

УДК 615.076-616.035.7-035.9-616.036.86

ИВАНОВ Д.Д.<sup>1</sup>, КАЛАНТАРЕНКО Ю.В.<sup>2</sup>, КОРОЧЕВ А.В.<sup>4</sup>, КУЧМА И.Л.<sup>2</sup>, ПАЛАМАР П.С.<sup>4</sup>, ПЕРЕБЕЙНОС М.В.<sup>3</sup>, ТОМИН Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Отделение нефрологии и гемодиализа Александровской клинической больницы, г. Киев

<sup>3</sup>Отделение анестезиологии и интенсивной терапии медицинской клиники «Борис»

<sup>4</sup>Клиническая больница «Феофания»

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИПОКАЛИНА (NGAL) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

**Резюме.** В статье проанализирован собственный опыт авторов в оценке информативности определения липокалина (NGAL) в разовой порции мочи для диагностики и прогностической значимости острого повреждения почек (ОПП). Исследования проведены у 19 больных в трех лечебных учреждениях г. Киева. Показана большая информативность содержания липокалина в моче для прогнозирования развития ОПП и диагностики его наличия.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, NGAL, липокалин, информативность исследования.

### Введение

Новые рекомендации KDIGO (2012) по острому повреждению почек (ОПП) [1] значительно расширили круг пациентов, которым необходима специализированная медицинская помощь. Помимо более жестких требований к приросту креатинина крови или уменьшению количества выделяемой мочи были предложены для использования тесты раннего выявления почечного повреждения. Среди них NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной), он же липокалин-2, первоначально идентифицированный в качестве компонента специфических нейтрофильных гранул [2, 3]. NGAL — новый маркер для диагностики острого повреждения почек. В норме NGAL в достаточно низких концентрациях присутствует в нескольких тканях, включая почки.

Ряд исследований показал, что уровень NGAL повышается уже через 2–6 часов после повреждения почки, в то время как уровень креатинина увеличивается только через 24–72 часа [4]. Именно поэтому экспресс-определение NGAL рекомендуется для ранней диагностики ОПП в неотложных ситуациях. NGAL позволяет диагностировать ОПП на ранних стадиях, стратифицировать риски при его развитии. С NGAL становится возможным мониторинг риска развития ОПП у больного в режиме online, позволяющее корректировать прием лекарственных препаратов в зависимости от результатов теста (например, после операций с использованием аппаратов искусственного кровообращения). NGAL является эффективным методом для ранней диагностики ОПП, обусловленной практически любым оперативным вмешательством,

введением контраста, при сепсисе и после трансплантации [5].

NGAL выявляется как в тканях, так и в жидкостях организма и может повышаться при доброкачественных заболеваниях, включая воспалительные процессы, ишемических состояниях, опухолях, обнаруживается в атеросклеротических бляшках [3, 4]. Исследовать NGAL возможно в крови, но более специфичным является его обнаружение в моче, что занимает около 20 минут.

Учитывая имеющиеся сведения о диагностической значимости NGAL, нами проведено исследование, целью которого явилось получение собственного опыта в понимании клинической целесообразности тестирования липокалина у пациентов с нарушением функции почек.

### Материалы и методы исследования

Данное исследование проведено в отделениях интенсивной терапии, кардиореанимации и нефрологии и диализа трех медицинских учреждений: в Александровской клинической больнице г. Киева, стационаре клиники «Борис» и КБ «Феофания» с июня 2011 по январь 2012 года.

Анализ содержания NGAL в разовой порции мочи проведен у 19 пациентов в возрасте от 26 до 86 лет ( $54,0 \pm 12,8$  года). Из них лиц мужского пола было 17 (89%), женского — 2 (11%). Критерием отбора пациентов для проведения исследования являлось наличие риска развития ОПП или собственно установленный диагноз ОПП. Верификацию диагноза ОПП прово-

дили согласно финальной версии (08.03.2011) рекомендаций почечной ассоциации [6], которая без изменений использована в соответствующем руководстве KDIGO, 2012 [1] (табл. 1).

