

19. Donati G., La Manna G., Cianciolo G., Grandinetti V., Carretta E., Cappuccilli M. et al. Extracorporeal Detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: Depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif. Organs*. 2013.
 20. Oettl K., Stadlbauer V., Krisper P., Stauber R.E. Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure. *Ther. Apher. Dial.* 2009; 13 (5): 431—6.
 21. El Banayosy A., Kizner L., Schueler V., Bergmeier S., Coughlin D., Koerfer R. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO J.* 2004; 50 (4): 332—7.
 22. Kribben A., Gerken G., Haag S., Herget-Rosenthal S., Treichel U., Betz C. et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 782—9.
 23. Saliba F., Camus C., Durand F., Mathurin P., Letierce A., Delafosse B. et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159 (8): 522—31.
 24. Bañares R., Nevens F., Larsen F.S. Extracorporeal liver support with the molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with acute-on-chronic liver failure. The RELIEF trial. *J. Hepatol.* 2010; 52 (1): 459—60.
 25. Rifai K., Kribben A. Extracorporeal liver support by Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS study): A prospective randomized controlled multicenter study. *J. Hepatol.* 2010; 52 (1): 3.
 26. Gong D., Ji D., Zhu D., Xu B., Liu Z. Efficient removal of serum bilirubin by a novel artificial liver support system using albumin convection: a pilot study. *Blood Purif.* 2012; 34 (3—4): 201—8.
 27. Leckie P., Davenport A., Jalan R. Extracorporeal liver support. *Blood Purif.* 2012; 34 (2): 158—63.
 28. Nikulin A.V. *Replacement therapy of acute liver failure by albumin dialysis: Diss. Moscow; 2010. (in Russian)*
- * * *
1. Бабаев М.А., Еременко А.А., Минболатова Н.М., Дземешкевич С.Л. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013; 2: 119—23.
 28. Никулин А.В. *Заместительное лечение острой печеночной недостаточности методом альбуминового диализа: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.*

Received. Поступила 20.05.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.61-089.843-07:616.633

Еременко А.А., Минболатова Н.М., Каабак М.М., Бабенко Н.Н.

НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН (U-NGAL) В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

*Отделение реанимации и интенсивной терапии — 2 ФГБУ Российского научного центра
хирургии им. акад. Б.В. Петровского, 119992, Москва, Россия*

Ранняя дисфункция трансплантационной почки — серьезное осложнение, которое может привести к преждевременной потере трансплантата. Длительная ишемия донорской почки приводит к нарушению функции трансплантата, которая является одной из форм посттрансплантационного острого почечного повреждения, что обуславливает актуальность поиска ранних маркеров для его диагностики.

Цель исследования. Оценка диагностической значимости определения содержания в моче нейтрофильного ассоциированного с желатиназой липокалина (u-NGAL) у больных в раннем периоде после аллотрансплантации почки.

Методы. Открытое рандомизированное ретроспективное сравнительное исследование у 80 пациентов, которым выполняли аллотрансплантацию почки от живого родственного донора (1-я группа, 50 пациентов) и от донора с установленной смертью мозга (2-я группа, 30 больных) в условиях общей анестезии. У 20 пациентов 2-й группы наблюдалось быстрое восстановление функции трансплантата (группа 2а), а у 10 больных (группа 2б) проводили сеансы заместительной почечной терапии в связи с признаками постшемического острого почечного повреждения. В течение первых 5 посттрансплантационных суток исследовали биохимические анализы крови и мочи, а также маркер u-NGAL.

Результаты. Поскольку трансплантация почки выполнялась пациентам с терминальной стадией ХПН, высокие значения шлаков крови в 1-е посттрансплантационные сутки отражали тяжесть исходного состояния больных. У пациентов, которым выполняли родственную трансплантацию почки, отмечалась более благоприятная картина лабораторных показателей. Показатель u-NGAL в этой группе был нормальным с 1-х суток посттрансплантационного периода, что свидетельствовало об отсутствии значимых ишемических повреждений трансплантата. У 30 пациентов с пересадкой трупной почки средний показатель u-NGAL уже с 1-х суток посттрансплантационного периода превышал нормальные значения (160 нг/мл) в 14 раз, в то время как у 50 больных из группы с родственной пересадкой — только в 2 раза. В 1-е сутки в группе 2а среднее значение u-NGAL снизилось до нормального, в то время как в группе 2б, где заместительная почечная терапия проводилась начиная с 1-х суток, оставалось крайне высоким (более 2000 нг/мл) в течение всех 5 сут. Проведение сеансов гемодиализа в 1-ю неделю требовалось 10 пациентам группы 2б, во 2-ю неделю — 9 пациентам, на 3-ю и 4-ю неделю — 5, на 5-ю — 3 больным.

