



NGAL

**NGAL –
ургентный
маркер
острого
повреждения
почек**

Вельков В В, ЗАО «ДИАКОН», 2012

Острое Повреждение Почек

Acute Kidney Injury

- Развивается: 5% всех госпитализированных пациентов,**
- у 14,5% критических педиатрических больных**
- у 30% пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ)**
- У 50% пациентов, находившихся в ОИТ на диализе — летальный исход из-за ОПП**
- У 25% пациентов, выживших после диализа, в течение 3-х лет развиваются терминальные стадии ренальных заболеваний**
- ОПП- причина**
- 4 млн смертей каждый год**

Причины ОПП

Ишемия – дефицит O₂

- 50% всех случаев ОПП

Хирургия главных органов (закупорка абдоминальной аорты)

- Кардиохирургия
- Хирургия аневризмы абдоминальной аорты
- Трансплантации

Шок (снижение объема перфузии крови)

- Геморрагический
- Гиповолемический
- Септический

Нефротоксичность

- 30% всех случаев ОПП
- Антибиотики (гентамицин и др.)
- Химиотерапия (цисплатин и др.)

Иммуносупрессанты (циклоsporин А)

Нефропатия, индуцированные контрастерами

- Ренгеноконтрастеры, содержащие иод
- Все диуретики по определению являются нефротоксичным

“Utilizing serum creatinine measurements to institute promising interventions for AKI in humans is futile, and analogous to waiting 2 – 3 days before intervening in patients with ischemic acute myocardial infarction or acute neurologic stroke.”... the diagnosis, treatment, and prognosis of AKI have not changed appreciably in the last five decades.”

« 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»

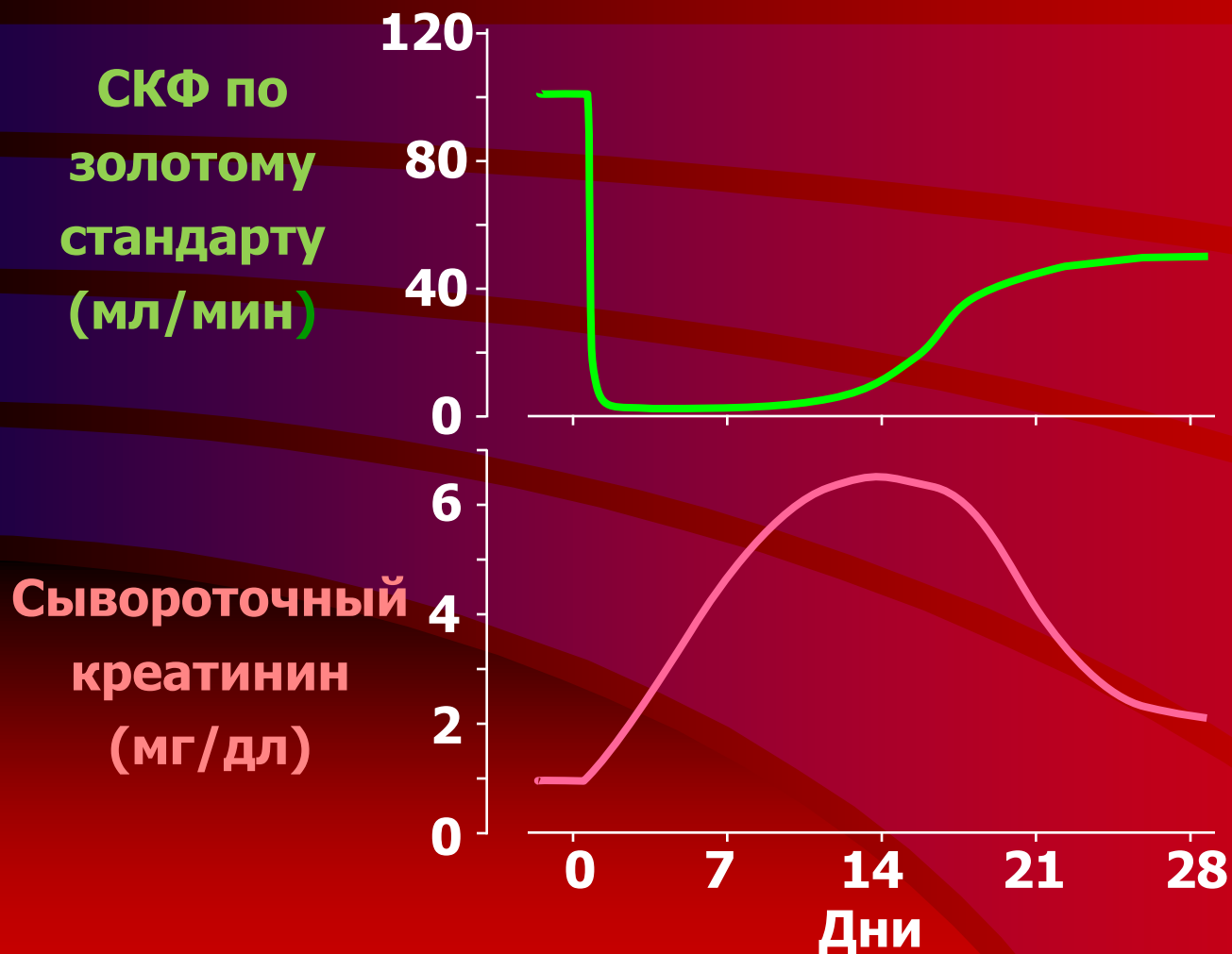
“... диагностика, терапия и прогнозирование последствий ОПП не изменялись за последние 50 лет».”

