

NGAL - «ренальный тропонин»: ранний маркер острого повреждения почек

Вельков В.В.,
ЗАО «ДИАКОН»
г. Пущино, Московская область, 142290

Острое повреждение почек: новый термин и старые проблемы.

Острое повреждение почек (ОПП) - это новый термин, принятый в зарубежной медицине, которым обозначается внезапное прекращение или резкое снижение функций почек.

В отечественной практике эта патология традиционно обозначается, как острая почечная недостаточность (ОПН). ОПН — комплекс синдромов, характеризующихся быстрым (за несколько часов или дней) и резким (в несколько раз) падением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Такое прекращение или снижение функций почек может происходить как без видимых предшествующих признаков надвигающейся почечной дисфункции, так и при развитии осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХПЗ).

Причинами ОПП могут быть: 1) малый объем крови, поступающей в артерии почки, что вызывает их ишемию, 2) действие воспалительных и нефротоксичных факторов, 3) действие нефротоксичных лекарственных препаратов, например некоторых рентгенконтрастных веществ, 4) обструкция (окклюзия) мочевых путей, в частности увеличение простаты и др. В зависимости от своей тяжести, ОПП может приводить к следующим осложнениям: 1) метаболический ацидоз, 2) высокий уровень калия, 3) нарушения баланса жидкостей тела, 4) вредное влияние на другие системы органов (1).

Традиционно ОПП диагностируется на основе: 1) уменьшения продукции мочи, т.е., развитии олигурии (суточный диурез менее 500 мл) или анурии (менее 50 мл в сутки), 2) повышения в крови азота мочевины и, 3) повышения уровня креатинина в сыворотке крови. Существует около 30 различных критериев ОПН, которые выделяют как ее тяжелые формы, при которых необходим диализ, так и относительно умеренные формы, связанные с повышением сывороточного креатинина и со снижением СКФ

Большинство критериев ОПН основаны на повышении концентраций сывороточного креатина, включая его повышения на >25% или на >50% над базовым уровнем, и/или на 50% снижении СКФ. Ясно, что в зависимости от конкретных диагностических значений того или иного критерия ОПН, могут формулироваться и различные клинические решения. Для решения этой проблемы были выработаны два международно-согласованных критерия ОПП (Табл. 1 и 2).

Табл. 1. ОПП согласно критерию **RIFLE**

Согласно «The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group» (2, 3).

	Повышение сывороточного креатинина	Количество выделяемой мочи
Риск почечного повреждения (Risk of renal injury)	на 0,3мг/дл	< 0,5 мл/кг/ч для > 6 ч
Повреждение почек (Injury to the kidney)	2-кратный базовый уровень	< 0,5 мл/кг/ч для > 12 ч
Недостаточность почечной функции (Failure of kidney function)	3-кратный базовый уровень или повышение на >0,5мг/дл, если креатинин \geq 4мг/дл	Анурия > 12 ч
Утрата функции почек (Loss of kidney function)	Персистирующая ПН > 4 недель	
Терминальная стадия заболевания (End stage disease)	Персистирующая ПН > 3 месяцев	

Табл. 2. ОПП согласно критериям **AKIN** “Acute Kidney Injury Network” (4).

Стадия	Повышение сывороточного креатинина	Количество выделяемой мочи
1	1,5-2,0-кратный базовый уровень	< 0,5 мл/кг/ч для > 6 ч
2	2-3-кратный базовый уровень	< 0,5 мл/кг/ч для >12 ч
3	3-кратный базовый уровень или повышение на 0,5 мг/дл, если базовый уровень > 4 мг/дл, или любая ренальная заместительная терапия	< 0,3 мл/кг/ч для >24 ч или анурия более 12 ч

Недостатки критериев ОПП

Как уже говорилось, критерии ОПП основаны на показателях концентрации сывороточного креатинина и количестве выделяемой мочи. Это поздние показатели, и они не обеспечивают раннего обнаружения наступающего ОПП. Их практическая ценность, в лучшем случае, весьма ограничена. В частности, повышенные уровни сывороточного креатинина не информативны ни в отношении точного времени, когда наступает ОПП, ни в отношении его локализации ни, тем более, в отношении тяжести клубочкового или канальцевого поражения (5).

В целом, как показывают многочисленные исследования:

- высокий сывороточный креатинин не специфичен для повреждений почек,
- его уровень может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих

не ренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, статус обезвоживания и др.),

- до 50% ренальных функций может быть утрачено **до** повышения креатинина,
- уровень креатинина не отражает функции почек до того момента, пока не установится стационарное состояние (т.е., через 2-3 дня после наступления ОПП!)
- при разных формах заместительной ренальной терапии уровни креатинина изменяется по-разному.

И, в общем, использование уровней креатинина для принятия клинических решений не дает положительных результатов. Как утверждает в одной из обзорных статей: *«измерение сывороточного креатинина для выработки надежного терапевтического вмешательства при ОПП бесполезно и аналогично ожиданию 2-3 дней перед началом терапии пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда и острым неврологическим инсультом»* (6).

Распространенность ОПП

Количество случаев ОПП может варьировать от 5% у пациентов с нормальными почечными предоперационными функциями до 25% у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). (7-9). С ОПП связано удлинение сроков госпитализации и высокий риск инфекционных осложнений (10-14). Большинство пациентов, у которых развивается ОПП, в дальнейшем нуждаются в диализе и остаются от него зависимыми всю жизнь (15). Смертность среди пациентов, находящихся в ОИТ с послеоперационными ОПП, и нуждающихся в ренальной заместительной терапии варьирует от 40 до 60% (16,17). Вероятность развития ОПП после кардиохирургических вмешательств варьирует от 0,33% (18), до 9,5% (19). Разумеется, конкретные цифры зависят от того, насколько строгими критериями ОПП пользовались исследователи. Так, при одних диагностических критериях (повышение сывороточного креатинина на 1 мг/дл над базисным уровнем), количество случаев ОПН составило 7,9% , а случаев ОПН, при которых требовался диализ, — 0,7% (12). В другом исследовании, когда критерием ОПН служило повышение сывороточного креатинина на 50% и более, количество случаев ОПН составило 30% (10). В целом, ОПП обычно развивается:

- у 7 % всех госпитализированных пациентов,
- у 14,5% критических больных в педиатрии,
- у 30% пациентов ОИТ,
- у 30% пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство (20).

Последствия ОПП могут быть весьма тяжелыми, если не фатальными: у 50% пациентов, находившихся в ОИТ на диализе из-за ОПП, имеет место летальный исход, а, у 25% пациентов, выживших после диализа, в течение трех лет развиваются терминальные стадии почечных заболеваний. В общем, ОПП является причиной 4 млн. смертей каждый год (20). Почему? Одна из причин – отсутствие ранних маркеров приближения ОПП.

За последние 50 лет диагностика острых коронарных событий и стратификация рисков, с ними связанных, достигли несомненных успехов. С 1960 г в качестве кардиомаркера стало применяться измерение уровней: ЛДГ (лактатдегидрогеназа), с 1970 г — ККФК (креатинфосфокиназа К) и миоглобина, с 1980 г — кретинкиназы МБ (ККМБ), с 1990 г – кардиального тропонина I (сTnI), с 2000 г – сTnT, в 2009 г — появились ультрачувствительные тесты на тропонины. Все это позволило снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 50%. Однако методы диагностики и прогнозирования последствий ОПП за эти 50 лет оставались прежними – креатинин и объем мочи (6). В начале 21 века ситуация резко изменилась.

NGAL

Пожалуй, один из самых интересных белков, открытых в недавнее время — это NGAL - *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Впервые NGAL был выделен из супернатанта активированных нейтрофилов человека и соответственно был назван. Название оказалось не совсем удачным. Более детальные исследования показали, что хотя NGAL действительно выходит в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но синтезироваться он может в разных органах и в разных типах их клеток.

У NGAL многих важных функций. Прежде всего — он компонент острой фазы (ОФ) воспалительного ответа. Его основные функции: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности, эпителиальных и, 2) противодействие бактериальным инфекциям. Впервые он был описан в 1993 г. (21). У него много других названий. Он известен и как липокалин нейтрофилов (*neutrophil lipocalin* — NL), и как липокалин нейтрофилов человека (*human neutrophil lipocalin* — HNL), как липокалин 2 (*lipocalin 2*), и как онкогенный белок 24p33 (*oncogene protein 24p33*), и как утерокалин (*uterocalin*) мыши, как *neu-related lipocalin* крысы и как *α2-microglobulin-related protein* крысы (22-24).

Принадлежит NGAL к белкам семейства липокалинов. Липокалины это, как правило, маленькие секретлируемые белки, характерная черта которых - способность специфически связывать малые гидрофобные молекулы, в частности, сидерофоры. Напомним, что сидерофоры – это железо переносящие белки животных и бактерий. Связывание с сидерофорами происходит за счет специфического углубления в структуре молекулы («кармана»), после чего образуются соответствующие макромолекулярные комплексы, имеющие уже определенным образом измененные функциональные характеристики. Кроме этого, многие липокалины связываются со специфическими рецепторами на поверхности клеток. Это позволяет считать NGAL так же и транспортным белком.

NGAL человека состоит из одной полипептидной цепи, состоящей из 178 аминокислотных остатков, и имеет молекулярную массу в 22 kDa (21).

Гликозилированная форма NGAL имеет молекулярную массу в 25 kDa. В нейтрофилах и в моче NGAL присутствует как мономер, с малым процентным содержанием димерной и тримерной форм.

Где и когда синтезируется NGAL

В зависимости от различных нормальных и патологических состояний NGAL экспрессируется и секретруется большим количеством различных клеток, как полагается, находящихся в состоянии стресса, например, из-за инфекций, воспаления. А так же, при ишемии, при неопластической пролиферации, в тканях, подверженных инволюции (деградации). При стрессе NGAL особенно активно синтезируется иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, клетками почечных канальцев, а так же клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов (25,26).

В зависимости от конкретной ситуации, NGAL может быть как донором железа, что при поражении почек оказывает ренально-протективное действие и стимулирует нефрон-индуцирующую активность, а также имеет про-апоптотную активность. Как хелатор железа NGAL - ингибитор эритропоэза (26).

NGAL в комплексе с ММП-9 модулирует пролиферацию клеток.