Выводы. В связи с длительной ишемией органа при трансплантации почки от донора с установленной смертью мозга уровень u-NGAL у этих пациентов значимо выше, чем при трансплантации почки от живого родственного донора. У пациентов после трансплантации динамика u-NGAL позволяет определить пациентов с отсроченным восстановлением функции трансплантата и необходимостью проведения заместительной почечной терапии уже на ранних сроках послеоперационного периода.

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (U-NGAL) IN THE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS AFTER KIDNEY ALLOTRANSPLANTATION

Eremenko A. A., Minbolatova N. M., Kaabak M. M., Babenko N. N.

Intensive Care Unit – II, Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, 119992, Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Early dysfunction of transplanted kidney is a serious complication that can lead to the premature loss of transplant. Ischemic and reperfusion injury of donor kidney leads to the disturbance of the function of the graft, which is a form of post-transplantation acute kidney injury that causes the relevance of search of early markers for diagnosis. **OBJECTIVE:** Evaluation of the diagnostic value of determination in the urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (u-NGAL) in patients in the early period after kidney transplantation.

METHODS: An open, randomized, retrospective comparative study of 80 patients, who underwent kidney transplantation from a living human-related donor (group 1, 50 patients) and from donor with brain death documentation (group 2, 30 patients) was carried out. In 20 patients of the second group (group 2a) rapid recovery of graft function was observed, and in 10 patients (group 2b) — delayed graft recovery as a result of postischemic acute kidney injury. During the first five post-transplantation days investigated biochemical analysis of blood and urine, as well as the marker u-NGAL.

RESULTS: Because of kidney transplantation was performed to the patients with end-stage chronic renal failure, high values of urea and creatinine in the blood samples during the first postoperative days were noted, that reflected the severity of the preoperative state of the patients. In the patients, who underwent human-related kidney transplantation, a more favorable picture of the investigated laboratory parameters was seen. Values of u-NGAL in this group in the early post-transplant period were normal, which attested to the absence of significant ischemic injury of transplanted kidney. In 30 patients with cadaver kidney transplantation average u-NGAL value during the first post-transplant day was 14-times fold exceeded normal range (160 ng/ml), while in 50 patients of the group with human-related transplantation — only 2 times. In the first day in group 2a average u-NGAL value decreased to normal, while in group 2b, where renal replacement therapy was carried out from the first day, remained extremely high (more than 2000 ng/ml, $p < 0.001$ to compare with other two groups) during all 5 days of investigation. Conducting of hemodialysis sessions during the first week was required in 10 patients of group 2b, on the 2nd week — 9 patients, on the 3 and 4 week in 5 patients, and on the fifth week — in 3 patients.

CONCLUSIONS: Due to prolonged period of ischemia in kidney transplantation from a donor with established brain death the level of u-NGAL in these patients was significantly higher than in the kidneys transplantation from living human-related donor. In patients after transplantation dynamics of u-NGAL allows to identify patients with delayed graft function recovery and the need for renal replacement therapy already in the early postoperative period.

Key words: transplanted kidney, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, u-NGAL, postischemic acute kidney injury

Актуальность. Ранняя дисфункция трансплантированной почки — серьезное осложнение, которое может привести к преждевременной потере трансплантата [4, 5]. Длительная ишемия донорской почки вызывает нарушение функции трансплантата, которое является одной из форм посттрансплантационного острого почечного повреждению (ОПП), что обуславливает актуальность поиска ранних маркеров для его диагностики. Обычно постишемическая дисфункция трансплантата диагностируется путем измерения сывороточного креатинина, однако этот показатель имеет ограниченную диагностическую и прогностическую ценность при ОПП [7]. В связи с этим в последние годы предложены новые маркеры для диагностики развития ОПП в раннем посттрансплантационном периоде, такие как цистатин С, ИЛ-18 (интерлейкин-18), KIM-1 (молекула почечного повреждения) и NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин) [5, 6].

Цель настоящего исследования — оценка диагностической значимости определения содержания в моче нейтрофильного ассоциированного с желатиназой липокалина (u-NGAL) в раннем послеоперационном периоде у больных, которым выполняли аллотрансплантацию почки от живого родственного донора и донора с установленной смертью мозга.

Информация для контакта:

Минболатова Наталья Михайловна;

Correspondence to:

Minbolatova Natal'ya Mickaylovna; e-mail: nminbolatova@yandex.ru

Материал и методы. В исследование вошло 80 пациентов, из них 50 взрослых от 18 до 65 лет (в среднем $36,6 \pm 2,05$ года) и 30 детей от 3,1 года до 16 лет (в среднем $8,5 \pm 0,68$ года).