Ограничения ценности креатинина для диагностики ОПП

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 установится стационарное состояние (через 2-3 дня после наступления ОПП!),*
 - **уровень креатинина при разных формах заместительной ренальной терапии изменяется по-разному,**
- **применение уровней креатинина для принятия клинических решений не дает положительных результатов**

Креатинин «видит» ОПП, «когда уже поздно»



Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

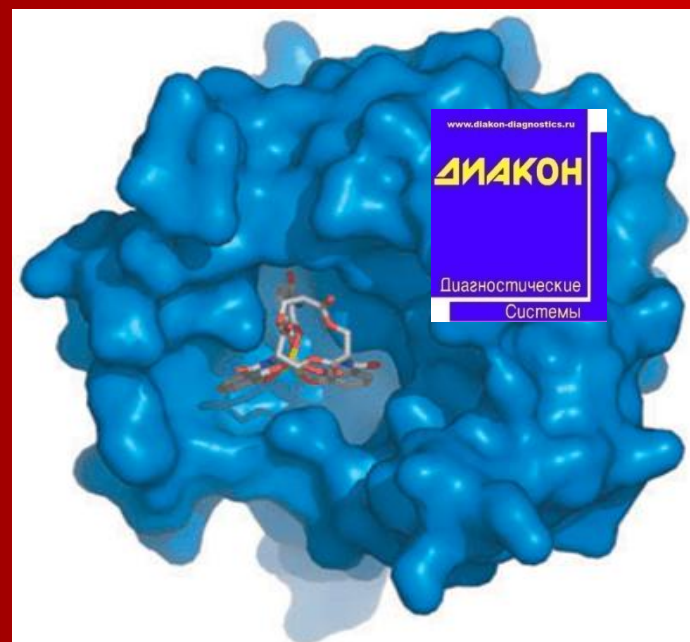
Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

Белок, 25 кД, он же: липокалин-2, липокалин нейтрофилов человека, сидерокалин, (HNL - Human neutrophil lipocalin, lipocalin-2, siderocalin) - связан с желатиназой нейтрофилов и с железом

«NGAL - белок острой фазы»

- **Опыты на животных показали: NGAL один из самых ранних белков, индуцируемых в почках при ишемическом или нефротоксическом стрессе**
- **Многочисленные исследования: u-NGAL - ранний маркер ОПП разных этиологий**
Участвует в защите от бактериальных инфекций, за счет связывания с микробными сидерофорами

Honore, et al. Intensive Care Med 2007
Devarajan, Expert Opin Med Diag 2008
Waikar, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2008



- **Структура NGAL,**
- **связанного с Fe(III),**
- **Fishbach et al. Nat Chem Biol 2008**

Где и когда синтезируется NGAL

- В зависимости от различных патологических состояний NGAL экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, находящихся в состоянии стресса:
- иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, клетками почечных канальцев и др.

Основные функции NGAL

- NGAL «нормализует» поврежденные ткани за счет:
 - участия в процессе апоптоза,
 - повышения выживаемости поврежденных клеточных структур,
 - восстановления поврежденного эпителия,
 - **стимулирования дифференцировки и структурной реорганизации ренальных эпителиальных клеток.**
- При патологиях может стимулировать:
 - злокачественный рост,
 - ремоделирование атеросклеротических бляшек,
- ремоделирование миоцитов при ишемических повреждениях миокарда.