Как это следует из его названия, NGAL связывается с ферментом, называемом желатиназой (gelatinase B) нейтрофилов, другие названия этого фермента — нейтрофильная коллагеназа IV типа (neutrophil type IV collagenase), или матриксная металлопротеиназа - 9, ММП-9, (matrix metalloproteinase-9, MMP-9). ММП-9 относится к семейству *железосодержащих* протеолитических ферментов, синтезируются она в большинстве тканей и при этом разрушает внеклеточный белковый матрикс клеток.

В норме ММП-9 обеспечивает контролируемое ремоделирование соединительной ткани или обмен соединительно тканевого матрикса.

При патологиях ММП-9, (наряду с другими матриксными металлопротеиназами), участвует в генерализации процессов инвазии и метастазирования. Коллагеназы специфически гидролизуют белки группы коллагена, обеспечивая, тем самым, инициацию и развитие злокачественных инвазивных процессов. Коллагеназы IV типа (или желатиназы А и Б), или ММП-2 и ММП-9 специфически гидролизуют коллаген базальных мембран (коллаген IV типа) и, тем самым, обеспечивают инвазию через базальные мембраны. Более того, нарушение регуляции активности ММП - причина васкулярного ремоделирования, нестабильности бляшки и вентрикулярного ремоделирования при повреждениях миокарда. Комплекс NGAL–ММП-9 (массой в 92 kDA), встречается не только в различных тканях, но и в моче. (21,26, 27).,

В норме NGAL «спасает» поврежденные клетки.

Повышенный синтез NGAL в деградирующих тканях позволяет считать, что этот белок принимает участие, с одной стороны, в процессе апоптоза, а с другой - в повышении выживаемости поврежденных клеточных структур (28). При различных типах нормального и нарушенного связывании NGAL с ММП-9, которое может регулироваться взаимодействием с катионами железа, может происходить: 1), восстановление поврежденного эпителия (полагается, что одна из «нормальных» функций NGAL, как белка острой фазы воспаления); 2) стимулирование злокачественного роста и метастазирования; 3) ремоделирование атеросклеротических бляшек и, 4) ремоделирование миоцитов при ишемических повреждениях миокарда. Во всех этих случаях уровни NGAL в плазме и/или в моче, как мы увидим дальше, повышаются. Это и делает NGAL биомаркером указанных патологий (26).

NGAL - маркер неоплазий.

Сидерофоры, с которыми связывается NGAL, весьма важные регуляторы клеточных процессов. Сложный перенос железа, происходящий между различными компонентами клеток, критически важен для регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза. И нарушения этих механизмов, вызванные «неправильной» работой NGAL, могут приводить к злокачественной пролиферации дедифференцировке и имортализации раковых клеток. Действительно, *in vivo* NGAL особенно интенсивно синтезируется в стимулированных, растущих, неопластических или деградирующих эпителиальных клетках (23, 29,30).

Все больше и больше накапливается данных, что повышенный синтез NGAL связан как со многими формами злокачественных опухолей, так и с активностью их метастазирования. И, как правило, такое повышение синтеза NGAL связано с повышенными уровнями ММП-9. При этом повышенная скорость прогрессирования

и метастазирования напрямую связана со степенью повышения синтеза NGAL (31). Все это делает NGAL не только весьма перспективным маркером злокачественного роста и метастазирования, но и потенциальной мишенью для терапии (32). Синтез NGAL весьма часто повышен при широком диапазоне различных неоплазий. Высокие уровни NGAL и ММП-9 обнаруживаются, как в самих опухолевых клетках, так и в плазме и в моче. В моче в таких случаях повышается концентрация как мономерной формы NGAL, так и его комплекса с ММП-9 (27). В больших количествах NGAL синтезируется в аденомах кишечника (33), в аденокарциномах молочных желез (34), и при уротелиальных карциномах (urothelial carcinomas) (35, 36), при первичном колоректальном раке (37), при первичных тиреоидных опухолях (38). При раке молочных желез высокие уровни NGAL в комплексе с ММП-9 обнаруживаются в моче (39) и в сыворотке (40). Пролагается, что концентрация такого комплекса в моче и в сыворотке может быть маркером тяжести рака молочной железы (39, 40).

Существенно, что при сверхсинтезе NGAL, связанном с инвазивным раком молочной железы, происходит повышение синтеза таких мезенхимальных маркеров, как виментин и фибронектин и снижение синтеза такого эпителиального маркера, как кадгерин-Е (E-cadherin). Все эти изменения, ведущие к переходу от эпителиального фенотипа клеток к мезенхимальному, сопровождаются повышением подвижности и инвазивности злокачественных клеток. С другой стороны, ингибирование синтеза NGAL в агрессивных клетках рака молочной железы тормозит миграцию клеток и развитие мезенхимального фенотипа (41).

При раке поджелудочной железы уровень NGAL в злокачественных клетках повышен в 27 раз (!), при панкреатитах NGAL так же повышен, но не так сильно. Полагается, что сывороточные уровни NGAL могут быть ранними маркерами панкреатитов и рака поджелудочной железы (42). Повышается NGAL и при хронической миелоидной лейкемии (43). При раке яичников, повышенные в 2 - 2,6 раза уровни NGAL в периферической крови оказались связанными с тяжестью болезни. Более того, NGAL стимулировал эпидермальный фактор роста, который, в свою очередь, индуцировал переход от эпителиального фенотипа клеток к мезенхимальному. Авторы считают, что *«NGAL может быть маркером, свидетельствующим о переходе от пре-малигнантной и к малигнантной форме рака яичников и о прогрессировании малигнизации эпителия яичников»* (44).

Таким образом, аномальное повышение синтеза NGAL в различных тканях может стимулировать переход от эпителиального фенотипа клеток к мезенхимальному и затем приводить к злокачественной пролиферации. Формально схожий процесс происходит и при повреждениях ренальных клеток. В этих случаях, повышение уровня NGAL направлено на нормализацию функции поврежденного почечного эпителия и является индикатором тяжести такой патологии (см. ниже).

В целом полагается, что *NGAL – это весьма перспективный онкомаркер, особенно удобный для неинвазивной диагностики и мониторинга широкого спектра злокачественных заболеваний.*

NGAL как бактериостатик.

В комплексе с микробными сидерофорами NGAL оказывает бактериостатическое действие и тормозит развитие инфекций. Это тоже одна из нормальных функций NGAL, связанная с его участием в острофазном ответе на воспаление.

Для поглощения необходимых им катионов железа Fe^{3+} микробные клетки обладают специальным механизмом. В аэробных условиях при pH 7,0 железо представлено в виде слаборастворимого гидроксидного комплекса Fe^{3+} . Для

обеспечения себя железом микроорганизмы выделяют специальные соединения, переводящие железо в растворимую форму. Эти, т.н., сидерофоры связывают ионы Fe^{3+} в комплекс и в таком виде транспортируют его внутрь клетки. NGAL способен связывать бактериальные сидерофоры, нагруженные катионами железа и ограничивать рост бактерий (45,46). Яркое и однозначное доказательство бактериостатической роли NGAL - трансгенные мыши, лишённые гена, кодирующего NGAL и, тем самым, белка NGAL. Эти мыши имели высокую инфицированность различными грамотрицательными бактериями и быстро погибали (47).

Интересно, что NGAL может повышаться у инфицированных пациентов с низким, даже не поддающемуся подсчёту количеством нейтрофилов, связанным с лейкемией или с лейкемией, уже подвергнутой терапии. Это указывает на то, что при *инфекциях источником NGAL являются не только нейтрофилы*. Действительно, уровни сывороточного NGAL очень слабо коррелируют с количеством нейтрофилов у критических больных (48).

Уровни NGAL при инфекциях и/или воспалении

Действительно, в этих случаях плазменные уровни NGAL повышаются весьма быстро, особенно при воспалении, связанном с бактериальными инфекциями. Измерение сывороточного NGAL позволяет дискриминировать бактериальные инфекции от вирусных. При вирусных инфекциях уровни NGAL в сыворотке составляли 9,78 +/- 45,30 мкг/л, при бактериальных - 404,14 +/- 355,02 мкг/л, в плазме — 47,81 +/- 18,18 и 45,46 +/- 194,32 мкг/л соответственно, что хорошо коррелировало с уровнями С-реактивного белка (СРБ), измеренными в тех же условиях (49).

Как выяснилось позднее, уровни NGAL, исходно повышенные при поступлении у педиатрических пациентов с инфекциями, у большинства (89%) больных снижались уже к 3-4 дню, в то время как уровни СРБ к этому времени снижались только у 17% больных. В целом, с длительностью проявления симптомов инфекции коррелировали уровни СРБ, но не уровни NGAL. Полагается, что NGAL значительно повышается при активно текущих инфекциях. (50).

Однако плазменные уровни NGAL повышаются и при острой фазе воспаления, не связанного с инфекциями, вызываемой например, инъекцией мышам дексаметазона (dexamethasone), при этом NGAL, как и большинство острофазных белков, синтезируется в печени (51, 52).

Синтез NGAL в адипоцитах

Как оказалось, NGAL является еще и адипокином. Напомним, что адипокины — секретируемые гормоны адипозных тканей, принимают участие в развитии нарушений метаболизма липидов и гемостаза, в развитии гипертензии, инсулинорезистентности, ангиогенеза и др., многие из адипокинов связаны с иммунитетом и воспалительными процессами.

Сначала в модельных опытах обнаружилось, что NGAL в больших количествах синтезируется в адипозных клетках и, более того, этот синтез возрастает при ожирении и при действии агентов, вызывающих инсулинорезистентность (53 – 55).

А совсем недавно было показано, что экспериментальная индукция у добровольцев гиперинсулинемии значительно повышает синтез NGAL в адипоцитах и его уровень в плазме. Полагается, что *измерение сывороточного NGAL может быть полезным для мониторинга эффективности терапевтических мероприятий при метаболических нарушениях, связанных с ожирением* (56).

Таким образом, при различных стрессовых воздействиях NGAL синтезируется в различных органах, и оказывает протективный эффект. То, как это происходит при повреждениях почек, рассмотрим более подробно. Но сначала - о роли NGAL при нормальном развитии нефрона.

NGAL и ренальные функции

NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток.

С помощью животных моделей показано, что в эмбриональных ренальных тканях NGAL стимулирует дифференцировку эпителия, способствуя перемещению стромальных интерстициальных клеток-предшественников (a stromal /interstitial/ progenitor) на периферию развивающейся почки. Это ведет к дифференцировке мезенхимальных предшественников, которые образуют нефрон-подобные структуры и в которых затем экспрессируются специфические маркеры, характерные: 1) для клубочков, 2) для проксимальных канальцев, 3) для петель Генле и, 4) для дистальных канальцев. Эти процессы стимулируются и регулируются различными клеточными сидерофорами, связывающимися с NGAL (26).