В зависимости от особенностей трансплантации пациенты были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 50 больных, которым были выполнены трансплантации почки от живого родственного донора. 2-ю — 30 пациентов, перенесших трансплантацию почки от трупа. В табл. 1 представлены основные причины, приведшие к терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Как видно из табл. 1, основной причиной, приведшей к ХПН, являлся у 41 пациента хронический гломерулонефрит. Трансплантацию почки выполняли по методике R. Kuss, а также с использованием нативных мочеточников в тех случаях, когда причиной нефропатии не было их заболевание [2] с применением вертикально краниально-каудальной инверсии трансплантата [3]. Всем пациентам проводили общую сбалансированную анестезию с использованием ингаляционного анестетика изофлурана. Во время индукции использовали мидазолам ($0,05-0,1$ мг/кг), кетамин ($1-2$ мг/кг) или пропофол ($1-2$ мг/кг), а также фентанил ($3-5$ мкг/кг); миорелаксацию осуществляли с помощью тракриума в дозе $0,5-0,6$ мг/кг или цисатракурия в дозе $0,15$ мг/кг. ИВЛ проводили в разных режимах с использованием ды-

Таблица 1

Распределение больных по заболеваниям, приведшим к терминальной стадии ХПН

Нозология	Количество больных
Поликистоз почек	23
Хронический гломерулонефрит	41
Нефротический синдром	13
Гипоплазия почек	3

Сравнительная оценка лабораторных показателей ($M \pm m$)

Показатель	Родственная трансплантация ($n = 50$)	Трансплантация от донора с установленной смертью мозга ($n = 30$)	p
Возраст, годы	21,4 ± 2,06	35,9 ± 3,6	0,001
Длительность ишемии, мин	90,5 ± 2,9	836,8 ± 47,4	0,001
Мочевина крови, мг%:			
1-е сутки	61,5 ± 5,2	91,4 ± 6,03	0,001
2-е сутки	57,4 ± 5,4	86,03 ± 6,3	0,001
3-и сутки	55,2 ± 6,01	8,6 ± 10,5	0,001
4-е сутки	48,9 ± 4,9	91,07 ± 11,6	0,001
5-е сутки	45,7 ± 4,9	110,9 ± 26,5	0,003
Азот мочевины, мг%:			
1-е сутки	27,6 ± 2,5	52,9 ± 6,3	0,001
2-е сутки	25,9 ± 2,6	41,8 ± 3,8	0,001
3-и сутки	25,6 ± 3	46,1 ± 5,7	0,001
4-е сутки	22,2 ± 2,5	44,1 ± 5,9	0,001
5-е сутки	21,5 ± 2,4	50 ± 12,5	0,006
Креатинин крови, мг%:			
1-е сутки	3,018 ± 0,32	8,5 ± 1,1	0,001
2-е сутки	4,98 ± 2,75	6 ± 0,52	0,77
3-и сутки	1,96 ± 0,26	5,8 ± 0,5	0,001
4-е сутки	1,64 ± 0,18	5,1 ± 0,67	0,001
5-е сутки	1,27 ± 0,14	6,8 ± 0,6	0,001
NGAL, нг/мл:			
1-е сутки	127,7 ± 29,6	1037 ± 263,3	0,001
2-е сутки	116,6 ± 27,4	1016 ± 267	0,001
3-и сутки	90,5 ± 17,2	787 ± 260,3	0,001
4-е сутки	62,5 ± 6,55	617 ± 258	0,001
5-е сутки	53,9 ± 6,52	966,8 ± 308,6	0,001

хательной смеси, содержащей изофлуран и кислородно-воздушную смесь с FiO_2 в пределах 40—50%. Поддержание анестезии: изофлуран (0,8—1,2 МАС) и болюсные введения 0,05—0,1 мг фентанила.

В отделении интенсивной терапии всем больным уже с 1-х суток назначали стартовую 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую циклоспорин А (сандиммун, неорал) 8—10 мг/кг/сут, препараты микофеноловой кислоты (селлсепт 2000 мг/сут, майфортик 1440 мг/сут) или азатиоприн 2 мг/кг/сут, кортикостероидные гормоны (преднизолон 0,5 мг/кг/сут). В послеоперационном периоде с целью коррекции дозировки циклоспорина А проводили мониторинг концентрации препарата в крови.

