

РОЛЬ NGAL ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© 2019 г. Л. Р. Кальметьева*, Л. Г. Ибрагимова, Д. Д. Прольгина

*E-mail: imun-lab@mail.ru

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РБ, Уфа, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 26.03.2019

Как известно, маркерами повреждения почек (ПП) принято считать протеинурию, повышенный уровень креатинина сыворотки крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, количества выделяемой мочи. При хронической болезни почек данные маркеры выявляют уже в позднюю стадию поражения почек, когда лекарственная терапия не всегда эффективна и процесс поражения почек необратим. В последние годы особое внимание уделяется поиску новых предикторов острого и рецидивов хронического ПП, что способствовало бы выявлению преморбидных патологических изменений в почках, определению степени и характера поражения различных отделов нефрона, оценке выраженности воспаления и интенсивности фиброгенеза. Одним из ранних маркеров ПП является липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов или липокалин-2(NGAL).

Ключевые слова: NGAL, u-NGAL, острое почечное повреждение

DOI: 10.31857/S102872210006697-1

Адрес: 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина 98, ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава РБ, иммунологическая лаборатория с отделением клинической иммунологии, Кальметьева Линара Ринатовна.

Тел.: +7(347) 2290839

E-mail: imun-lab@mail.ru

Авторы:

Кальметьева Л. Р., к.м.н., аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РБ, Уфа, Россия;

Ибрагимова Л. Г., аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РБ, Уфа, Россия;

Прольгина Д. Д., к.м.н., аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РБ, Уфа, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Впервые этот протеин был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека, поэтому получил название NGAL. Более детальные исследования показали, что NGAL выходит в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться может в разных органах и типах клеток. NGAL является компонентом острой фазы вос-

палительного ответа. К основным функциям белка можно отнести противодействие бактериальным инфекциям и стимулирование пролиферации поврежденных клеток, особенно, эпителиальных [1]. В зависимости от нормы или патологии, NGAL экспрессируется и секретируется в больших количествах различными клетками, находящимися в состоянии стресса, например, вследствие инфекций, воспаления.

При повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7–16 раз), так и в моче (в 25–1000 раз). При остром почечном повреждении (ОПП) NGAL синтезируется в дистальном нефроне. Четко показано, что при ОПП в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках происходит быстрое и массовое повышение (в 1000 раз) синтеза мРНК, кодирующей NGAL [2, 3, 4, 5]. Установлено, что местом первичного ишемического ПП являются клетки проксимальных канальцев, в лизосомальном компартменте которых обнаруживаются повышенные уровни NGAL. В результате выраженного синтеза и секреции липокалина-2 в дистальном нефроне именно «ренальный» вариант NGAL составляет наибольшую фракцию в моче [2].

Цель работы: определение концентрации NGAL в моче (u-NGAL) для ранней диагностики ОПП и прогнозирования течения хронических почечных заболеваний у детей.

За период с 2013 по 2019 гг. на базе ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РБ, г. Уфы нами было обследовано 332 пациента. Определение уровня мочевого экскреции NGAL проводилось у следующих категорий больных:

- у пациентов реанимационного отделения с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), сепсисом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) с целью раннего прогнозирования ОПП;

- у больных отделения трансплантации органов, в качестве раннего, предиктора необходимости проведения диализа в первую неделю после трансплантации почки и восстановления функции трансплантата;

- у пациентов нефрологического отделения с острыми и хроническими заболеваниями почек для прогнозирования прогрессирования заболевания, а также определения нефротоксического действия цитостатиков;

- у детей нефрологического и урологического отделений с инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) в качестве маркера воспаления.

Известно, что пограничные уровни u-NGAL, позволяющие с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП у детей составляют 100–135 нг/мл.

В результате проведенных исследований установлено, что наиболее высокие уровни показателя отмечались у больных с ГУС, ГЛПС и ренальными осложнениями при сепсисе. Анурия, как правило, развивалась при значениях NGAL 1500 нг/мл и выше (55 пациентов). Максимальные цифры достигали 6000 нг/мл.

У части пациентов (29 детей) уровень показателя колебался в диапазоне 300–1000 нг/мл. В данную группу вошли больные с ГУС, ГЛПС, ренальными осложнениями при сепсисе, хроническими заболеваниями почек (ХЗП) с менее выраженными показателями нарушения функции почек (креатинин, мочевины, скорость клубочковой фильтрации).