Более того, в культивируемых клетках собирательных трубок NGAL стимулирует преобразование эпителиальных клеток в тубулярные структуры (57).

Однако способность NGAL индуцировать дифференцировку не ограничивается только эмбриональными ренальными клетками. Он способен стимулировать дифференцировку 4T1 - Ras трансформированных мезенхимальных опухолевых клеток. В итоге, в таких клетках появляются белковые маркеры, характерные уже для эпителиальных клеток (58).

Таким образом, *в норме, NGAL, будучи определенным образом стимулированным соответствующими сидерофорами, 1) принимает важное участие в индукции формирования эпителиальных характеристик у ранее неэпителиальных клеток и, 2) затем влияет на преобразование структуры уже образовавшегося эпителия* (26).

А что происходит при повреждении ренальных тканей?

NGAL при повреждении почек

Первое указание на то, что NGAL может синтезироваться в почках появилось еще в 1989 г, до того, как NGAL был выделен из активированных нейтрофилов. Мышиный гомолог NGAL - белок 24p3, как, оказалось, синтезируется именно в почках и, более того, при инфекции вирусом SV 40 синтез 24p3 в почках возрастал в 14-20 раз (59). Позднее обнаружилось «драматическое» повышение синтеза NGAL в клетках проксимальных канальцев крысы, вызванное нарушениями, связанными с ишемией, индуцируемой реперфузией (60). Затем данные, согласно которым ренальная ишемическая реперфузия повышает синтез NGAL в почках, подтвердилась и в случаях поражения нефротоксическими соединениями (61-63).

В целом, у человека и у лабораторных животных в ответ на ренальные повреждения уровень NGAL резко возрастает в плазме, в почках и в моче (64-66). Механизм этого явления изучен на молекулярном уровне. Промоторная область, регулирующая экспрессию гена NGAL, имеет участок связывания с различными факторами, регулирующими транскрипцию, важнейший из которых - NF-κB (67,68). А фактор NF-κB, как показано, быстро активируется в почечных канальцах после ОПП. И стимулирует транскрипцию гена NGAL и повышение его синтеза (69), что

играет центральную роль в обеспечении выживания поврежденных ренальных клеток и их дальнейшей пролиферации (70). Собственно, именно эти факты и говорят о функциях NGAL при развитии повреждений ренального эпителия, Это: 1) восстановление эпителия и, 2) предотвращение дальнейшего развития ОПП (26, 64). Как же это происходит?

При ОПП NGAL из плазмы крови поступает в почки, фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах

Четко и многократно показано: *при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня NGAL как в сыворотке (в 7 — 16 раз), так и в моче (в 25 — 1000 раз!)* (61,71-73). При ОПП источниками высоких плазменных уровней NGAL являются: печень, легкие, нейтрофилы макрофаги и другие клетки иммунной системы. Как оказалось, хотя NGAL плазмы свободно фильтруется клубочками, он в большой степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза. Инъекция животным радиоактивно меченного NGAL приводит к его накоплению в проксимальных канальцах, но не к его появлению в моче. Действительно, радиоактивно меченный (Иод-125) NGAL, введенный в кровообращение, затем обнаруживается в проксимальных канальцах, но практически не попадает в мочу, хотя и обнаруживается в ней, в количествах, не превышающих 0,2% от введенной концентрации (65). Отметим, так же и обнаруженное повышение плазменных уровней NGAL, которое сильно коррелировало с падением ренальных функций у пациентов с поражениями почек, вызванными системным васкулитом (74).

При ОПП NGAL синтезируется в дистальном нефроне.

Четко показано, что при ОПП происходит быстрое и массовое повышение (в 1000 раз!) синтеза мРНК, кодирующей NGAL, *в восходящем колоне петли Генле и в собирательных трубках*. Это стало ясным, когда обнаружилось: 1), что местом первичного ишемического повреждения почек являются проксимальные канальцы и, 2) что повышенные уровни белка NGAL, которые обнаруживаются в пост-ишемических почках, локализуются именно в поврежденных проксимальных канальцах, в их лизосомальном компартменте. В результате такого массивного синтеза белка NGAL именно в дистальном нефроне и последующей его секреции, именно такой, «ренальный» NGAL, и составляет наибольшую фракцию NGAL в моче.

То, что это именно так показало прямое измерение при ОПП уровней NGAL в ренальной вене: пул NGAL, синтезируемый в почках, в кровообращение не поступает, а, экскретируется в мочу.

Любая экскреция NGAL в мочу происходит только тогда, когда связана: 1) с повреждением проксимальных ренальных канальцев, что предотвращает реабсорбцию NGAL, и/или, 2) с повышением синтеза NGAL в почках de novo (65, 66).

Принципиально, что введение мышам комплекса NGAL: сидерофор – железо перед острым ишемическим тубулярным повреждением защищало эпителиальные канальцевые клетки и смягчало падение ренальных функций. При этом такой NGAL: сидерофорный комплекс уменьшал апоптоз ренального эпителия после ишемического повреждения (64).

Таким образом, при ОПП:

- повышенный плазменный NGAL абсорбируется в проксимальных канальцах и в мочу не секретировается,
- «ренальный» NGAL, синтезируется в тонких восходящих окончаниях петли

Генле и в собирательных трубках и поступает в мочу (26,65,66)).

Что это? Нормальная реакция на острую патологию почек или патологическое нарушение регуляции синтезов NGAL? Как разрешить этот парадокс? Весьма просто.

«Плазменный» NGAL, поступающий в почки, спасает их повреждений, а «ренальный», синтезированный в почках и выходящий в мочу спасает от последующей инфекций мочевого тракта, ведь NGAL так же и бактериостатик (26). Хотя инфекции мочевого тракта и не являются типичным следствием ренальных повреждений, они являются обычной причиной сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. Поэтому и полагается, что NGAL, синтезируемый поврежденными, уже почти нефункционирующими почками, может ограничивать рост грамотрицательных бактерий в нижних отделах мочеполового тракта (75).

В итоге, согласно текущим представлениям, при ОПП:

- 1) в плазме повышаются уровни NGAL, синтезированного вне почек,
 - плазменный NGAL поступает в почки и реадсорбируется в проксимальных канальцах,
 - его функция - ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах,
- 2) в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения происходит локальный массовый синтез NGAL,
 - его функции:

А) антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный урогенитальный тракт,

Б) стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, который обычно подвергается апоптозу при ишемическом ОПП (26, 65,66. 76-79).

Все эти неожиданные открытия и привели к разработке диагностического метода определения NGAL для раннего обнаружения ренальных тубулярных повреждений.

И хотя уровни NGAL в плазме и в моче тесно коррелируют как друг с другом, так и с тяжестью ренальных нарушений, полагается, что уровень NGAL именно в моче является особенно высоким после ишемических ренальных повреждений, тяжесть которых достаточна для того, чтобы вызвать: 1) ОПН, 2) острый тубулярный некроз или, 3) острую тубуло-интерстициальную нефропатию (80).

Разумеется, при использовании u-NGAL (u – urine, моча) как раннего маркера этих патологий следует принимать во внимание, что и другие патологии также способны повышать уровни u-NGAL. А сывороточные уровни s-NGAL (s – serum, сыворотка) могут зависеть от таких патологий, как ХЗП, хроническая гипертензия, системные инфекции, воспаления и злокачественные опухоли (81-83).

Разумным было бы одновременное измерение и s-NGAL и u-NGAL. Высокий u-NGAL свидетельствовал бы о воспалении и/или об ОПП, а высокий u-NGAL — об ОПП.

Открытие причин и механизмов повышения уровней NGAL в сыворотке и в моче сразу же привело исследователей к предположению, что NGAL может стать таким же эффективным маркером острого поражения почек, каким является тропонин для инфаркта миокарда.

Насколько оправдались эти надежды?

NGAL при широком спектре ренальных заболеваний

Многочисленные исследования со всей очевидностью показывают:

повышение уровней u-NGAL связано с большим количеством разных ренальных нарушений.

NGAL при хронических заболеваниях почек. У больных с ХЗП уровни s-NGAL коррелируют с тяжестью патологии (84). Так, при наблюдении 92 недиабетических пациентов, страдающих второй – четвертой стадией ХЗП, были найдено, что: А) уровни s-NGAL коррелировали: 1) с сывороточным креатинином, 2) с концентрацией u-NGAL, 3) с гемоглобином, 4) с гематокритом, 5) с количеством лейкоцитов, 6) с СКФ, 7) с уровнями цистатина С и, Б) уровни u-NGAL коррелировали: 1) с возрастом, 2) с гемоглобином, 3) с гематокритом, 4) с количеством лейкоцитов, 5) с СКФ и, 6) с концентрацией цистатина С. Принципиально, что при ХЗП повышение уровней NGAL не такое высокое, как при ОПП (85). У пациентов с ХЗП, связанными с гломерулонефритами, уровни u-NGAL повышены и коррелируют с уровнями сывороточного креатинина, СКФ и протеинурией (86,87).

Персистирующая протеинурия – не только признак ренального повреждения, которое может быть вызвано различными факторами, но и частая причина канальцевых повреждений, приводящих к ХПН. Связаны ли уровни NGAL с тяжестью протеинурии? Для ответа на этот вопрос уровни u-NGAL измерялись у 23 больных с макропротеинурией, имевших мембранозные гломерулонефриты. Как оказалось, уровни u-NGAL прямо коррелировали с тяжестью протеинурии и обратно – с остаточными функциями почек. Согласно пограничному уровню u-NGAL пациенты были разделены на две группы (u-NGAL выше и ниже 350 нг/мл) и наблюдались в течение 1 года. Через 12 месяцев пациенты из первой группы имели значительные ухудшения базовых ренальных функций и серьезное снижение СКФ (88).