Биохимические анализы крови выполняли на аппарате Konelab Prime 60 (Thermo Fisher Scientific, США), маркер u-NGAL определяли в порции мочи на аппарате ARCHITECT i1000sg в течение первых 5 посттрансплантационных суток. У взрослых клубочковую фильтрацию вычисляли по расширенной формуле MDRD, а у детей — по формуле Шварца. Исследования выполняли на 1—5-е сутки после операции.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Biostat 2009. Использовали критерий Стьюдента, различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты представлены в табл. 2. Группы пациентов различали по возрасту. В 1-й группе средний возраст составил $21,4 \pm 2,06$ года, во второй — $35,9 \pm 3,6$ года ($p = 0,001$), так как взрослым чаще выполняли трансплантацию почки от трупа. Срок ишемии (консервации) при трупных трансплантациях составил в среднем $836,8 \pm 47,4$ мин, а при родственных — в среднем $90,5 \pm 2,9$ мин, т. е. был в 9 раз меньше ($p = 0,001$).

В 1-е сутки в обеих группах показатель мочевины крови значительно превышал норму, у больных 2-й группы он был в среднем в 1,5 раза выше ($p = 0,001$), чем в 1-й. У пациентов 1-й группы показатель мочевины крови постепенно снижался, а во 2-й все время оставался высоким, и к 5-м суткам превышал таковой в 1-й группе в 2,5 раза ($p = 0,06$).

Азот мочевины был выше в 2 раза ($p = 0,001$) уже с первых суток у больных с трансплантацией почки от трупа по сравнению с родственными трансплантациями. В дальнейшем отмечено его незначительное снижение в группе после аллотрансплантации трупной почки, и к 5-м суткам средний показатель азота мочевины во 2-й группе был в 2 раза выше, чем в 1-й ($p = 0,006$), в то время как в 1-й группе он постепенно снижался до нормы.

Уровень креатинина крови уже с 1-х суток был повышен в обеих группах, причем этот показатель во 2-й группе был в 3 раза выше, чем в 1-й группе ($p = 0,001$); на 2-е сутки во 2-й группе выше в 1,2 раза, на 3-и и 4-е послеоперационные сутки в 3 раза, а на 5-е сутки в 5 раз выше, чем в 1-й группе. У пациентов после родственной трансплантации нормализация среднего показателя креатинина крови произошла к 5-м суткам, в то время как после аллотрансплантации трупной почки он оставался высоким в течение всего исследования (различия между группами статистически достоверны на всех этапах исследования).

Наиболее яркие различия между сравниваемыми группами наблюдались по уровню u-NGAL. В 1-й группе на протяжении всего периода исследования он находился в пределах нормальных значений. Во 2-й группе этот показатель был достоверно выше, чем в 1-й, в 1-е сутки в 8 раз, на 2-е сутки в 8,3 раза, на 3-и сутки в 9 раз, на 4-е сутки в 10 раз и на 5-е сутки в 18 раз.

По значениям мочевины мочи, креатинина мочи, минутного диуреза, клиренса мочевины и скорости клубочковой фильтрации, а также по фильтрации, определенной по эндогенному креатинину и содержанию электролитов

(Na^+ , K^+) в крови и моче, устойчивых статистических достоверных различий не наблюдалось.

На следующем этапе исследования пациенты, которым выполняли трансплантацию трупной почки, в зависимости от функционального состояния трансплантата ретроспективно были разделены на 2 подгруппы. В первую (группа 2а) вошли 20 пациентов, которым заместительная почечная терапия в посттрансплантационном периоде не проводилась. Во вторую (группа 2б) вошли 10 пациентов, которым в связи с признаками постишемического повреждения трансплантата проводились сеансы гемодиализа. Лабораторные данные, полученные в этих группах, представлены в табл. 3, их динамика отражена на рис. 1—4.

На рис. 1 показано, что мочевина крови с 1-х суток достоверно не различались в обеих группах и составили соответственно в среднем $60,1 \pm 15,4$ и $103,9 \pm 12,6$ мг%, но затем на 3-и и 4-е сутки этот показатель был выше в 3 раза в группе 2б ($p = 0,001$). В группе 2а уровень мочевины крови к 3-м суткам снизился до субнормальных значений, затем отмечена тенденция к некоторому его увеличению.