NGAL как бактериостатик

- **Образует комплексы с микробными сидерофорами, связывает железо, необходимое микробам и, тем самым, тормозит их рост.**
- **Сидерофоры – железо переносящие белки животных и бактерий**

s-NGAL при ОПП

- ***В сыворотке* повышаются уровни NGAL, синтезированного вне почек – s-NGAL (serum),**
- **s-NGAL поступает в почки и реабсорбируется в проксимальных канальцах, в мочу **НЕ** выходит,**
- **функция s-NGAL при ОПП - ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах**

u-NGAL в моче (u-urinary)

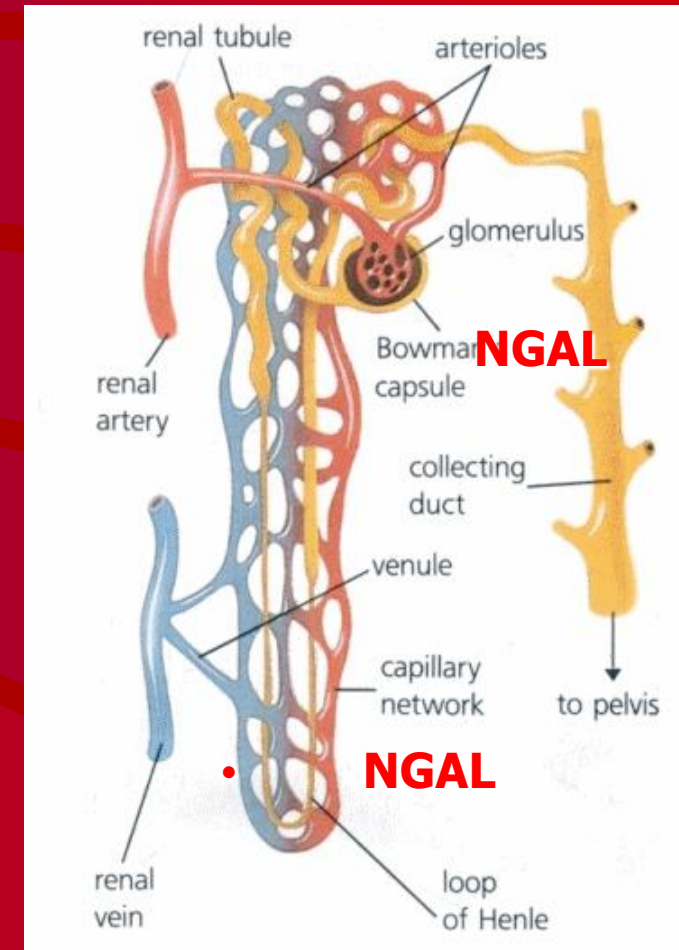
Экскреция NGAL в моче

происходит только когда связана:

- с повреждением проксимальных ренальных канальцев,
- и/или с повышением синтеза NGAL в канальцах *de novo*.

При ОПП происходит быстрый и массовый синтез NGAL в восходящем колене петли Генле и в собирательных трубках

Именно такой, «ренальный» NGAL составляет наибольшую фракцию NGAL в моче



u-NGAL при ОПП

Синтезируется *de novo*:

- в тонких восходящих окончаниях петли Генле и**
- в собирательных трубках,**
- поступает в мочу (u-NGAL – urine)**
и, как бактериостатик,
«спасает» от инфекций
мочевого тракта

NGAL при развитии ОПП

В течение 2-х часов повышается:

- в сыворотке - в 7 — 16 раз,**
- в моче - в 25 — 1000 раз!**

NGAL

Обнаруживается в моче и в плазме
у пациентов с ОПП

за 24 часа до повышения креатинина.

Продуцируется нейтрофилами в ответ на
ишемию, воспаление и отторжение

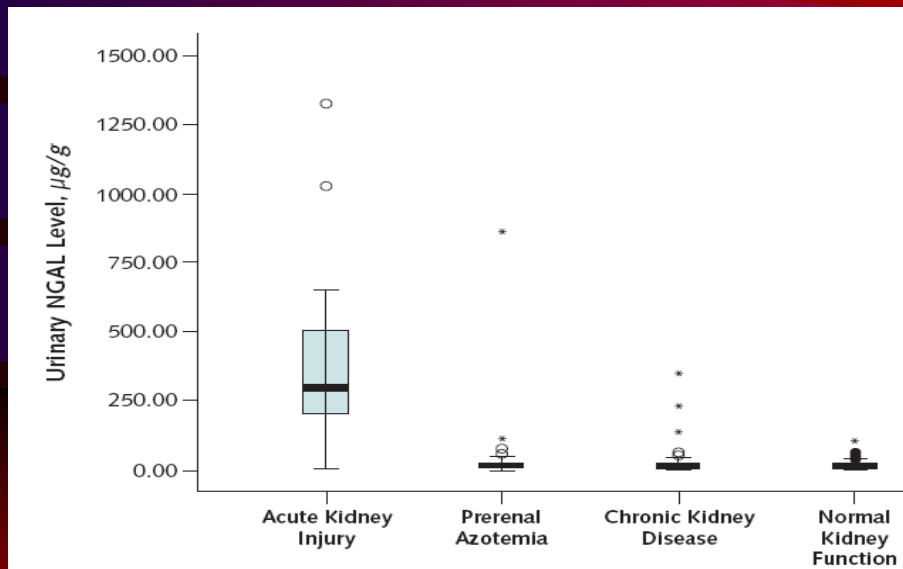
Как донор железа - имеет ренально-
протективную и нефрон-индуцирующую
активность,