Отдельного рассмотрения заслуживают результаты исследования, в котором наблюдалось 96 пациентов (средний возраст 57 лет), имевших ХЗП разной этиологии. Исходные средние значения СКФ у этих больных составляли 15 мл/мин/1,73м² или выше. Как оказалось, уровни u-NGAL и s-NGAL были независимо от других параметров сильно связаны со значениями СКФ. При этом уровни s-NGAL составляли 515,4 нг/мл, в контрольной группе (14 здоровых индивидов) — 35,4 нг/мл. Уровни u-NGAL — 195,6 и 6,6 нг/мл соответственно. За 18,5 месяцев наблюдения, у 31 пациента (32%) зафиксировано утяжеление патологий, в некоторых случаях приведшее к терминальным почечным заболеваниям. У тех пациентов, у которых исходные уровни s-NGAL были выше 435 нг/мл, заболевания прогрессировали быстрее, чем у больных с уровнями s-NGAL ниже 435 нг/мл. У пациентов с исходными уровнями u-NGAL выше 231 нг/мл прогрессирование патологий было более быстрым, чем у больных с u-NGAL с более низкими концентрациями. Анализ данных показал, что *уровни NGAL предсказывают высокий риск ХЗП независимо от СКФ и от возраста пациентов*. Каждое повышение u-NGAL на 10нг/мл связано с увеличением риска прогрессирования ХЗП на 3%, а повышение s-NGAL на 10 нг/мл повышает этот риск на 2%. Авторы полагают, что *«у пациентов с ХЗП уровни NGAL тесным образом отражают наличие ренальных нарушений и являются сильным и независимым маркером прогрессирования ХЗП»* (87).

У больных с доминантным аутосомным поликистозным заболеванием почек уровни u-NGAL коррелируют с СКФ и тяжестью кистозного заболевания (cystic disease) (81). u-NGAL это так же и ранний маркер хронического заболевания почек у больных с тубулоинтерстициальной IgA нефропатией (89).

Весьма показательно исследование, в котором уровни s-NGAL и u-NGAL измерялись у педиатрических пациентов, имевших следующие заболевания: 1) ренальную дисфункцию (СКФ < 90мл/мин/1,73м², 2) пролиферативный гломерулоферит, 3) стероид-резистентный нефротический синдром, 4) стероид-чувствительный нефротический синдром и, 5) тубулярную дисфункцию. Найдено, что

уровни u-NGAL были повышенными при всех группах заболеваний, за исключением случаев ремиссии стероид-чувствительного нефротического синдрома. Повышенные уровни s-NGAL наблюдались только в группе с ренальной дисфункцией. Уровни u-NGAL и s-NGAL отрицательно коррелировали с СКФ при всех исследованных заболеваниях. У пациентов с протеинурией уровни u-NGAL коррелировали с ее выраженностью. Самое больше повышение u-NGAL было при тубулярной дисфункции. Авторы делают вывод, что *«уровни u-NGAL - лучший биомаркер хронических ренальных заболеваний, чем уровни s-NGAL»* (90).

NGAL – маркер диабетической нефропатии

Это было обнаружено, когда уровни s-NGAL и u-NGAL измеряли у 56 пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД 2), разделенных три группы (нормоальбуминурия, микроальбуминурия и макроальбуминурия). Во всех группах уровни NGAL в моче и в сыворотке были повышены и были положительно связаны с тяжестью ренальной патологии. Интересно, что повышенные (по сравнению с контролем) уровни NGAL были и у диабетических пациентов, не имевших ранних признаков нарушения функции клубочков (нормоальбуминурия). Уровни NGAL в моче и в сыворотке возрастали параллельно с тяжестью патологии и достигали максимума у больных с манифестируемой диабетической нефропатией. Была обнаружена достоверная отрицательная корреляция между: 1) уровнями s-NGAL, u-NGAL, сывороточным креатинином и СКФ и, 2) между u-NGAL, сывороточным креатинином, протеинурией, альбуминурией, сывороточным альбумином и СКФ. Авторы полагают, что *«измерение u-NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для обнаружения ренальных нарушений у диабетических пациентов и для ранней диагностики начинающейся нефропатии»* (91).

В другом исследовании, при наблюдении 74 пациентов с СД 2, разделенных на три группы (нормо-, микро- и макроальбуминурия согласно скорости секретиции альбумина в течение 24 ч), измерялись уровни s-NGAL, u-NGAL и другие клинические параметры. Через один год все комплексы измерений были повторены. Было обнаружено: 1) для u-NGAL - тенденция к повышению, связанная с прогрессированием нормо-, микро- и макроальбуминурии, при этом уровни u-NGAL положительно коррелировали с цистатином С, азотом мочи, сывороточным креатинином и отрицательно с СКФ; 2) уровни s-NGAL к концу наблюдения повысились, но имели тенденцию к снижению, связанную с прогрессированием нормо-, микро- и макроальбуминурии; при этом уровни s-NGAL отрицательно коррелировали с цистатином С, азотом мочи как в начале наблюдения, так и в конце его. Авторы полагают, что *«уровни s-NGAL и u-NGAL – чувствительные предикторы прогрессирования диабетической нефропатии при СД 2, но они могут изменяться по-разному. s-NGAL может быть более полезным для раннего обнаружения диабетической нефропатии, а u-NGAL – для оценки степени повреждения ренальных функций»* (92).

s-NGAL при гемодиализе

У пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД) часто наблюдается дефицит железа. При наблюдении 56 пациентов, находившихся на хроническом ГД, было выявлено, что у таких больных уровни были s-NGAL значительно *выше*, чем в контрольной группе. Принципиально, что ГД пациенты с уровнями насыщения трансферрином <20% имели уровни s-NGAL *ниже*, чем в контроле, а введение большим железосодержащих препаратов повышало уровни s-NGAL. Статистический

анализ показал, что уровни s-NGAL были предикторами: а) повышения hsCRP (С-реактивный белок в высокочувствительном диапазоне) и, б) степени насыщения трансферрином. Для выявления у ГД пациентов дефицита железа пограничный уровень s-NGAL < или = 473 нг/мл имел большую чувствительность и специфичность, чем пограничный уровень ферритина <200 нг/мл. Авторы считают, что, *«измерение уровней s-NGAL может быть новым инструментом для оценки дефицита железа и эффективности железо-терапии у пациентов, находящихся на гемодиализе»* (93).

В другом исследовании у 200 пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД) и у 17 пациентов на гемодиалфильтрации (ГДФ), уровни NGAL измеряли в сыворотке, моче и в ультрафильтрате и соотносили: 1) с типом ренальной заместительной терапии, 2) с ренальными функциями и, 3) с маркерами воспаления (hsCRP, ФНО-альфа, ИЛ-6). Обнаружено, что у пациентов на ГДФ уровни s-NGAL были снижены по сравнению с таковыми у пациентов на ГД. У ГД пациентов с остаточными ренальными функциями уровни s-NGAL были значительно ниже, чем у пациентов с анурией. Уровни s-NGAL у ГД пациентов оказались положительно связанными с hsCRP, ФНО-альфа, ИЛ-6, длительностью диализа, ферритином, креатинином, мочевиной. У ГДФ пациентов s-NGAL коррелировал с hsCRP и креатинином. Авторы полагают, что *«остаточные ренальные функции определяют уровни s-NGAL у пациентов, находящихся на гемодиализе. Вялотекущий воспалительный процесс, более выраженный у пациентов с анурией, так же может давать свой вклад в повышение s-NGAL. Удаление s-NGAL с ультрафильтратом может частично объяснять его низкие концентрации после диализа»* (94).

u-NGAL и гемолитический уремический синдром

Гемолитический уремический синдром (ГУС), связанный с диареей, может приводить к ОПП. В многоцентровом исследовании показано, что у детей с ГУС, связанным с диареей, уровни u-NGAL, измеренные в ранний период госпитализации, с большой чувствительностью предсказывали тяжесть ОПП и необходимость диализа. Так, у 34 детей с ГУС, 10 из которых (29%) нуждались в диализе в течение пяти дней после госпитализации, измерялись уровни u-NGAL. Все пациенты были разделены на группы согласно уровням u-NGAL: - <200 нг/мл и ≥ 200 нг/мл.

28 пациентов (58%) имели повышенную экскрецию u-NGAL. Тяжесть ГУС была сходной в обеих группах пациентов. Однако пациенты с повышенными уровнями u-NGAL имели более высокие концентрации азота мочевины в крови и сывороточного креатинина и нуждались в диализе. Авторы считают, что *«большинство пациентов с ГУС, связанным с диареей, имеют повреждения ренального тубулярного эпителия, о чем свидетельствует повышение экскреции u-NGAL. Уровни u-NGAL ниже 200 нг/мл в течение пяти дней госпитализации могут быть дополнительным маркером, свидетельствующим о менее тяжелом поражении почек»* (95).

u-NGAL и волчаночный нефрит

У взрослых пациентов с волчаночным нефритом медианные уровни u-NGAL составляли 19,3 нг/мл, в контрольной группе - 4 нг/мл (96). Аналогичные результаты были получены и для педиатрических пациентов. Уровни u-NGAL в большей степени коррелировали с тяжестью заболевания, чем уровни s-NGAL (97,98). А недавно опубликованные результаты позволяют с уверенностью считать, что серийное измерение уровней u-NGAL позволяет предсказывать утяжеление педиатрического волчаночного нефрита, при этом уровни s-NGAL флуктуируют в широком диапазоне

и достоверной корреляции с повышением тяжести ренального заболевания, не имеют. Именно u-NGAL, но не s-NGAL — новый маркер активности ренальной патологии при педиатрическом волчаночном нефрите (99,100).

u-NGAL – предиктор посттравматического ОПП

Уровни u-NGAL измеряли у 31 взрослого пациента с множественными травмами и не имевшего предшествовавших кардиальных или ренальных заболеваний. Измерения проводилось при поступлении и через 24 и 48 ч. Обнаружилось, что у пациентов, у которых в течение пяти дней развивалось ОПП, уровни u-NGAL при поступлении составляли 155,5 (50,5-205,9) нг/мл против 8,0 (5,7-17,7) нг/мл и персистировали на этом уровне в течение двух дней. Пограничный уровень u-NGAL, измеряемый в первый день после поступления и предсказывающий развитие ОПП при множественных травмах, составлял >25 нг/мл и имел чувствительность 0,91 и специфичность 0,95 (101).

NGAL – показатель нефротоксичности фармпрепаратов

Наблюдали 19 детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом, получавших циклоспорин, у которых измерялись уровни NGAL в моче и в плазме. Перед применением циклоспорина, уровни указанных маркеров были такими же, как и в контрольной группе (18 здоровых детей), но повысились во время применения данного препарата. Была отмечена положительная связь между уровнями NGAL в моче и в сыворотке и концентрацией циклоспорина в сыворотке (102).