Согласно этой классификации, у 5 (26 %) пациентов на момент исследования NGAL документировано ОПП. Фактически исследование при клинически подтвержденном диагнозе проводили на 1, 2, 3, 4 и 25-й день. Остальные 14 (74 %) пациентов были отнесены к группе высокого риска возникновения ОПП, т.е. исследование выполняли для установления прогностического значения показателей NGAL. Из 14 наблюдаемых у 4 развилось ОПП.

Причинами ОПП у пациентов была дегидратация на фоне ХБП 5-й стадии (1 больной), 3–4-й стадии (2), гипертонического криза при ИБС и СН III ст. (1), хирургического лечения (3), рентгенконтрастного исследования (1), у одного больного — в результате применения нефротоксичного препарата (нестероидного противовоспалительного средства и нефротоксичного антибиотика аминогликозидной группы). Группу высокого риска в аспекте возможного развития ОПП составили пациенты с хронической сердечно-сосудистой патологией, находившиеся в отделениях интенсивной терапии, кардиореанимации, больные ХБП 2–4-й стадий отделений нефрологии и диализа, пациенты после хирургического вмешательства, находившиеся в реанимационном отделении.

Исследование NGAL проводили в разовой порции мочи в лаборатории «Дила». Тест Uline выполняли хемилюминесцентным методом на ARHITECTS 2000 с помощью реагентов Abbott (Ireland). Измеряемый интервал составил 10,0–1500,0 нг/мл при референсном значении < 131,7 нг/мл.

Оценку статистической значимости полученных результатов выполняли в online-режиме с помощью калькуляторов центра доказательной медицины Clearinghouse [7].

## Результаты и их обсуждение

У 5 (26 %) пациентов результаты NGAL получены в сроки от 1 до 25 дней от момента клинико-лабораторного дебюта ОПП (рис. 1.)

Представленные на рис. 1 данные свидетельствуют о линейной зависимости прироста липокалина от нарастания клинической симптоматики в течение первых четырех дней развития ОПП. Точность и специфичность метода определения NGAL у этих пациентов явились абсолютными (100 %).

Анализ индивидуальных величин показал, что наибольшее значение NGAL (1959 нг/мл) имел пациент 37 лет с ХБП 5-й стадии, у которого на фоне дегидратации развилось ОПП. К сожалению, этот больной экзистировал в течение последующих 10 дней. У двоих пациентов со значениями 1500 нг/мл, несмотря на своевременно начатую почечнозаместительную терапию, не удалось предотвратить хронизацию почечного процесса с необходимостью последующего гемодиализа. И лишь у пациента со значением липокалина 1071 нг/мл в первые сутки ОПП наблюдали относительно благоприятный прогноз. Установить прямую связь между возрастом пациента и выраженностью показателей NGAL не удалось.

Следует указать на то, что NGAL не считается идеальным биомаркером [8]. В отличие от, например, тропонина, тестирование которого основано на выявлении кардиоспецифических антител, NGAL представляет собой смесь из антител, вырабатываемых нейтрофилами (там, где они были впервые описаны как нейтрофильная желатиназа), кардиомиоцитами и другими тканями, например матки, предстательной железы, слюнных желез, легких, печени, трахеи, желудка и толстой кишки. Помимо острых состояний, повышение NGAL коррелирует с прогрессированием ХБП [9]. Вероятно, подтверждением этих литературных данных является показатель липокалина (56 нг/мл), полученный на 25-й день после дебюта ОПП, который завершился полиурией. Таким образом, низкое значение NGAL явилось прогностически благоприятным признаком течения ОПП.

