // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2009. — Vol. 9, № 5. — P. 797–801.
  6. Castaneda M.P., Swiatecka-Urban A., Mitsnefes M.M. et al. Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts after ischemia-reperfusion injury // *Transplantation.* — 2003. — Vol. 76.
  7. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 158, № 2. — P. 203–207.
  8. Constantin J.M., Futier E., Perbet S. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study // *J. Crit. Care.* — 2009. — Sep. 23.
  9. Cruz D.N., de Cal M., Garzotto F. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population // *Intensive Care Med.* — 2009. — Dec. 3.
  10. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased with chronic heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2008. — Vol. 10, № 10. — P. 997–1000.
  11. D'Anna R., Baviera G., Corrado F. et al. First trimester serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gestational diabetes // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2009. — Dec. 4.
  12. D'Anna R., Baviera G., Giordano D. et al. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2008. — Vol. 87, № 12. — P. 1370–1373.
  13. D'Anna R., Baviera G., Giordano D. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2009. — Dec. 4.
  14. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study // *Crit Care.* — 2007. — Vol. 11, № 6. — P. R127.
  15. Di Grande A., Giuffrida C., Carpinteri G. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2009. — Vol. 13, № 3. — P. 197–200.
  16. 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.
  17. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P. et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24, № 11. — P. 3349–3354.
  18. Hall I.E., Yarlagadda S.G., Coca S.G. et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21, № 1. — P. 189–197.
  19. Hemdahl A.L., Gabrielsen A., Zhu C. et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 136–142.
  20. Kim T., Arnaoutakis G.J., Bihoras A. et al. Early Blood Biomarkers Predict Organ Injury and Resource Utilization Following Complex Cardiac Surgery // *J. Surg. Res.* — 2009. — Oct. 6.
  21. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74, № 8. — P. 1059–1069.
  22. Kumpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. R9.
  23. Kusaka M., Kuroyanagi Y., Mori T. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death // *Cell Transplant.* — 2008. — Vol. 17, № 1–2. — P. 129–134.
  24. Lebkowska U., Malyszko J., Lebkowska A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study // *Transplant. Proc.* — 2009. — Vol. 41, № 1. — P. 154–157.
  25. Malyszko J., Malyszko J.S., Bachorzewska-Gajewska H. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a new and sensitive marker of kidney function in chronic kidney disease patients and renal allograft recipients // *Transplant. Proc.* — 2009. — Vol. 41, № 1. — P. 158–161.
  26. Malyszko J., Malyszko J.S., Mysliwicz M. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients // *Clin. Transplant.* — 2009. — Vol. 23, № 5. — P. 681–686.
  27. McIlroy D.R., Wagener G., Lee H.T. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Jan. 7.
  28. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q., Kelly C., Ruff S.M., Zahedi K., Shao M., Bean J., Mori K., Barasch J., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 1231–1238.
  29. Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J. et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148, № 1. — P. 810–819.
  30. Niemann C.U., Walia A., Waldman J. et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *Liver Transpl.* — 2009. — Vol. 15, № 12. — P. 1852–1860.
  31. Parickh 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, № 7. — P. 1639–1645.
  32. Parickh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H. et al. Urine IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 70, № 1. — P. 199–203.
  33. Schaub S., Mayr M., Honger G. et al. Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology // *Transplantation.* — 2007, Jul 15. — Vol. 84, № 1. — P. R9.

34. Tulaghar S.M., Putmann V.O., Soni M. et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 53, № 3. — P. 261–266.
35. Wagener G., Gubitosa G., Wang S. et al. Increased incidence of acute kidney injury with aprotinin use during cardiac surgery detected with urinary NGAL // *Am. J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 576–582.
36. Wagener G., Gubitosa G., Wang S. et al. A comparison of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients undergoing on- versus off pump coronary artery bypass graft surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2009. — Vol. 23, № 2. — P. 195–199.
37. Yndestad A., Landro L., Ueland T et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure // *Eur. Heart. J.* — 2009. — Vol. 30, № 10. — P. 1229–1236.
38. Zappitelli M., Washburn K.K., Arikian A.A. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study // *Crit. Care.* — 2007. — Vol. 11, № 4. — P. R84.

### NGAL — “РЕНАЛЬНИЙ ТРОПОНІН”: РАНИЙ МАРКЕР ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК

*В.В. Вельков*

Огляд, щодо застосування нового біомаркера NGAL (ліпокалін 2) в клінічній лабораторній діагностиці для раннього виявлення розвитку гострої ниркової недостатності, особливо, після кардіохірургії із застосуванням апарату штучного кровообігу.

### NGAL — THE RENAL TROPONIN: THE EARLY MARKER OF THE ACUTE KIDNEY INJURY

*V.V. Velkov*

The review dealing with the usage of NGAL in clinic laboratory diagnostics for the early detection of the development of acute kidney injury, especially after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass.

УДК 616-008.9.07; 616-056.5; 616-21-006

**Ю.Б. Бурлака, С.В. Веревка**

### КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕПТИДНОЙ КОНТАМИНАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

ГУ “Институт отоларингологии имени проф. А.С. Коломийченко НАМН Украины”, г. Киев

Эндогенная интоксикация составляет неотъемлемую составляющую сложного комплекса функциональных нарушений, называемых метаболическим синдромом [17]. Обусловлено это состояние деструктивными процессами, приводящими к накоплению в тканях и жидкостях организма повышенных нефизиологических

количеств промежуточных и конечных продуктов нормального обмена веществ, а также продуктов нарушенного метаболизма соединительной ткани и компонентов деградациии ее нормальных структур, что приводит к токсическому воздействию и дисфункции самых разнообразных органов и систем [4, 6]. Эндогенная интоксикация присуща самым разнообразным, этиологически и патогенетически нетождественным, заболеваниям. Она составляет неотъемлемую черту онкологических, воспалительных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, травматических и нейродегенеративных заболеваний, нефропатий, септического процесса, ожогов, шока какого угодно происхождения, уремии и многих других заболеваний [4, 8, 9]. В ряду молекулярных компонентов эндогенной интоксикации особое место отводится пептидам средней молекулярной массы (СМП) молекулярной массой 500–5000 Да. Совместно с низкомолекулярными (300–500 Да), крупно молекулярными (свыше 10 кДа) и надмолекулярными (тысячи кДа) токсинами они формируют целую гамму пептидных и белковых фрагментов, которые образуются вследствие чрезмерной активации протеолитической системы крови при недостаточной экскреторной функции почек [1]. Деление белковых и пептидных компонентов метаболической интоксикации по молекулярной массе весьма условно, поскольку упускает из виду как индивидуальные свойства отдельных молекул, так и опосредованные ими молекулярные механизмы. Идентифицировано свыше 300 отдельных СМП, отнесенных к 20 группам соответственно их химической структуры и физиологической активности [4]. В накоплении и переносе СМП существенную роль играют эритроциты, причем сорбция мембранами эритроцитов пептидных компонентов эндогенной интоксикации столь значительна, что приводит к существенным изменениям физико-химических свойств этих клеток в целом [3,7]. Иными словами, при недостаточной функции клиренсовых систем определенная часть продуктов чрезмерного протеолиза способна к встраиванию в клеточные мембраны. Присущие этому процессу закономерности и их функциональные следствия настолько обширны, что позволяют говорить об особой роли нефункционально инкорпорированных в клеточную мембрану пептидов и протеолитически поврежденных мембранных белков [5].

Взаимодействиям неструктурированных пептидов с фосфолипидным бислоем клеточной