На рис. 2 средний показатель азота мочевины в сыво-

Таблица 3

Сравнительная оценка лабораторных показателей у больных с пересадкой почки от донора с КСМ ($M \pm m$)

Показатель	Отсроченное восстановление функции трансплантата ($n = 10$)	Быстрое восстановление функции трансплантата ($n = 20$)	p
Срок ишемии, мин	819 ± 85,5	901,7 ± 85,7	0,314
Мочевина крови, мг%:			
1-е сутки	103,9 ± 12,6	60,12 ± 15,4	0,075
2-е сутки	108,7 ± 13,8	53,4 ± 13,5	0,016
3-и сутки	138,6 ± 19,8	50,4 ± 11,4	0,001
4-е сутки	149,7 ± 21,5	43,7 ± 11,01	0,001
5-е сутки	162,8 ± 21,4	80,7 ± 44,6	0,219
Азот мочевины, мг%:			
1-е сутки	48,9 ± 5,7	34,06 ± 10	0,325
2-е сутки	50,9 ± 6,4	24,2 ± 6,2	0,012
3-и сутки	64,9 ± 9,2	26 ± 6,2	0,001
4-е сутки	74,7 ± 10,4	20,4 ± 5,1	0,001
5-е сутки	70,9 ± 9,5	37,7 ± 20,9	0,286
Креатинин крови, мг%:			
1-е сутки	8,1 ± 0,6	3,2 ± 0,9	0,001
2-е сутки	7,16 ± 0,96	1,9 ± 0,64	0,001
3-и сутки	7,5 ± 1,27	1,5 ± 0,46	0,001
4-е сутки	7,9 ± 1,2	1,1 ± 0,3	0,001
5-е сутки	9 ± 1,2	0,83 ± 0,21	0,001
NGAL, нг/мл:			
1-е сутки	2275 ± 593,52	285,3 ± 107,7	0,001
2-е сутки	2428 ± 638,1	146,32 ± 65,6	0,001
3-и сутки	2024 ± 617,1	77,1 ± 34,6	0,001
4-е сутки	2093 ± 591,5	51,4 ± 19,9	0,001
5-е сутки	2356 ± 710,9	29,6 ± 9,9	0,001

ротке крови в 1-е сутки достоверно не различался в обеих группах, однако отмечено его повышение в группе 2б более чем в 2 раза на 3-и и 4-е сутки ($p = 0,001$). К 5-м суткам этот показатель в группе 2а составил в среднем 37,7 ± 20,9 мг%, а в группе 2б — 70,9 ± 9,5 мг% ($p = 0,286$).

На рис. 3 показана динамика креатинина крови. Уже с 1-х суток в группе 2б его уровень уже был выше в 2,5 раза, чем в группе 2а (в среднем 8,1 ± 0,6 и 3,2 ± 0,9 мг%). На 2-е сутки у больных группы 2б креатинин крови был выше в 3,7 раза ($p = 0,001$), на 3-и сутки в 5 раз ($p = 0,001$), на 4-е сутки в 7,1 раза ($p = 0,001$), на 5-е сутки в 10 раз ($p = 0,001$) выше, чем в группе 2а. В группе 2а нормализация среднего показателя уровня креатинина крови произошла на 3-и послеоперационные сутки.

Наиболее выраженные различия между группами сравнения обнаружены по уровню u-NGAL. В группе 2а в 1-е сутки этот маркер был незначительно выше нормы, но в дальнейшем, начиная со 2-х суток, отмечено его снижение до нормальных значений.

В группе 2б уже с 1-х суток его среднее значение было в 8 раз выше, чем в группе 2а (средние значения составили 285 ± 108 и 2275 ± 638 нг/мл соответственно). В дальнейшем отмечено его нарастание, и на 2-е сутки этот по-

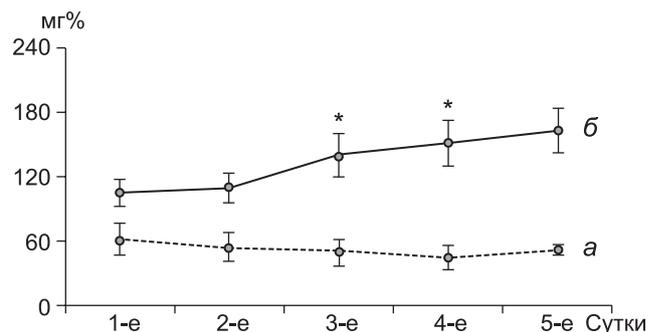


Рис. 1. Динамика мочевины крови у пациентов после аллотрансплантации почки от трупца.

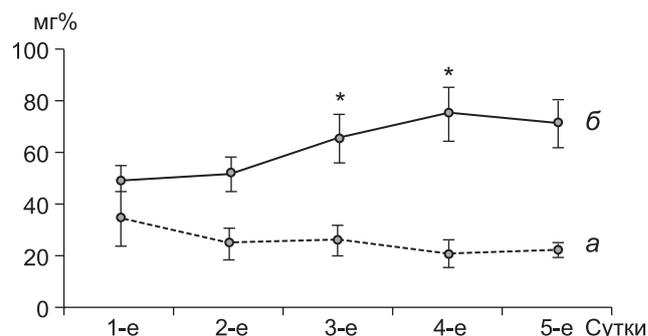
* — $p < 0,05$ между сравниваемыми группами — здесь и на рис. 2—5.