- имеет про-апоптозную активность,

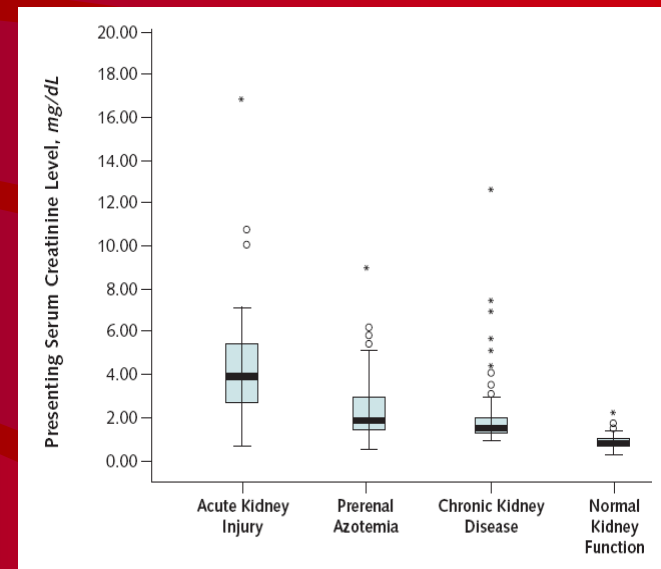
Как хелатор железа - ингибитор эритропоэза .

Уровни u-NGAL в различных диагностических группах

Urinary NGAL



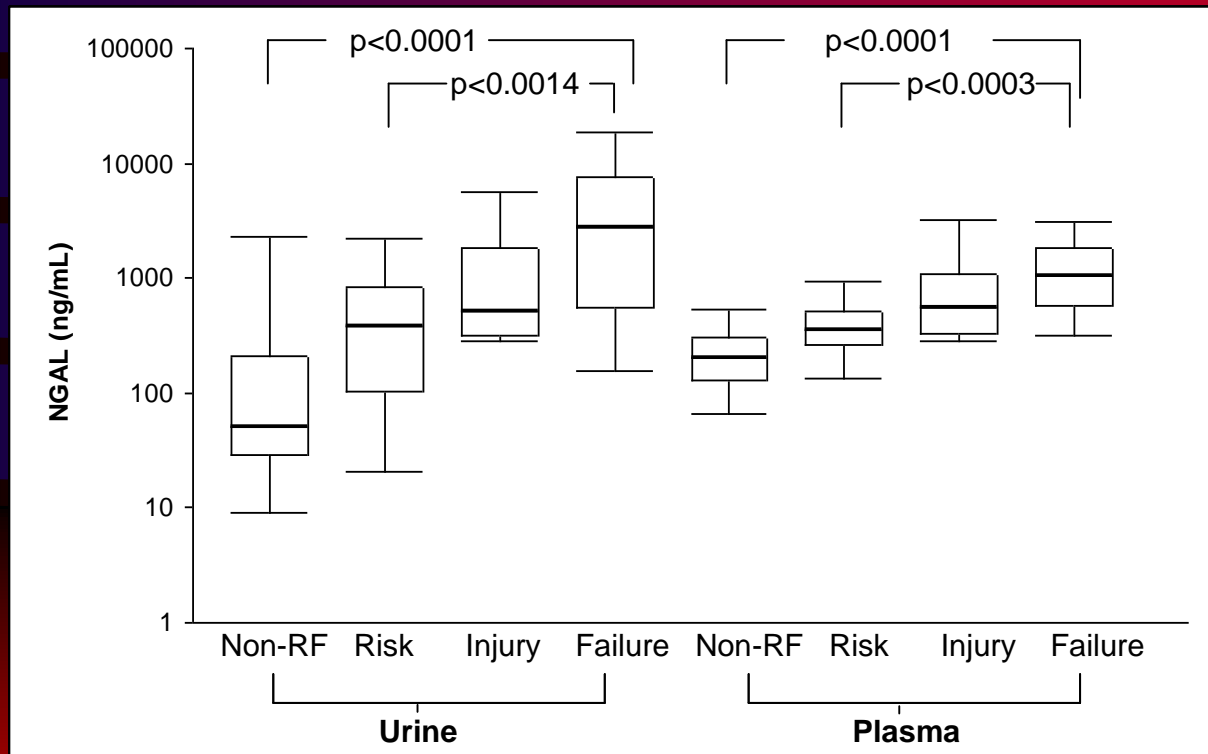
Креатинин сыворотки



Nickolas, et al. Ann Intern Med
2008

Уровни NGAL повышаются с тяжестью ренальной дисфункции

нг/мл



Моча

Плазма

Критерии тяжести ОПП

RIFLE

R: Risk - Риск

I: Injury - Повреждение

F: Failure - Недостаточность

L: Loss - Утрата

E: End stage -

Терминальная стадия

135 пациентов,
поступивших в ОНТ

«Однократное измерение NGAL в моче помогает отличать ОПП:

- от нормального функционирования почек,
- от преренальной азотемии ,
- от хронических ренальных заболеваний и, также
- позволяет прогнозировать неблагоприятный исход.»

«...уровень u-NGAL идентифицирует ОПП у широкого спектра пациентов с разными механизмами ОПП»

«...уровни u-NGAL остаются высоко диагностическими даже тогда, когда временны^е характеристики повреждения неизвестны, что делает применение NGAL потенциально диагностическим для ренальных заболеваний с многими клиническими манифестациями»



**NGAL — маркер ОПП
при трансплантации почки**

Биопсия, проведенная через 1 ч после наложения сосудистых анастомозов, показала корреляцию между интенсивностью специфического гистохимического окрашивания NGAL и последующим развитием отсроченной функции трансплантата

Mishra J, Ma Q, Kelly C *et al.* Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation.

Pediatr Nephrol 2006; 21: 856–863

Проспективное многоцентровое исследование (взрослые и дети): u-NGAL, повышенный через сутки после ТП, выявлял пациентов, у которых через 2-4 суток развивалась отсроченная функция трансплантата

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: 1639–1645

Плазменные уровни NGAL коррелировали с отсроченной функцией трансплантата при трансплантации от доноров, скончавшихся от кардиальной смерти.

Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T *et al.* Serum neutrophil gelatin associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Cell Transplant* 2008; 17: 129–34