Полагается, что *измерение уровней NGAL может быть весьма полезным как для проверки эффективности новых фармпрепаратов, так и для выявления их возможной нефротоксичности.* Снижение уровней u-NGAL — эффективный показатель при клинических испытаниях современных терапевтических препаратов, применяемых для поддержания ренальных функций у пожилых кардиальных пациентов (103,104) и препаратов, предназначенных для больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство (105).

NGAL – предиктор нефропатии, индуцированной контрастными препаратами при чрезкожных коронарных вмешательствах

В настоящее время нефропатия, индуцированная контрастными веществами — это третья из главных причин ОПП, происходящих в лечебных учреждениях. Специальные исследования показали, что NGAL является точным предиктором нефротоксического поражения почек после введения контрастов, применяемых, в частности, для ангиографии и, в особенности, для чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Так, в одном из ранних исследований уровни NGAL (моча, сыворотка) измерялись до и через 2, 4, 12, 24 и 48 ч после ЧКВ. Перед ЧКВ уровни s-NGAL коррелировали сывороточным креатинином, мочевиной, u-NGAL, гемоглобином, гематокритом, альбумином и возрастом и наличием диабета. Через 2 ч после вмешательства повышенный s-NGAL коррелировал с сывороточным креатинином и с длительностью ЧКВ. Авторы считают, что «*NGAL может быть чувствительным ранним маркером ренального поражения после ЧКВ*» (106).

В другом исследовании наблюдали 100 пациентов с исходно нормальными уровнями сывороточного креатинина, подвергавшихся ЧКВ. Уровни s-NGAL повышались через 2, 4 и 8 ч после ЧКВ, уровни u-NGAL повышались через 2, 4 и 24 ч. При этом уровни цистатина С повышались через 24 ч. Нефропатия наблюдалась у 11 пациентов, у которых уровни s-NGAL были значительно повышены через 2 ч, а

уровни u-NGAL – через 4 ч, а уровни цистатина С – через 8 и 24 ч (107).

Дальнейшие наблюдения (60 пациентов с исходными нормальными уровнями сывороточного креатинина, 10% случаев нефропатии, индуцированной контрастом), проведенные теми же исследователями, подтвердили ранние результаты. Авторы делают вывод: *«уровни s-NGAL, повышенные через 2, 4 и 8 ч после ЧКВ/предсказывают нефропатию с чувствительностью 90% и специфичностью 74%. Уровни u-NGAL, повышенные через 4, 8 и 24 ч, предсказывают нефропатию с чувствительностью 76% и специфичностью 80%. NGAL может быть чувствительным ранним маркером ренального поражения после ЧКВ»* (108).

В другом исследовании, нефропатия, вызванная рентген-контрастными препаратами, была зарегистрирована у 13 (8,7%) из 150 пациентов, подвергнутых ЧКВ. Через 24 ч уровни ИЛ-18 и u-NGAL были значительно повышены у тех больных, у которых в последствии развилась нефропатия, уровни сывороточного креатинина к этому времени повышенными еще не были (109).

В относительно небольшом проспективном исследовании наблюдали педиатрических пациентов, (91 человек, возраст 0 – 18 лет), подвергавшихся элективной кардиальной катеризации с введением контраста (Ioversol). Развитие нефропатии зафиксировано у 11 (12%) больных. При этом нефропатия, определяемая как 50% повышение базового уровня сывороточного креатинина, с помощью измерения только креатинина диагностировалась только через 6 – 24 ч после введения контрастера. А повышение u-NGAL - 135 +/- 32 против 11,6 +/- 2 нг/мл и s-NGAL - 151 +/- 34 против 36 +/- 4 нг/мл обнаруживалось уже через 2 ч после введения контрастера. При пограничном уровне 100 нг/мл чувствительность и специфичность для u-NGAL (через 2 ч после введения контрастера) составляли 73% и 100% соответственно. Для s-NGAL (тоже через 2 ч) - 73%, и 100%. Авторы считают, что *«уровни NGAL, измеренные через 2 ч после введения контрастера – мощный независимый предиктор нефропатии, индуцируемой контрастером»* (110).

И наконец, результаты проспективного исследования, в котором наблюдалось 369 пациентов, подвергавшихся кардиохирургии. 205 пациентов получали апротинин, 164 – эpsilon-аминокапроновую кислоту (ЭАК). Уровни u-NGAL измерялись сразу после операции и через 3, 18 и 24 ч. ОПП развилось у 15 пациентов (25%), получавших апротинин и у 19 (12%), получавших ЭАК. Применение апротинина было связано с повышением риска развития ОПП в два раза. Уровни u-NGAL у больных, получавших апротинин сразу после сердечно-легочного шунтирования (аппарат искусственного кровообращения - АИК) были повышены в 19 раз, а через 3 ч – в 18 раз (111).

u-NGAL при инфекциях мочевого тракта

Наблюдались 60 педиатрических пациентов с симптомами инфекций мочевого тракта (и 29 детей контрольной группы). Уровни u-NGAL у пациентов с указанными инфекциями составляли 91,02 нг/мл против 14,29 нг/мл в контрольной группе. Пограничный уровень u-NGAL в 20 нг/мл диагностировал инфекции мочевого тракта с чувствительностью 97% и специфичностью 76%. Авторы считают, что *«u-NGAL может применяться как новый чувствительный маркер для раннего предсказания инфекций мочевого тракта при отсутствии ОПП и ХЗП. Оптимальные значения u-NGAL, предсказывающие развитие инфекций мочевого тракта, ниже значений u-NGAL, характерных для ОПП»* (112).

NGAL при сепсисе

Сепсис – одна из главнейших причин развития ОПП (113). От 30 до 50% всех случаев ОПП происходит у критически больных пациентов (114 -116). Септические ОПП (по сравнению с несептическими) характеризуются более неблагоприятными прогнозами, длительными сроками госпитализации, и низким уровнем выживаемости (114,117,118). Как изменяются уровни NGAL при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО), с инфекциями не связанного и при септическом шоке? Наблюдались 143 педиатрических пациента с неинфекционным ССВО и с септическим шоком (контрольная группа – 25 человек). Уровни s-NGAL измерялись в течение 24 ч после поступления в педиатрическое отделение неотложной терапии. В контрольной группе медианные уровни s-NGAL составляли 80 нг/мл (55,5-85,5 нг/мл), у критически больных детей с ССВО – 107,5 нг/мл (89-178.5) нг/мл и у детей с септическим шоком – 302 нг/мл (51-570 нг/мл). ОПП развилось у 22 из 143 детей (15,4%). У критически больных детей с развившимся ОПП s-NGAL при поступлении составлял 355 (166-1322) нг/мл, у детей без ОПП - 186 (98-365) нг/мл. Авторы делают вывод: *«s-NGAL – высокочувствительный, но не специфический предиктор ОПП у критически больных детей с септическим шоком»* (119).

В другом аналогичном исследовании измерялись уровни s-NGAL и u-NGAL у 83 взрослых пациентов, поступивших в отделение хирургической терапии. У 43 больных был диагностирован септический шок, уровни NGAL замерялись через 12, 24 и 48 ч после поступления. Самые высокие исходные (через 12 ч после поступления) уровни s-NGAL и u-NGAL оказались связанными с септическими ОПП (по сравнению с несептическими ОПП). Однако через 24 и 48 ч после поступления разницы между уровнями NGAL между септическими и несептическими ОПП не обнаруживалось. При поступлении уровни s-NGAL при септическом ОПП составляли 381 (253–585) нг/мл против 176 (92–269) нг/мл при несептическом ОПП; уровни u-NGAL при септическом ОПП составляли 396 (97–2552) нг/мг креатинина против 50 (26–287) нг/мг креатинина. Авторы делают вывод, что *«при септических ОПП уровни s-NGAL и u-NGAL более высокие, чем при несептических ОПП. Эта разница уровней NGAL может иметь диагностическое и клиническое значение»* (120).

NGAL при почечных 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 определялись медианные уровни s-NGAL и показатели инсулинорезистентности (ИР) на основании гомеостатической модели (НОМА-IR). Повышенные уровни s-NGAL, составлявшие 51,3 нг/мл (39,8 - 66,1 нг/мл), (в контрольной группе - 17,8 нг/мл), были связаны с развитием гестационного диабета в последующие 12 месяцев и положительно коррелировали с показателями НОМА-IR (121). Повышенные во втором триместре уровни 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 (96 женщин) были положительно связаны с последующим развитием преэклампсии и протеинурией. По мнению авторов, *«сывороточный NGAL может быть вовлечен в патофизиологию преэклампсии и может быть маркером этого синдрома»* (122).

Аналогичные результаты получены и в другом исследовании, когда у 60 женщин измерялись уровни 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, медианные уровни s-NGAL составляли: 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 были положительно связаны с систолическим и диастолическим давлением и протеинурией (123).

NGAL – индикатор тяжести хронической сердечной недостаточности и предиктор летальности

Оказалось, что уровни s-NGAL связаны и с ССЗ. При наблюдении 49 пациентов с ангиографически подтвержденными заболеваниями коронарных артерий (контрольная группа – 42 индивида) было показано, что в группе больных уровни s-NGAL составляли 82,6 \pm 38,7 нг/мл против 43,8 \pm 27,8 нг/мл в контроле. Уровни s-NGAL положительно коррелировали с весом, концентрацией инсулина натощак и отрицательно коррелировали с уровнями Х-ЛПВП (поправки на пол и индекс массы тела). Статистический анализ показал, что уровни s-NGAL независимо связаны с заболеваниями коронарных артерий, инсулинорезистентностью и систолическим давлением. Авторы полагают, что *«измерение s-NGAL может быть полезным для оценки риска ССЗ»* (124).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как известно, тесно связана с повышением плазменных уровней 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, уровни NGAL плазмы составляли 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 уровни NGAL были 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»*.(125).

Как известно, у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) часто развиваются ухудшения ренальные функции, определяемые по повышению креатинина ($\geq 0,3$ мг/дл) и связанные с неблагоприятными исходами. Уровни s-NGAL измерялись у 91 пациента, поступившего ОДСН, и составляли (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 высокие уровни s-NGAL - 194 (50–292] нг/мл против 128 (97–214) нг/мл у пациентов без ухудшения ренальных функций. При ОДСН уровни s-NGAL при поступлении ≥ 140 нг/мл повышают риск ухудшения ренальных функций в 7,4 раза (чувствительность 86% и специфичность 54%). Авторы считают, что *«при поступлении пациентов с ОДСН повышенные уровни s-NGAL связаны с повышением риска последующего ухудшения ренальных функций»* (126).

Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью весьма характерны ренальные нарушения, проявляющиеся как снижение СКФ и повышение 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 17 против 90 \pm 12 мл/мин/1.73 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 медианных уровней u-NGAL, который применялся как маркер тубулярного нарушения, то у пациентов с ХСН они составляли 175 (70-346) мкг/г креатинина против 37 (6-58) мкг/г креатинина. При этом и сывороточный креатинин и показатели СКФ коррелировали с уровнями u-NGAL, с уровнями 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»* (127).

Итак, измерение при сердечной недостаточности уровней NGAL в сыворотке и в моче может быть эффективным показателем грядущего ухудшения ренальных функций. А что происходит с уровнями NGAL при инфарктах миокарда, которые, как известно, сопровождаются индукцией ОФ, вызываемой некрозом сердечной ткани?

s-NGAL – маркер ОИМ

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 (128).

В другом исследовании наблюдали 150 больных с ХСН и 236 пациентов с ХСН, перенесших ОИМ. Уровни s-NGAL тесно коррелировали с клиническими показателями тяжести ХСН и с нейрогормональными нарушениями. У пациентов, перенесших ОИМ, высокие уровни NGAL были связаны с неблагоприятными исходами (наблюдение 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 (129).

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 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-бета-d-глюкозоамидаза (NAG), альфа-1-микροглобулин, альфа-1-кислый гликопротеин и сывороточный креатинин. У пациентов с ОПП были повышены уровни 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», «...уровни u-NGAL остаются высоко диагностическими даже тогда, когда временные характеристики повреждения неизвестны, что делает применение u-NGAL потенциально диагностическим для ренальных заболеваний с многими клиническими манифестациям. Авторы заключают, что «однократное измерение u-NGAL помогает отличить ОПП от нормальных ренальных функций, от преренальной азотемии, от хронических*

заболеваний почек и позволяет предсказывать неблагоприятные исходы» (130).

В другом исследовании наблюдался 301 пациент, поступивший в общее хирургическое ОИТ. У 133 (44%) развилось ОПП. Плазменные уровни NGAL, измеренные при поступлении, были хорошим диагностическим маркером, предсказывающим в гетерогенной популяции больных развитие ОПП в ближайшие 48 ч и указывающим на необходимость ренальной заместительной терапии (131).

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. Найдено, что уровни u-NGAL коррелировали с утяжелением поражения почек. При этом концентрация u-NGAL (по сравнению с контролем) возросла в 6 раз за 48 ч перед наступлением ОПП (132).

Весьма показательны результаты проспективного исследования, в котором в течение одного месяца наблюдалось 88 взрослых пациентов, поступивших в ОИТ. При поступлении пациентов классифицировали согласно стадиям RIFLE (0-0), (1-1), (1-0), и (0-1). У 36 пациентов (RIFLE 0-0) средние уровни NGAL плазмы составляли 98 +/- 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, уровни NGAL плазмы составляли, в среднем 342 +/- 183 нмоль/л. 22 пациента (RIFLE 1-1) имели средний уровень NGAL в плазме в 516 +/- 221 нмоль/л. 10 пациентов (RIFLE 1-0) имели средние уровни NGAL в плазме в 169 +/- 100 нмоль/л. У 7 пациентов, нуждавшихся в ренальной заместительной терапии, уровни NGAL в плазме были выше 303 нмоль/л.

В общем, при пограничном значении плазменных уровней NGAL - 155 нмоль/л их чувствительность и специфичность для предсказания ОПП составляли 82% и 97% соответственно. Авторы считают, что *«плазменные уровни NGAL – ранний биомаркер ОПП у взрослых пациентов ОИТ. Плазменная концентрация NGAL повышается за 48 часов перед повышением показателей критериев RIFLE»* (133,134).

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, измерялись уровни s-NGAL. У здоровых индивидов уровни s-NGAL составляли 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 *уровни s-NGAL независимо от других факторов положительно связаны с тяжестью ОПП и тяжестью ССВО*. Самые высокие уровни s-NGAL были у впоследствии не выживших пациентов - 430 (303 – 942) нг/мл, у выживших - 298 (159 – 506) нг/мл (срок наблюдения – 28 дней).

В целом, как считают авторы, *«сывороточные уровни 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»* (135).

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 ч 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»* (76).

Но, может быть, измерение уровней NGAL в сыворотке и в моче сможет заменить биопсию трансплантата? Наблюдались четыре группы реципиентов: 1) со стабильным трансплантатом, 2) со стабильными трансплантатом и субклиническими тубулитам, 3) с клиническими тубулитам и, 4) с другими клиническим тубулярными патологиями. Обнаружилось, что уровни u-NGAL в группе 2 были выше, чем в группе 1, а в группах 3 и 4 – выше, чем в группах 1 и 2. Это указывало на то, что *«измерение уровней NGAL в моче может быть невазвивным методом опеределения состояния канальцев и интерстиция трансплантата в течение первых месяцев после операции»* (136).

В другом исследовании измерялись уровни 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 уровни s-NGAL и креатинина были выше, а показатели СКФ ниже, чем в контрольной группе. У пациентов с четвертой стадией ХЗП и у реципиентов уровни s-NGAL были самыми высокими (137). В дальнейшем исследовании (наблюдали 100 реципиентов трансплантированной печени) было показано, что уровни s-NGAL у всех реципиентов трансплантированной печени так же были выше, чем в контрольной группе и коррелировали с сывороточным креатинином (138).

Таким образом, как показывает сравнение протоколов биопсии трансплантированной почки с уровнями NGAL - измерение NGAL в моче и в сыворотке – показатель нарушения функций трансплантата. О чем конкретно могут говорить уровни 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 ОФТ. При трансплантации с использованием почек от доноров, умерших от кардиальной смерти (ДКС), возможно развитие отсроченной функции трансплантата и такие реципиенты нуждаются в диализе. В специальном исследовании обнаружено, что у реципиентов почки от живого донора (11 больных) уровни s-NGAL быстро снижаются сразу после трансплантации, а если этого не происходит, то высокие уровни s-NGAL (более 400 нг/мл) в первый день предсказывают необходимость диализа, вызванного ОФТ. У всех пациентов с трансплантатом от ДКС (5 больных) уровни s-NGAL снижались более медленно и все эти реципиенты из-за ОФТ нуждались в диализе. Авторы заключают: *«мониторинг уровней s-NGAL может помочь в предсказании восстановления функции трансплантата и в предсказании необходимости диализа после*

трансплантации почки от доноров, умерших от кардиальной смерти» (139).

Аналогичные результаты были получены и при наблюдении 41 реципиента, когда уровни сывороточного креатинина измерялись перед трансплантацией и в первый, третий, шестой и 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. Уровни s-NGAL при этом положительно коррелировали с сывороточным креатинином и отрицательно с объемом мочи (140).

Таким образом, *мониторинг s-NGAL после трансплантации почки может свидетельствовать либо, А.: о восстановления ренальных функций (быстрое снижение уровней s-NGAL), либо, Б. при медленном снижении или повышении s-NGAL о: 1) о развитии осложнений, 2) об их тяжести, 3) об ОФТ и, 4) необходимости диализа.*

u-NGAL и ОФТ. Наблюдались 53 пациента, перенесших трансплантацию почки. У пациентов с ОФТ пик постоперационного сывороточного креатинина имел место через 2 – 4 дня после трансплантации. Повышение уровней 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).

Табл. 3 Постоперационные уровни u-NGAL – предикторы ОФТ (141).

нг/мл - NGAL	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

Рекомендуемый авторами пограничный уровень u-NGAL, измеряемый в первый день после трансплантации и предсказывающий ОФТ - 1000 нг/мл, Табл.3. (141).

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 IGF). 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.4 (142).

Табл. 4. Пограничный уровень u-NGAL - предиктор необходимости диализа в течение 1 недели после трансплантации (142).

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, невазвивный и точный предиктор: 1) необходимости 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 (142).

s-NGAL при трансплантации печени

У 59 пациентов, перенесших трансплантацию печени, через 2 ч после реперфузии измеряли уровни *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 (143).

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, повышенные уровни *NGAL*— ранний маркер развития ОПП после кардиохирургических операций. В частности, у педиатрических пациентов. Так, у 71 педиатрического пациента, перенесшего кардиохирургические операции с АИК, серийно измерялись уровни *s-NGAL* и *u-NGAL*. У 20 детей (28%) развилось ОПП. Согласно уровням сывороточного креатинина, ОПП диагностировалось только через 1 – 3 дня после СЛШ. Уровни *u-NGAL* повышались от 1,6 мкг/л до 147 мкг/л а уровни *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 независимыми предиктором ОПП является уровень u-NGAL, измеренный через 2 ч после СЛШ с пограничным значением 50 мкг/л, имеющем чувствительность - 1,00 и специфичность 0,98* (71,144).

В достаточно широкомасштабном исследовании наблюдали 120 детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство с АИК. Измерялись только уровни плазменного *NGAL* ОПП развилось у 45 детей, у которых уровни *NGAL* в течение 2 ч после СЛШ возросли в 3 раза и оставались повышенными 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 повышенные через 2 ч уровни *NGAL* коррелировали с сывороточным креатинином и длительностью госпитализации, Более того, плазменный *NGAL* повышенный через 12 ч, коррелировал с летальностью. Авторы сделали вывод, что *«измеренные после педиатрического СЛШ уровни NGAL плазмы – это ранний предиктивный маркер ОПП, заболеваемости и смертности»* (145).

Несколько другие результаты были получены, когда наблюдались 72 взрослых кардиохирургических пациента, у 34 из которых развилось ОПП. Уровни u-NGAL, измеренные через 6 ч, надежно предсказывали ОПП, однако плазменные уровни NGAL у пациентов с ОПП и у пациентов без ОПП достоверно не различались (146).

Весьма впечатляющи результаты исследования, в котором наблюдались 196 педиатрических кардиохирургических пациентов. У 97 (51%) из них после СЛШ развилось ОПП. При этом уровни u-NGAL через 2 ч после СЛШ возрастали 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, повышенные через 2 ч после СЛШ уровни u-NGAL, коррелировали: 1) с тяжестью и длительностью ОПП, 2) с необходимостью диализа и, 3) с летальностью (147).