Рис. 2. Динамика азота мочевины крови после аллотрансплантации почки от трупца.

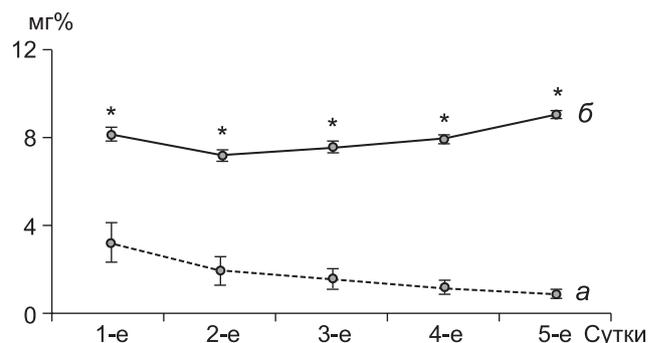


Рис. 3. Динамика креатинина крови после аллотрансплантации почки от трупца.

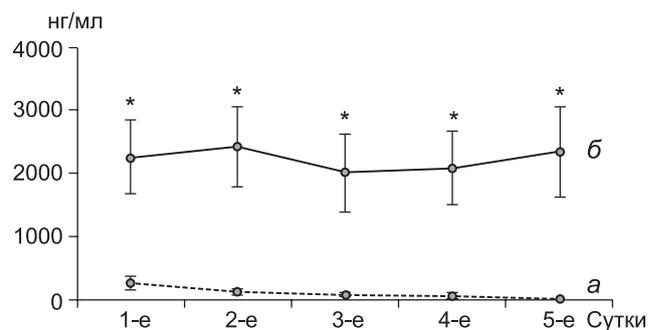


Рис. 4. Динамика u-NGAL после аллотрансплантации почки от трупца.

казатель был в 16 раз ($p = 0,001$), на 3-и сутки — в 26 раз ($p = 0,001$), на 4-е сутки — в 40 раз ($p = 0,001$), а на 5-е сутки — в 80 раз ($p = 0,001$) выше, чем в группе 2а.

Проведение сеансов гемодиализа в 1-ю неделю требовалось 10 пациентам группы 2б, во 2-ю неделю 9 пациентам, на 3-ю и 4-ю недели — 5 пациентам, на 5-ю — 3 больным.

Целью настоящей работы явилось сравнительное исследование динамики u-NGAL в раннем периоде после трансплантации почки от живого родственного донора и донора с установленной смертью мозга. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин обнаружен молекулярными биологами в 1993 г. Имеет молекулярную массу в 25 кД, состоит из одной полипептидной цепи, состоящей из 178 аминокислотных остатков [18]. В норме NGAL стимулирует регенерацию ренальных эпителиальных клеток. При ишемии органов NGAL синтезируется в большем количестве в восходящей части петли Генле и собирательных трубочках. В течение нескольких часов ишемии почки происходит его массивный выброс в дистальных частях нефрона [4,13]. При повреждении клеток канальцевого эпителия почек содержание NGAL увеличивается в плазме крови до 16 раз, а в моче — до 1000 раз, т. е. он является специфическим маркером острого повреждения почечных канальцев [5]. В ряде исследований NGAL применялся для диагностики развития ОПП после трансплантации почки, а также у кардиохирургических больных [8, 20, 23]. Кроме того, было показано, что NGAL может использоваться в качестве маркера ОПП у пациентов с рентгеноконтрастной нефропатией [25].

В нашем исследовании у пациентов, которым выполняли родственную трансплантацию почки, отмечалась более благоприятная картина исследуемых лабораторных показателей. Поскольку трансплантация почки выполнялась пациентам с терминальной стадией ХПН, высокий уровень шлаков крови в первые посттрансплантационные сутки отражал исходное состояние. Нормализация среднего показателя креатинина у них наблюдалась к 5-м суткам послеоперационного периода, мочевины крови и азот мочевины крови к этому сроку снизились до субнормальных величин. Положительную динамику шлаков крови можно объяснить восстановлением адекватной функции трансплантата в послеоперационном периоде. Что касается показателя u-NGAL, то в этой группе он был нормальным с 1-х суток посттрансплантационного периода, что свидетельствовало об отсутствии его значимых ишемических повреждений. Восстановление адекватной функции трансплантата после родственной пересадки почки у всех пациентов проходило без использования заместительной почечной терапии.