**NGAL — предиктор ОПП
после кардиохирургии**

Ежегодно в мире

1 млн человек

повергаются кардиохирургии,

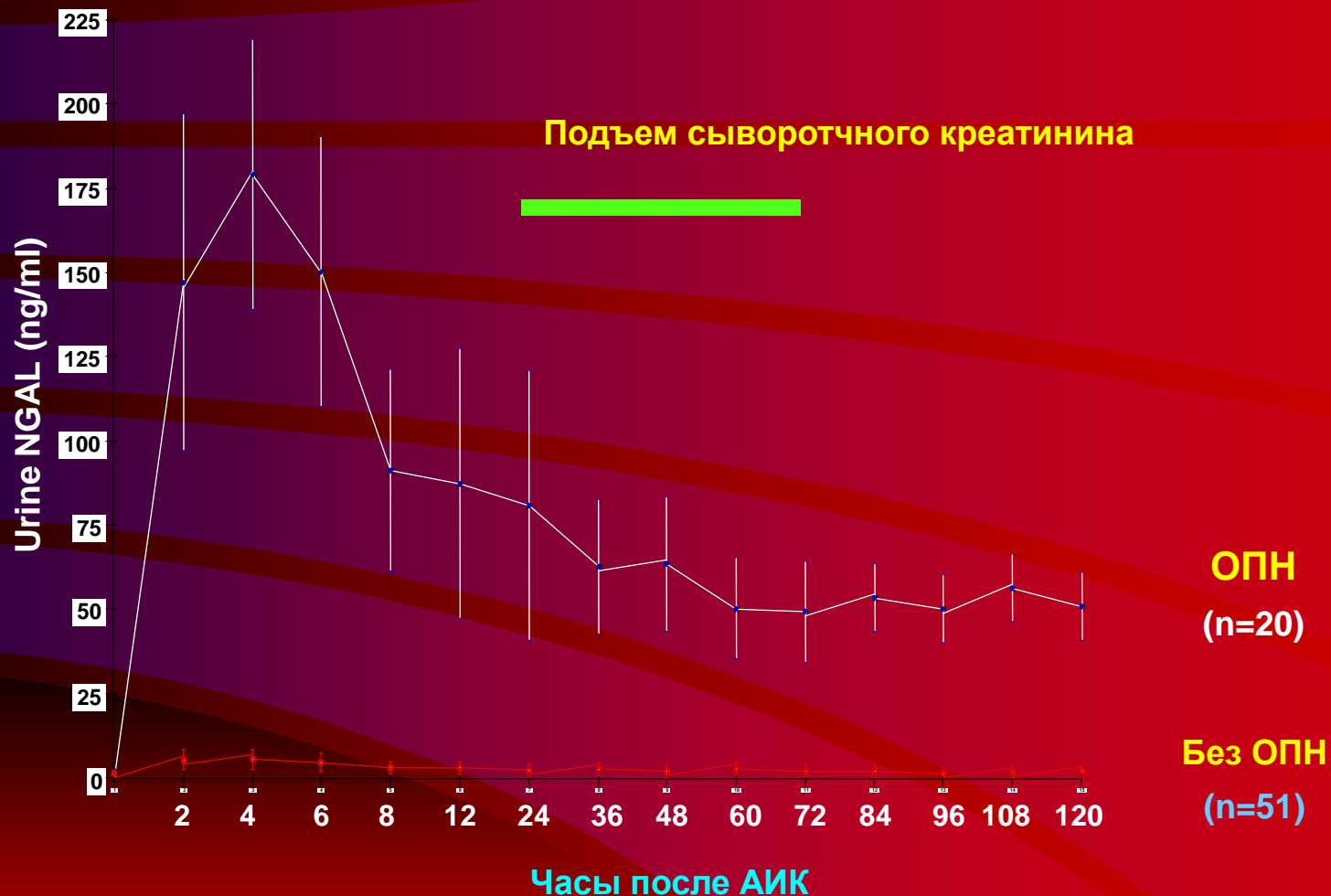
у 30% из них развивается ОПП,

что приводит:

- к высокой летальности,**
- увеличению сроков госпитализации,**
- зависимости от диализа,**
- высокому риску инфекционных осложнений,**
- ухудшению качества жизни**

Rosner MH et al. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. J Intensive Care Med 2008;23:3–18.

Динамика u-NGAL после АИК



Urine NGAL is upregulated 15-fold within 2 hours after CPB in patients who later develop ARF

Mishra J et al: Lancet 2005

u-NGAL и АИК

«u-NGAL levels measured at several early time points after CPB were excellent biomarkers for the subsequent development of AKI and its complications.»

“The magnitude of rise supports the notion that urine NGAL ... (would) allow for easy risk stratification.”

«Urine NGAL was associated with key clinical factors, including length of stay, days in AKI, need for dialysis, and death».

«... availability of promising early biomarkers may enable the timely initiation of interventions»”

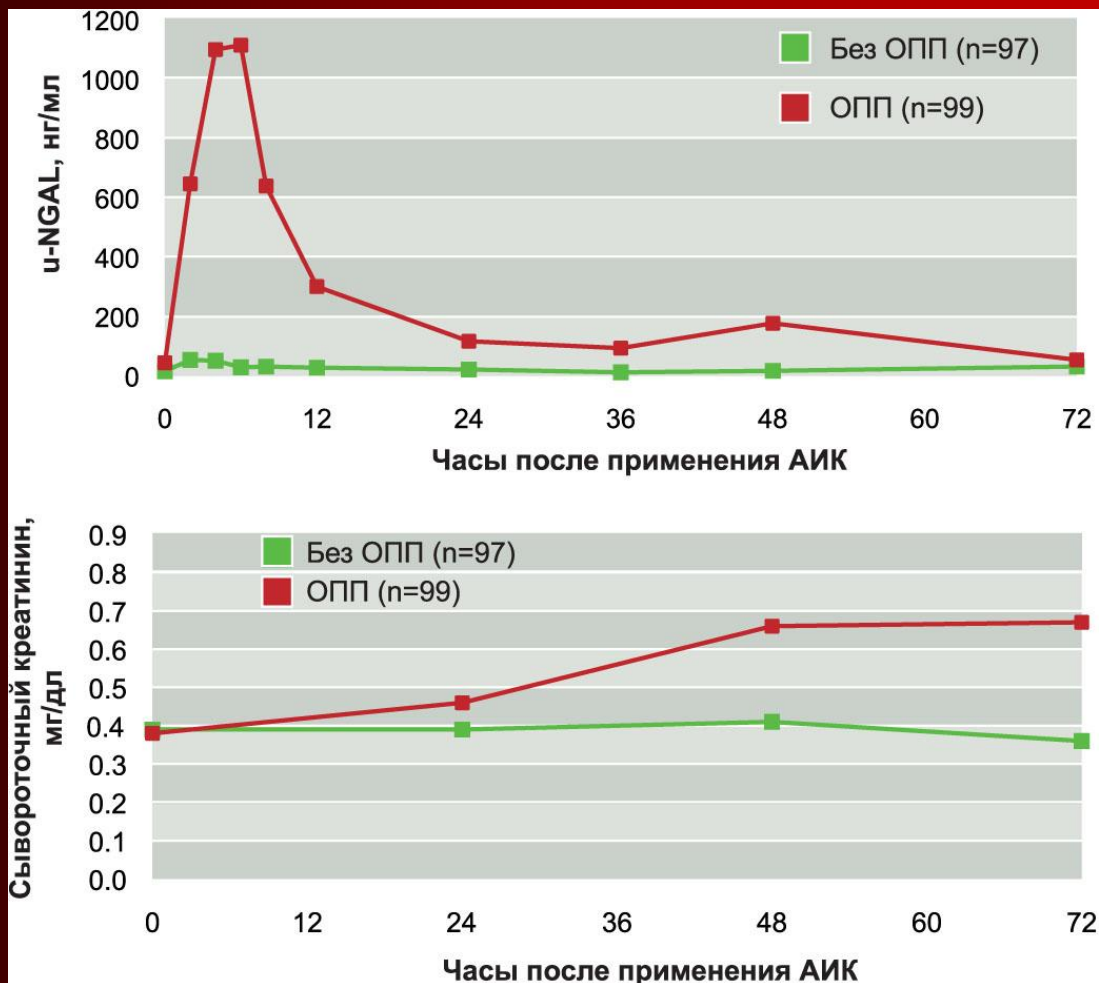
«Измерение u-NGAL через короткие промежутки времени после применения АИК - отличный маркер последующего развития ОПП и его осложнений»