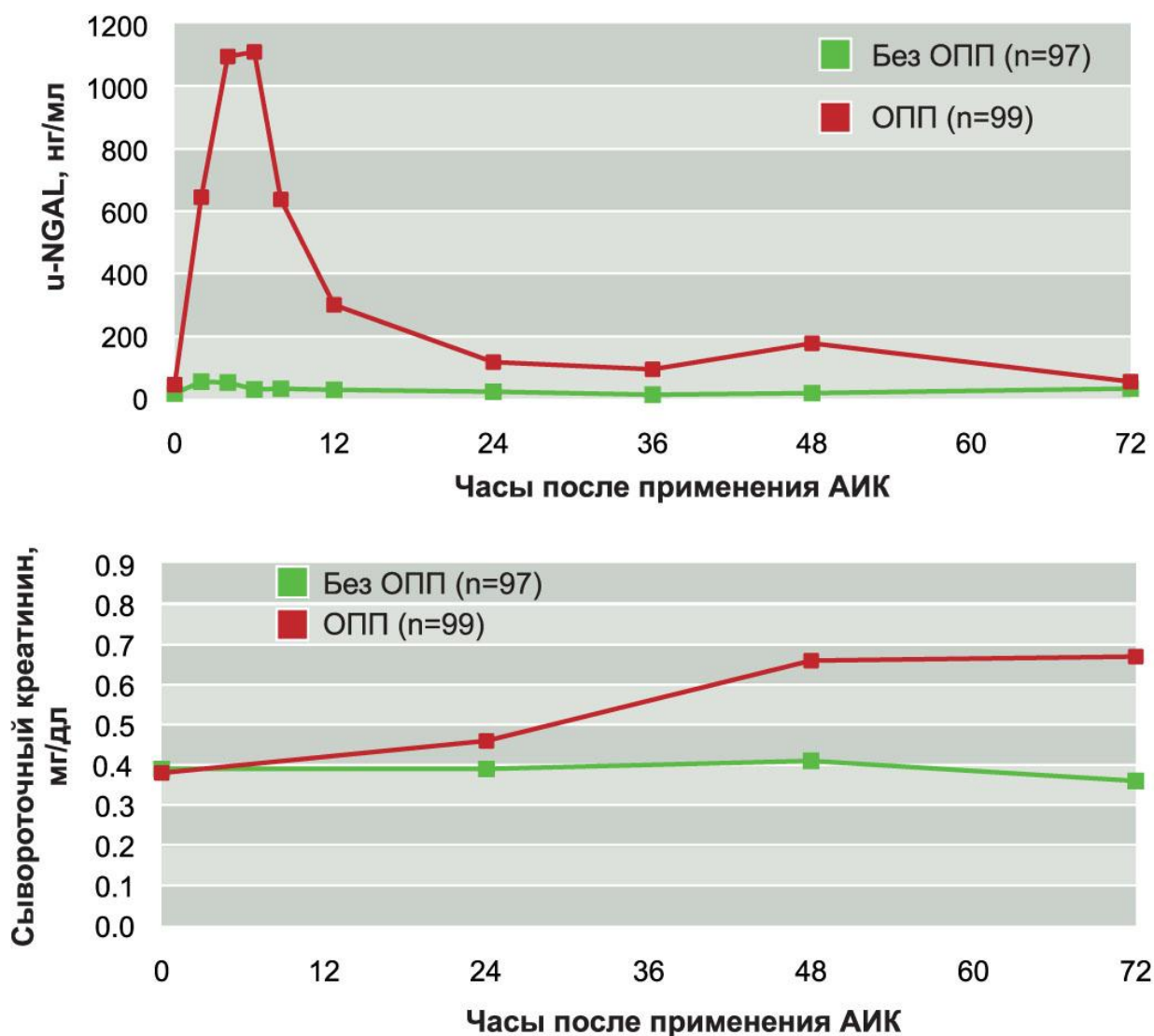


Рис.1 Динамика u-NGAL и сывороточного креатинина после кардиохирургического вмешательства с применением АИК (147, с изменениями).

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» (147).

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. Уровни u-NGAL измерялись перед операцией и в течение 24 ч после нее. Как оказалось, при исходных значениях СКФ ≥ 60 мл/мин уровни u-NGAL были повышены в течение всего послеоперационного периода только у больных с последующим ОПП. Однако при исходных значениях СКФ < 60 мл/мин уровни u-NGAL у больных с последующим ОПП и у больных без такового, достоверно не различались. Наилучшим образом послеоперационные уровни u-NGAL выявляли 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 предоперационными функциями» (148).*

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 уровни u-NGAL в группе А со стандартным АИК составляли 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 (149).

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 уровни u-NGAL измерялись 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 (111). В другом наблюдении, у 59 пациентов, перенесших кардиохирургию с АИК, уровни u-NGAL через 2 ч после операции были повышены в 10 - 100 раз у половины больных, а через 72 ч - у всех больных (150).

Влияет ли на уровни u-NGAL тип аортокоронарного шунтирования (АКШ)? Наблюдали 31 взрослого пациента, перенесшего аортокоронарное шунтирование АКШ без АИК (off pump) и 30 пациентов, перенесших АКШ с АИК (on pump). Значительной разницы в концентрациях 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 пиковых уровнях сывороточного креатинина (151).

Весьма показательны результаты, полученные при проспективном наблюдении 100 взрослых кардиохирургических пациентов, когда было обнаружено, что предиктивные значения постоперационных плазменных уровней NGAL плазмы возрастают с утяжелением ОПП. При этом, предиктивные уровни NGAL, касающиеся развития ОПП, при повышении креатинина $>50\%$, были выше, чем таковые при повышении креатинина только $>25\%$. 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, пограничные предиктивные уровни NGAL плазмы возрастают с тяжестью ОПП» (152).

Каких максимальных показателей могут достигать уровни NGAL после кардиохирургического вмешательства с АИК? 50 взрослых пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию с АИК, были разделены на две группы: А - (41 пациент) с нормальными креатинином до и после СЛШ, и Б, (9 пациентов), в которой сывороточный креатинин повысился (>0.5 мг/дл) в первые 48 ч после СЛШ. Уровни u-NGAL и NGAL плазмы измеряли до СЛШ (базовые уровни) и через 2 ч после. Найдено, что: 1) базовые уровни NGAL плазмы у пациентов с последующим развитием ОПП (группа В) составляли 214+/-16,7 нг/мл против 149,5+/-13,5 нг/мл у больных без ОПП (группа А). Через 2 ч после СЛШ уровни NGAL плазмы у пациентов (группа Б) с последующим ОПП составляли 476,1+/-41,1 нг/мл против 278,4+/-22 нг/мл у пациентов без ОПП (повышение в 1,7 раза). Уровни u-NGAL в группе Б (с последующим ОПП) возрастали от 7,13+/-2,30 нг/мл (базовый уровень) до 2924+/-786 нг/мл - повышение в 410 раз! (153).

Как у кардиохирургических пациентов уровни s-NGAL связаны с уровнями провоспалительных цитокинов? При наблюдении 26 пациентов выявлено, что через 1 ч после операции квартиль больных с наиболее высокими уровнями ИЛ-6 имела (по сравнению с нижней квартилью) и более высокие уровни s-NGAL (347 против 145 нг/мл. У 70% таких больных развивались ОПП. Через 6 ч у квартили больных с наиболее высокими уровнями ИЛ-10, были и наиболее высокие (по сравнению с нижней квартилью) уровни 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 (154).

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 вероятно оцененные их значимые эффекты.

Вот результаты мета-анализа 19 исследований, проведенных в 8 странах, включавших наблюдение 2538 пациентов и посвященных выяснению реальной диагностической значимости NGAL (155). 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) уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими по отношению к ОПП,
- 2) уровни NGAL в плазме, в сыворотке и в моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение,
- 3) пограничные уровни NGAL, позволяющие с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП, установленные в разных исследованиях и у пациентов с ОПП разных этиологий, находятся 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 (155).

Не исключено, что в ближайшем будущем уровни u-NGAL будут являться одним из обязательных диагностических критериев острого повреждения почек аналогично тому, как уровни кардиального тропонина являются обязательными для диагностических критериев острого инфаркта миокарда.

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 почечных патологиях

NGAL – перспективный онкомаркер, удобный для диагностики и мониторинга широкого спектра злокачественных заболеваний.

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

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

При беременности NGAL является предиктором гестационного диабета и преэклампсии.

При хронической сердечной недостаточности 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 уровни NGAL в сыворотке постепенно возрастают и коррелируют с тяжестью патологии.

При ОПП:

- в плазме повышаются уровни 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 повреждения, 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 сердечно-легочным шунтированием.

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 уровней 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 острого повреждения почек.

Литература

1. Michael R. Lattanzio, Nelson P. et al. , Acute Kidney Injury: New Concepts in Definition, Diagnosis, Pathophysiology, And Treatment *JAOA* • Vol 109 • No 1 • January 2009 • 13-19
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: 204-212, 2004
3. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1038–1048
4. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31
5. Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Acute renal failure: Time for consensus. *Intensive Care Med* 27: 1685-1688, 2001
6. Devarajan P , Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury *Expert Opin Med Diag* 2008, 2, 4,387-398,
7. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 286: 2839-2844, 2001
8. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 43-51, 2006
9. de Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al. Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26: 915-921, 2000
10. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104: 343–348, 1998
11. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 128: 194– 203, 1998
12. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1158–1162, 1999
13. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, et al. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: A changing picture. *Intensive Care Med* 26: 565–571, 2000
14. Antunes PE, Prieto D, Ferrao de Oliveira J, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 25: 597–604, 2004
15. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting *Am J Cardiol.* 2004 Feb 1;93(3):353-6.
16. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1489-1495, 1994
17. Bove T, Calabro MG, Landoni G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18: 442-445, 2004
18. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA: Acute renal failure following cardiac surgery: Incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med* 25: 284–289, 1995
19. Hein OV, Birnbaum JM, Wernecke KD et al. Three-year survival after four major postcardiac operative complications. *Crit Care Med* 34: 2729– 2737, 2006
20. Waikar SS , Liu, KD, Chertow GM Diagnosis, Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury *Clin J Am Soc Nephrol* Clin J Am Soc Nephrol 3: 844-861, 2008
21. Kjeldsen L et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425-10432.
22. Stoesz SP, Gould MN. Overexpression of neu-related lipocalin (NRL) in neu-initiated but not ras or chemically initiated rat mammary carcinomas. *Oncogene* 1995; 11: 2233-2241.
23. Liu Q et al. Uterocalin: a mouse acute phase protein expressed in the uterus around birth. *Mol Reprod Dev* 1997; 46: 507-514.
24. Triebel S et al. A 25 kDa alpha 2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992; 314: 386-388.
25. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17-23

26. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin *J Am Soc Nephrol* 18: 407–413, 2007
27. Yan L et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258-37265.
28. Tong Z et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2002; 391: 441-448.
29. Ryon J, Bendickson L, Nilsen-Hamilton M: High expression in involuting reproductive tissues of uterocalin/24p3, a lipocalin and acute phase protein. *Biochem J* 367: 271–277, 2002
30. Bong JJ, Seol MB, Kim HH, Han O, Back K, Baik M: The 24p3 gene is induced during involution of the mammary gland and induces apoptosis of mammary epithelial cells. *Mol Cells* 17: 29–34, 2004
31. Yang J, Moses MA. Lipocalin 2: a multifaceted modulator of human cancer. *Cell Cycle*. 2009; 8(15):2347-52
32. Leng X, Ding T, Lin H et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res*. 2009;69(22): 8579-84.
33. Nielsen BS et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996; 38: 414-420.
34. Stoesz SP et al. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers. *Int J Cancer* 1998; 79: 565-572.
35. Monier F et al. Gelatinase isoforms in urine from bladder cancer patients. *Clin Chim Acta* 2000; 299: 11-23.
36. Friedl A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J* 1999; 31: 433-441.
37. Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) expression in primary rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009 May 6;9:134.
38. Iannetti A, Pacifico F, Acquaviva R, et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(37):14058-63.
39. Fernández CA, Yan L, Louis G et al., The matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex plays a role in breast tumor growth and is present in the urine of breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11(15):5390-5.
40. Provatopoulou X, Gounaris A, Kalogera E et al. Circulating levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and their complex MMP-9/NGAL in breast cancer disease. *BMC Cancer*. 2009 Nov 4;9:390.
41. Yang J, Bielenberg DR, Rodig SJ et al. Lipocalin 2 promotes breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3913-8.
42. Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M et al Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 2008 May 6;98(9):1540-7.
43. Villalva C, Sorel N, Bonnet ML et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008 ;49(5):984-8.
44. Lim R, Ahmed N, Borregaard N et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) an early-screening biomarker for ovarian cancer: NGAL is associated with epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition. *Int J Cancer*. 2007;120(11):2426-34.
45. Goetz DH et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10: 1033-1043.
46. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, Akira S, Aderem A: Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 432: 917–921, 2004
47. Berger T, Togawa A, Duncan GS, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 1834–1839, 2006
48. Utenthal LO. NGAL: a marker molecule for the distressed kidney? *Clinical Laboratory international*, 2005 November
49. Xu SY et al. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 125-131.
50. Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P: Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 94: 661– 666, 2005
51. Liu Q, Nilsen-Hamilton M: Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem* 270: 22565–22570, 1995
52. Nilsen-Hamilton M, Liu Q, Ryon J, Bendickson L, Lepont P, Chang Q. Tissue involution and the acute phase response. *N Y Acad Sci*. 2003 May ;995:94-108.
53. Yan QW, Yang Q, Mody N, et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes*. 2007 ;56(10):2533-40.

54. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Lin Chem*. 2007;53(1):34-41.
55. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D et al. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol*. 2008 ;22(6):1416-26
56. Tan BK, Adya R, Shan X et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. Lipocalin-2 is upregulated by insulin via phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Diabetes Care*. 2009 ;32(1):129-31.
57. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, Ueland JM, Barasch J, Cantley LG: Expression of neutrophil gelatinase associated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. *J Biol Chem* 280: 7875–7882, 2005
58. Hanai J, Mammoto T, Seth P, Mori K, Karumanchi SA, Barasch J, Sukhatme VP: Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells. *J Biol Chem* 280: 13641–13647, 2005
59. Hraba-Renevey S et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989; 4: 601-608.
60. Matthaeus T et al. Co-regulation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 in the post ischemic rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 787A.
61. Mishra J et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2534- 2543.
62. Amin RP et al. Identification of putative gene based markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 465-479.
63. Mishra J et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-315.
64. Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3073–3082
65. Mori K et al. Endocytic delivery of lipocalin-iron complex rescues the kidney from ischemia-ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 610- 621.
66. Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 442–449, 2006
67. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45: 17–23
68. Cowland JB, Sorensen OE, Schested M et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 β but not by TNF- α . *J Immunol* 2003; 171; 9366–0366
69. Meldrum KK, Hilw K, Meldrum DR et al. Simulated ischemia induced renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor- κ B dependent mechanism. *J Urol* 2002; 168: 248–252
70. Haussler U, von Wichert G, Schmid RM et al. Epidermal growth factor activates nuclear factor- κ B in human proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 280: F808–F815
71. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, 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* 365: 1231–1238, 2005
72. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT: Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 105: 485–491, 2006
73. Mishra J, Ma Q, Kelly C, Mitsnefes M, Mori K, Barasch J, Devarajan P: Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 21: 856–863, 2006
74. Ohlsson S et al. Increased circulating levels of proteinase 3 in patients with anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies-associated systemic vasculitis in remission. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 528-535.
75. Berger T, Togawa A, Duncan GS et al.: Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(6):1834-9.
76. Castaneda MP, Swiatecka-Urban A, Mitsnefes MM et al. Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2003; 76:
77. Ma Q, Devarajan P. Induction of proapoptotic Daxx following ischemic acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 74: 310–318
78. Arany I. When less is more: apoptosis during acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 74: 261–262
79. Srichai MB, Hao C, Davis L et al. Apoptosis of the thick ascending limb results in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1538– 1546
80. Mitsnefes M, Kathman T, Mishra J et al. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101–108

81. Bolignano D, Coppolino G, Campo S *et al.* Neutrophil gelatinase associated lipocalin in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 373–378
82. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 153–156
83. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Renal Failure* 2008; 30: 1–4
84. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 127–132
85. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2008;30(6):625-8.
86. Bolignano D, Coppolino G, Campo S *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 414–416
87. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 255–258
88. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A *et al.* Pathological and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function. *Kidney Blood Press Res.* 2008; 31(4):274-9.
89. Ding H, He Y, Li K *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2007; 123: 227–234
90. Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y *et al.* Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases. *Pediatr Int.* 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]
91. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res.* 2009; 32(2):91-8.
92. Yang YH, He XJ, Chen SR, Wang L, *et al.* Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine.* 2009;36(1):45-51.
93. Bolignano D, Coppolino G, Romeo A, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) reflects iron status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(11):3398-403..
94. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E *et al.* Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Dialyzed Patients Is Related to Residual Renal Function, Type of Renal Replacement Therapy and Inflammation. *Kidney Blood Press Res.* 2010; 32(6):464-469.
95. Trachtman H, Christen E, Cnaan A *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS: a novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 989–994
96. Pitashny M, Schwartz N, Qing X *et al.* Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1894-903.
97. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(3):403-12.
98. Brunner HI, Mueller M, Rutherford C *et al.* Urinary NGAL as a biomarker of nephritis in childhood-onset SLE. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2577–2584
99. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(9):2772-81.
100. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 403–412.
101. Makris K, Markou N, Evodia E, *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47(1):79-82.
102. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Taranta-Janusz K *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol.* 2010 Jan 14.
103. Boldt J, Brosch C, Ducke M *et al.* Influence of volume therapy with a modern hydroxyethyl starch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function: a comparison with human albumin. *Crit Care Med* 2007; 35: 2740–2746
104. Boldt J, Brosch CH, Rohm K *et al.* Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2008; 100: 457–464
105. Haase M, Fielitz-Haase A, Bellomo R *et al.* Sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a pilot double blind, randomised controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1 (Suppl. 2): ii212
106. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E *et al.* Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006; 26: 287–292

107. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E *et al.* Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res* 2007; 408–415
108. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E *et al.* NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol.* 2008;127(2):290-1
109. Ling W, Zhaohui N, Ben H *et al.* Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c176–c181
110. Hirsch R, Dent C, Pfriem H *et al.* NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089–2095
111. 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; 28: 576–582
112. Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A *et al.* Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(12):2387-92.
113. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294:813–818
114. Bagshaw SM, George C, Bellomo R .Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008, 12:R47
115. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM *et al.* Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock, a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 23:904–909
116. Lopes JA, Jorge S, Resina C, *et al.* Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009, 13:176–181
117. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC *et al.* Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:1022–1030
118. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W,*et al.* Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/ systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:817–824
119. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, *et al.* Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(4):1297-303.
120. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, *et al.* Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2009 Dec 3.
121. 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
122. 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;87(12):1370-3.
123. 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
124. Choi KM, Lee JS, Kim EJ *et al.* Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):203-7.
125. Bolognani 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;12(1):7-14.
126. 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, 16, (1), 49-54 .
127. Damman K, van Veldhuisen DJ, Navis G *et al.* , Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):997-1000.
128. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C *et al.* ,Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):136-42.
129. Yndestad A, Landrø 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 ;30(10):1229-36.
130. Nickolas TL, O'Rourke MJ, 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; 148(11):810-9
- 131 Cruz DN, 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.
132. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA *et al.* Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2007;11(4):R84.

133. Constantin JM, 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.
134. 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;13(3):197-200
135. 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; 14(1): R9.
136. Schaub S, Mayr M, Hönger G et al. .Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology. *Transplantation.* 2007 Jul 15;84(1):104-12.
137. Malyszko J, Malyszko JS, 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; 41(1):158-61.
138. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin Transplant.* 2009 ;23(5):681-6
139. 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; 17(1-2):129-34.
140. 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; 41(1):154-7.
141. Parikh CR, 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; 6(7):1639-45.
142. Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(1):189-97.
143. Niemann CU, Walia A, Waldman J et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transpl.* 2009 ;15(12):1852-60.
144. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70(1):199-203.
145. Dent CL, 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; 11(6):R127
146. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008; 74(8):1059-69.
147. Bennett M, Dent CL, Ma Q et al Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(3):665-73.
148. McLroy DR, Wagener G, Lee HT. 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.
149. 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; 9(5):797-801.
150. 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; 403(1-2):121-5.
151. 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; 23(2):195-9.
152. 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;24(11):3349-54.
153. Tuladhar SM, Püntmann VO, 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; 53(3):261-6.
154. Kim T, Arnaoutakis GJ, Bihorac A et al. Early Blood Biomarkers Predict Organ Injury and Resource Utilization Following Complex Cardiac Surgery. *J Surg Res.* 2009 Oct 6.
155. 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;54(6):1012-24.