Среди пациентов группы риска (14 больных) у 4 (29 %) реализовалось ОПП, у 10 пациентов диагноз ОПП клинико-лабораторно не подтвердился. Среднее содержание NGAL у пациентов без ОПП составило  $50,0 \pm 12,1$  нг/мл, у больных с ОПП —  $284,0 \pm 22,4$  нг/мл (практически двухкратный прирост от нормального референтного значения менее 131,7 нг/мл). Развитие

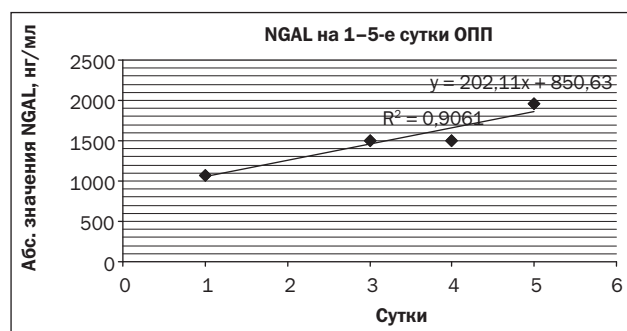


Рисунок 1. Значения NGAL у пациентов с ОПП

Таблица 1. Стадии ОПП

Стадия	Критерии по уровню концентрации креатинина	Критерии по количеству мочи
1-я	Увеличение $\geq 26$ мкмоль/л на протяжении 48 часов или увеличение $\geq 1,5$ до 1,9 от последнего известного значения	$< 0,5$ мл/кг/час на протяжении $> 6$ часов
2-я	Увеличение $\geq 2$ до 2,9	$< 0,5$ мл/кг/час на протяжении $> 12$ часов
3-я	Увеличение $\geq 3$ или $\geq 353,6$ мкмоль/л, или для детей младше 18 лет СКФ $< 35$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , или начало ПЗТ	$< 0,3$ мл/кг/час $> 24$ часов или анурия 12 часов

ОПП документировано в течение 4–6 часов после повышения липокалина.

Анализ индивидуальных величин показал, что у одного больного с показателем 152 нг/мл на фоне активной регидратационной терапии удалось избежать развития ОПП (креатинин крови 147 мкмоль/л). Напротив, у пациента с концентрацией NGAL 81 мл/мин в последующем отмечалось развитие ОПП 2-й стадии с быстрой обратной динамикой развития процесса и восстановлением функции почек без полиурической стадии (табл. 2).

**Таблица 2. Показатель Фишера при сравнении групп с ОПП и без ОПП**

Группа	Да	Нет	Итого	P
1	3	1	4	0,03996
2	1	9	10	
Всего	4	10	14	

**Примечание:** при значении  $p < 0,05$  различия достоверны.

У двух пациентов с практически нормальными значениями липокалина (17 и 16 нг/мл) была документирована ХБП 3–4-й стадии на фоне диабетической нефропатии без развития ОПП. Возможно, при длительном течении почечного процесса, несмотря на снижение СКФ, показатели NGAL могут оставаться в пределах нормальных величин.

Оценка метода определения NGAL в группе риска развития ОПП продемонстрировала его чувствительность в 75 %, специфичность — в 90 %, точность — в 85,7 %, соотношение положительного результата теста — 7,5, соотношение отрицательного результата теста — 0,2778, положительную прогностическую ценность — 75 % (95% CI = 30,064–95,441), отрицательную прогностическую ценность — 90 % (95% CI = 59,584–98,212).

Интенсивная терапия, в основном направленная на регидратацию больных без применения диуретиков [1], позволяет во многих случаях избежать развития

ОПП, а у пациентов с ОПП, возможно, уменьшить его прогрессирование.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали высокую информативность анализа липокалина для прогнозирования риска развития ОПП и абсолютную значимость метода для подтверждения наличия ОПП. Учитывая простоту и доступность метода, считаем целесообразным рекомендовать его для рутинной практики отделений интенсивной терапии и реанимации у пациентов с рисками развития ОПП.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Список литературы