«Степень подъема u-NGAL поддерживает точку зрения, что 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»

Динамика u-NGAL и креатинина после кардиохирургии с АИК



**Проспективное исследование,
Кардиохирургические педиатрические пациенты
без предшествовавших ренальных патологий;
ОПП (согласно 50 % повышению креатинина) развилось
на 2-3 пост-операционный день у ~ 30%.**

***10-кратное повышение NGAL (моча, сыворотка),
предшествовавшее ОПП, наблюдалось через
2-3 ч после операции.***

Mishra J et al. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238,
Parikh CR et al. *Kidney Int* 2006; 70: 199–203,
Portilla D, et al *Kidney Int* 20 08; 73: 465–472

**Проспективное исследование;
взрослые кардиохирургические пациенты,
у которых развилось ОПП,
имели высокий NGAL через 1 — 3 ч после операции**

Wagener G et al. *Anesthesiology* 2006; 105: 485–491
Koyner J et al. *Kidney Int* 2008 74(8):1059- 692.

u-NGAL и АИК

«u-NGAL levels measured at several early time points after CPB were excellent biomarkers for the subsequent development of AKI and its complications.»

“The magnitude of rise supports the notion that urine NGAL ... (would) allow for easy risk stratification.”

«Urine NGAL was associated with key clinical factors, including length of stay, days in AKI, need for dialysis, and death».

«... availability of promising early biomarkers may enable the timely initiation of interventions»”

«Измерение u-NGAL через короткие промежутки времени после применения АИК - отличный маркер последующего развития ОПП и его осложнений»

«Степень подъема u-NGAL поддерживает точку зрения, что 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»

**В течение 2 ч после применения АИК
уровень и-NGAL
возрастает в 15 раз
и указывает
на последующее развитие ОПН**

Mishra J et al: Lancet 2005

при операциях с АИК и трансплантациях

- **u-NGAL** измеряют до и после и получают однозначный ответ о развитии ОПП.
- **Весьма полезно сочетанное измерение u-NGAL и s-NGAL:**
- **Повышенный s-NGAL - указание на ОФ.**
- **Если s-NGAL, исходно повышенный перед операцией, еще больше повышается и после нее –**
- **это дополнительное указание на острое ренальное повреждение**

NGAL – ранний маркер:

- **хронических заболеваний почек,**
- **диабетической нефропатии,**
- **волчаночного нефрита,**
- **ОПП, связанного с множественными травмами,**
- **нефротоксичности фармпрепаратов,**
- **нефропатии, индуцированной контрастерами при
черезкожном коронарном вмешательстве,**
- **инфекций мочевого тракта,**
- **тяжести ОПП при сепсисе,**
- **дисфункции почек у пациентов в отделениях
интенсивной терапии,**
- **ренальных повреждений трансплантированной
почки,**
- **отсроченной функции трансплантата и
необходимости диализа,**
- **ренальной дисфункции при трансплантации печени,**
- **ишемических ренальных повреждений при
операциях, связанных с АИК**

Показания к измерению и-NGAL



NGAL

Пациенты отделений неотложной и интенсивной терапии;
Серьезная ренальная патология;
Острая сердечная недостаточность;
Применение нефротоксичных препаратов и контрастеров;
Кардиохирургия с применением АИК;
Трансплантация почки и печени