Средняя продолжительность ишемии трансплантата при пересадке почки от трупа составила $836,8 \pm 47,4$ мин, т. е. была в 9 раз более длительной, чем в 1-й группе. То, что столь длительный период ишемии сопровождался повреждением эпителия почечных канальцев, подтверждается крайне высокими значениями u-NGAL у пациентов данной группы, превышающими таковые у больных 1-й группы в десятки раз, и средний показатель u-NGAL не снижался к 5-м суткам посттрансплантационного периода. Это объясняет отсутствие положительной динамики мочевины, креатинина и азота мочевины крови, средние значения которых оставались высокими в течение всего периода наблюдения. Таким образом, наше исследование подтвердило преимущества родственной трансплантации почки, которые обусловлены отсутствием длительной ишемии трансплантата за счет сокращения сроков консервации, что сопровождается снижением частоты послеоперационных осложнений [1, 19, 21, 22, 24].

Диагностика острой дисфункции трансплантата обычно основывается на повышении сывороточного креатинина, который сам по себе является поздним сигналом острого повреждения почек. Наше исследование, как и другие, показало, что NGAL является более точным маркером острого повреждения почек по сравнению с динамикой сывороточного креатинина и другими биохимическими показателями нарушения почечной функции. [11, 14—17]. Многие авторы указывают на необходимость начала лечения (заместительной почечной терапии) до повышения сывороточного креатинина [12]. В одном из последних метаанализов 10 исследований было обнаружено, что определение NGAL в плазме крови или моче позволяет диагностировать субклинические формы ОПП, поскольку повышение NGAL не коррелирует с динамикой креатинина крови [9,10]. У таких пациентов возрастает риск нежелательных событий и неблагоприятных исходов, включая начало заместительной почечной терапии, более высокую летальность, увеличение времени пребывания в ОРИТ и госпитализацию. Hall и соавт. [12, 15] в проспективном когортном мультицентровом исследовании обнаружили, что при определении u-NGAL в первые несколько суток после трансплантации трупной почки позволяет дифференцировать больных с быстрым, медленным и отсроченным восстановлением функции трансплантата. Определение этого маркера позволяет разделить больных, нуждающихся в проведении гемодиализа в течение 1-й недели и в более поздние сроки (до 3 мес), в то время как динамика креатинина крови не может использоваться в качестве диагностического и прогностического критерия восстановления функции трансплантационной почки, так как зависит от многих факторов [13]. Эти исследования показали возможность использования NGAL на субклинических стадиях ОПП, когда общепринятые диагностические критерии еще отсутствуют. Наши наблюдения показали, что у больных с пересадкой трупной почки динамика u-NGAL уже с 1-х суток посттрансплантационного периода позволяет определить больных, которые нуждаются в проведении заместительной почечной терапии. У этих пациентов средний уровень маркера u-NGAL в 14 раз превышал нормальные значения, в то время как в группе сравнения только в 2 раза. Уже в 1-е сутки среднее значение u-NGAL в группе 2а снизилось до нормального, в то время как в группе 2б оставалось крайне высоким (более 2000 нг/мл) в течение всех 5 сут. Среднее значение креатинина крови у больных, которым гемодиализ не проводился, достигло нормальных значений к 3-м суткам, показатели азота мочевины и мочевины крови оставались повышенными в течение всего периода наблюдения, однако в значительно меньшей степени, чем в группе 2б. По времени ишемии (консервации) почки группы 2а и 2б значимо не отличались. Однако следует отметить, что истинную ишемию почки при трансплантации от донора с установленной смертью мозга оценить довольно сложно (если вообще возможно), поскольку зависит не только от срока консервации, но и состояния гемодинамики донора перед забором органа, использования вазопрессоров и их дозы, уровня гемоглобина, состояния кислородтранспортной функции крови и многих других факторов. Определенную роль в развитии ОПП при трансплантации почки могут играть реперфузионные повреждения органа, развивающиеся после пуска кровотока в трансплантационной почке. Учитывая тот факт, что u-NGAL позволяет выявить больных с отсроченным восстановлением функции трансплантата уже по первому анализу, этот маркер может быть рекомендован к использованию в раннем посттрансплантационном периоде, а, возможно, и у донора перед забором органа для определения риска трансплантации.

ВЫВОДЫ

1. Нейтрофильно-ассоциированный желатиназой липокалин (u-NGAL), определяемый в моче, является высоко информативным маркером ишемического повреждения почки при ее трансплантации.