У 197 пациентов уровень u-NGAL составил от 3 до 150 нг/мл. В эту группу вошли пациенты с ХЗП, в том числе получающих цитостатики, ИМВП, тубулоинтерстициальным нефритом (ТИН).

У большинства обследованных нами больных повышение уровня мочевого экскреции NGAL

коррелировало с увеличением сывороточного креатинина. Однако у некоторых детей с ТИН, острым постстрептококковым гломерулонефритом, рецидивом хронического гломерулонефрита на фоне гиперпродукции исследуемого белка мы не выявили изменения уровня сывороточного креатинина. Наиболее неблагоприятным, с точки зрения прогноза, являлось сочетание повышения NGAL с наличием маркеров гломерулярного поражения почек, таким как протеинурия, гематурия, гипертензией. У таких пациентов, как правило, развивалась почечная недостаточность, требующая проведения заместительной терапии. У больных с ХЗП мы наблюдали быстрый переход заболевания в терминальную стадию.

В ряде случаев проводился мониторинг исследуемого показателя – уровень u-NGAL определялся от 2 до 6 раз с различным временным интервалом. Особенности динамики данного маркера явились в большинстве случаев выраженное падение значений NGAL в течение 1–2 суток, например, при таких заболеваниях как ГЛПС, сепсис, ГУС, острый тубулоинтерстициальный нефрит лекарственной этиологии, что может свидетельствовать об эффективности лечения и благоприятном прогнозе.

Длительно сохраняющееся умеренное повышение u-NGAL определялось у пациентов с III–IV стадией ХЗП. У пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью уровень мочевого экскреции NGAL был, как правило, в пределах референсных значений.

Таким образом, NGAL является высокочувствительным и надежным маркером острого повреждения почек и может быть использован в качестве предиктора тубулярной дисфункции при различных заболеваниях. Особого внимания заслуживает возможность использования этого показателя для определения субклинического ПП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengelov H., Borregaard N.* Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 10425–10432. (Типовая, англоязычная).
2. *Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J., Barasch J., Devarajan P.* Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2534–2543. (Типовая, англоязычная).
3. *Jaya Mishra, Catherine Dent, Ridwan Tarabishi, Mark M Mitsnefes, Qing Ma, Caitlin Kelly, Stacey M Ruff,*

- Kamyar Zahedi, Mingyuan Shao, Judy Bean, Kiyoshi Mori, Jonathan Barasch, Prasad Devarajan.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* 2005; 365: 1231–1238. (Типовая, англоязычная).
4. *Mishra J., Mori K., Devarajan P., Kelly C.* Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 856–863. (Типовая, англоязычная).
5. *Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., Barasch J. M., Sladen R. N., Lee H. T.* Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology.* 2006; 105: 485–491. (Типовая, англоязычная).

THE ROLE OF NGAL FOR PREDICTING RENAL DAMAGE IN PEDIATRIC PRACTICE

© 2019 L. R. Kalmetyeva*, L. G. Ibrahimova, D. D. Prolygina

*E-mail: imun-lab@mail.ru

Republican Children Clinical Hospital, Ufa, Russia

Received: 15.03.2019. Accepted: 26.03.2019

As it is known, serum creatinine and glomerular filtration rate are considered to be markers of kidney damage. In chronic kidney disease, these markers reveal a late stage of kidney damage, when drug therapy is not always effective and the process of kidney damage is irreversible. In recent years, special attention has been paid to the search for predictors of acute and relapses of chronic renal damage, which could lead to the detection of premorbid pathological changes in the kidneys, to determine the nature and differentiate the defeat of various parts of the nephron, to establish the stage of the process, to assess the severity of inflammation and the intensity of fibrogenesis. One of these early markers is NGAL are investigated.

Key words: NGAL, u-NGAL, acute renal injury

Authors:

Kalmetyeva L. R., ☒ PhD, allergist-immunologist of Republican Children Clinical Hospital, Ufa, Russia. **E-mail:** imun-lab@mail.ru;
Ibragimova L. G., allergist-immunologist of Republican Children Clinical Hospital, Ufa, Russia;
Prolygina D. D., PhD, allergist-immunologist of Republican Children Clinical Hospital, Ufa, Russia.