**1-часовой иммуноферментный тест
(96-луночный стрипованный)**

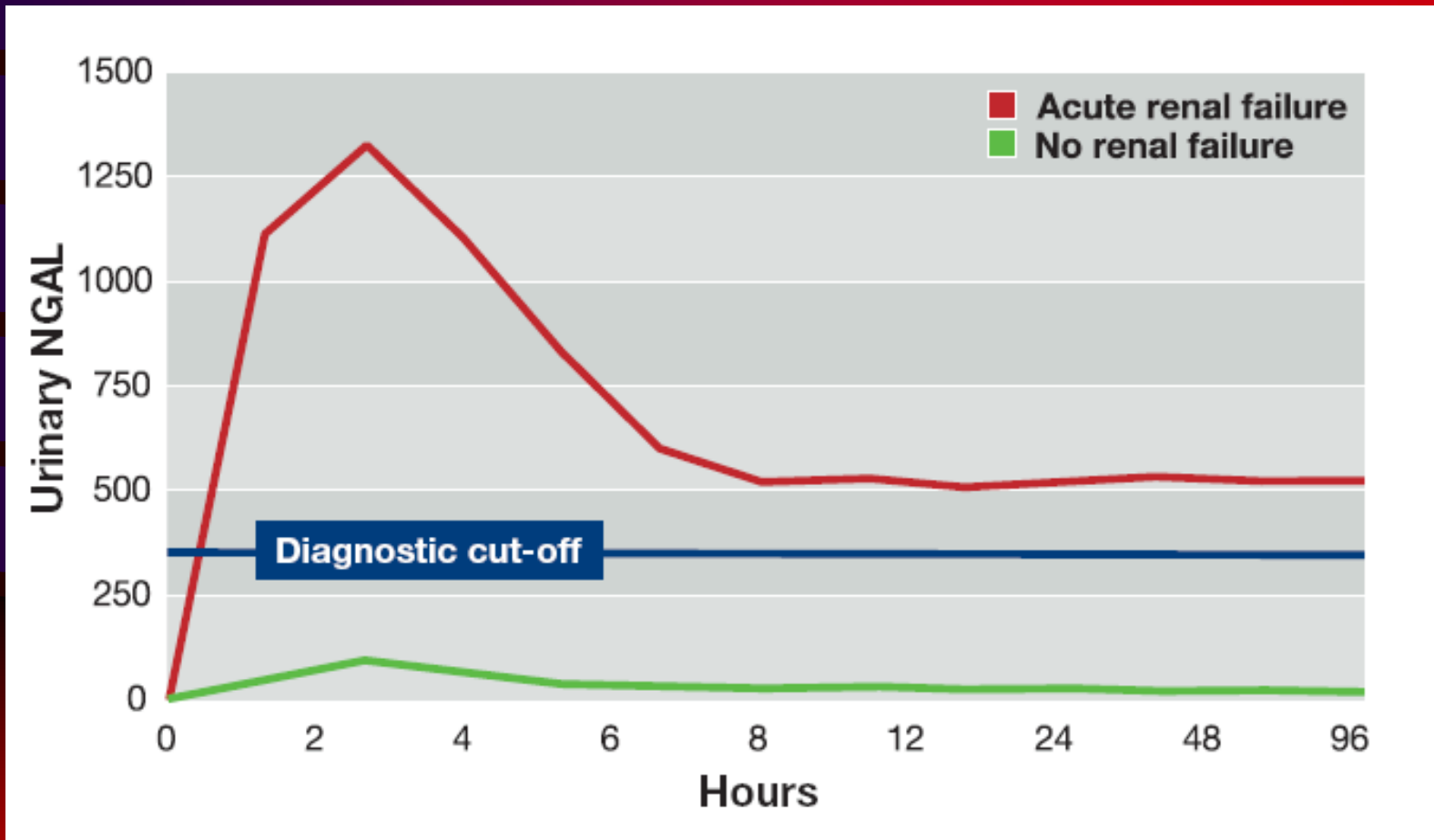
Для открытых ИФА-анализаторов

**Срок хранения реагентов – 24 месяца,
в т.ч. вскрытых флаконов**

**Диапазон определения:
50-500 нг/мл для мочи и
100-500 нг/мл для плазмы
(станд. разведение)**



NGAL Rapid ELISA Kit (BioPorto)



Cut-off: 350 ng/mL urine
400 ng/mL plasma

The NGAL Test[™] - — a new rapid NGAL assay for clinical chemistry platform

Иммунотурбидиметрический тест

для открытых
биохимических
анализаторов

Диапазон измерений 25 - 5000 нг/мл

Время определения – 10 мин



**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**



sale@diakonlab.ru

www.diakonlab.ru

142290, Пушкино, МО, пр. Науки 5.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679

117452, Москва,
Внутренний проезд, д. 8, строение 9,
Тел.: (499) 788-7810, 788-7811
Тел\факс: (499) 788-7812