2. В связи с длительной ишемией органа при трансплантации почки от донора с установленной смертью мозга уровень u-NGAL у этих пациентов значимо выше, чем при трансплантации почки от живого родственного донора.

3. Динамика u-NGAL у пациентов после трансплантации почки от донора с документированной смертью мозга позволяет определить пациентов с отсроченным восстановлением функции трансплантата и необходимостью проведения заместительной почечной терапии уже на ранних сроках послеоперационного периода.

REFERENCES. * ЛИТЕРАТУРА

1. Danovich G.M. *Rukovodstvo transplantacii pochki (Guide kidney transplantation)*: Per. s angl. pod red. Mojsyuk Y.G.. Tret'e izdanie. Tver': OOO "Izdatel'stvo "Triada"; 2004. (in Russian)
2. Kaabak M.M., Zokoev A.K., Morozova M.M., Il'inskiy I.I. Ispol'zovanie nativnykh mochetochnikov dlya vosstanovleniya mocheyvkh putey pri transplantacii pochki privodit k znachitel'nomu umensheniyu chastoty vstrechaemosti khronicheskoy transplantatsionnoy nefrologii. *Nefrologiya i dializ*. 2002; 4 (4): 250—5. (in Russian)
3. Zokoev A.K., Kaabak M.M. Izolirovannaya i sochetannaya transplantatsiya pochki i podzheludochnoy zhelezy. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*. 2010; 5 (29). (in Russian)
4. Cowland J. B., Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997; 45: 17—23.
5. Cruz D.N., de Cal M., Carzotto F. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 444—51.
6. de Geus H.R., Woo J.G., Wang Y et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on admission to the intensive care accurately discriminates between sustained and transient acute kidney injury in adult critically ill patients. *Nephrol. Extra*. 2011; 1: 9—23.
7. de Ceus H.R., Bakker J., Lesaffre E.M., le Noble J.L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 182: 907—14.
8. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S. 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: R127.
9. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 52: 395—9.
10. Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin. Med. Diag*. 2008; 2 (4): 387—98.
11. Doi K., Negishi K., Ishizu T. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2011; 39: 2464—9.
12. Hall I.E., Yarlagadda S.G., Coca S.G., Wang Z., Doshi M., Devarajan P. et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010; 21: 189—97.

13. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute injury in adult cardiac surgery — a prospective cohort study. *Crit. Care Med*. 2009; 37: 553—60.
14. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A. et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin — positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 57: 1752—61.
15. Hall I.E., Doshi M.D., Reese P.P., Marcus R.J., Thiessen-Philbrook H., Parikh C.R. Association between peritransplant kidney injury biomarkers and 1-year allograft outcomes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2012; 7 (8): 1224—33.
16. Hollmen M.E. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2011; 79: 89—98.
17. Hollmen M.E., Kyllonen L.E., Inkinen K.A., Lalla M.L., Meremies J., Salmela K.T. Deceased donor neutrophil gelatinase-associated lipocalin and delayed graft function after kidney transplantation: a prospective study. *Crit. Care*. 2011; 15 (3): article R121.
18. Koyner Jay L. Assessment and Diagnosis of Renal Dysfunction in the ICU. *Chest*. 2012; 141 (6): 1584—94.
19. Kjeldsen L. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J. Biol. Chem*. 1993; 268: 10 425—32.
20. Koyner J.L., Garg A.X., Coca S.G. et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2012; 23: 905—14.
21. Kumpers P., Hafer C., Lukasz A. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin an inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit. Care*. 2010; 14: R9.
22. Mehta R.L., Chertow G.M. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003; 14 (8): 2178—87.
23. Mishra J., Dent C., Tarabishi R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005; 365: 1231—8.
24. Nickolas T.L., O'Rourke M.J., Yang J. et al. Sensivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann. Intern. Med*. 2008; 148: 810—9.
25. Ojo A.O., Wolfe R.A., Held P.J., Port F.K., Schmodder R.L. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997; 63 (7): 968—74.

* * *

1. Данович Г.М. *Руководство трансплантации почки*: Пер. с англ. Под ред. Я.Г. Мойсюк. Третье издание. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2004.
2. Каабак М.М., Зокоев А.К., Морозова М.М., Ильинский И.М. Использование нативных мочеточников для восстановления мочевых путей при трансплантации почки приводит к значительному уменьшению частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии. *Нефрология и диализ*. 2002; 4 (4): 250—5.
3. Зокоев А.К., Каабак М.М. Изолированная и сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы. *Международный эндокринологический журнал*. 2010; 5 (29).

Received. Поступила 25.05.14