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney inter. — 2012. — Suppl. 2. — 1-138. <http://www.kidney-international.org>*
2. *Новий тест NGAL (Липокалин-2) в експресс-формате: [http://www.biochemmack.ru/news/news\\_174.html](http://www.biochemmack.ru/news/news_174.html)*
3. <http://www.youtube.com/watch?v=HCLYK45LjbY>
4. *Papassotiropou I. When to Determine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Levels in Plasma and/or in Urine? 9/11/2012 <http://www.aacc.org/members/nach/NACBBlog/lists/posts/post.aspx?ID=99>*
5. <http://cjasn.asnjournals.org/content/4/2/337.abstract>
6. *Acute Kidney Injury <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/AcuteKidneyInjury.aspx>*
7. *KT Clearinghouse, Centre for Evidence-Based Medicine, Practising EBM, Critical Appraisal of Evidence, EBM Calculators, Stats Calculator <http://ktclearinghouse.ca/cebm/practise/ca/calculators/statscalc&usg=ALkJrhiywU83yFLWoDI1p-uVIYjopQVWxg>*
8. *Mir S.U., Jin L., Craven R.J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression is dependent on the tumor-associated sigma-2 receptor S2RPgrmc1 // J. Biol. Chem. — 2012, 27 Apr. — 287(18). — 14494-501. Epub. 14 Mar 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418433>*
9. *Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G., Donato V., Campo S. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease // CJASN. — 2008.*

Поступила в редакцию 30. 10. 12

Поступила в исправленном виде 19. 11. 12

**Рецензент:** зав. УЦДТИЭТ НДСЛ «ОХМАТДЕТ», д.м.н. Шейман Б.С. □

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Калантаренко Ю.В.<sup>2</sup>, Корочев А.В.<sup>4</sup>, Кучма І.А.<sup>2</sup>, Паламар П.С.<sup>4</sup>, Перебийніс М.В.<sup>3</sup>, Томин Е.В.<sup>2</sup>

Кафедра нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Відділення нефрології і гемодіалізу Олександрівської клінічної лікарні, м. Київ

<sup>3</sup>Відділення анестезіології і інтенсивної терапії медичної клініки «Борис»

<sup>4</sup>Клінічна лікарня «Феофанія»

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОКАЛІНУ (NGAL) В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ УРАЖЕННЯМ НИРОК

**Резюме.** У статті проаналізований особистий досвід авторів в оцінці інформативності визначення ліпокаліну (NGAL) у разовій порції сечі для діагностики й прогностичної значимості гострого ураження нирок (ГУН). Дослідження проведені в 19 хворих у трьох лікувальних закладах м. Києва. Показана інформативність вмісту ліпокаліну в сечі для прогнозування розвитку ГУН і його наявності.

**Ключові слова:** гостре ураження нирок, NGAL, ліпокалін, інформативність дослідження.

Ivanov D.D.<sup>1</sup>, Kalantarenko Yu.V.<sup>2</sup>, Korochev A.V.<sup>4</sup>, Kuchma I.L.<sup>2</sup>, Palamar P.S.<sup>4</sup>, Perebeynos M.V.<sup>3</sup>, Tomin Ye.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology of National Medical Academy

of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv

<sup>2</sup>Department of Nephrology and Hemodialysis of Aleksandrovskaya Clinical Hospital, Kyiv

<sup>3</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care of Boris Medical Clinic

<sup>4</sup>Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

## INFORMATIVENESS OF LIPOCALIN (NGAL) STUDY IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

**Summary.** In this paper the authors' own experience in the evaluation of informativeness of lipocalin (NGAL) determination in a single urine sample for diagnostic and prognostic significance of acute kidney injury (AKI) has been analyzed. The studies were performed in 19 patients at three hospitals in Kiev. More informativeness of lipocalin content in urine to predict the development of the AKI and the diagnosis of its presence has been shown.

**Key words:** acute kidney injury, NGAL, lipocalin, informativeness of the study.