



## OZNAM: NOVÁ METÓDA

### NGAL a včasná diagnostika akútneho poškodenia obličiek

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

dovoľujeme si vás informovať o možnosti **diagnostiky akútneho obličkového zlyhávania** na Oddelení klinickej biochémie OÚSA na základe stanovenia včasného indikátora, ktorým je **NGAL** (neutrofilný s gelatinázou asociovaný lipokalín).

<b>Skratka v LISe:</b>	216; NGAL_U
<b>Dostupnosť testu:</b>	RUTINA, STATIM
<b>Biolog. materiál:</b>	moč
<b>Odberová nádoba:</b>	skúmavka na moč
<b>Merací rozsah:</b>	10 – 1 500 ng/ml
<b>Ref. rozpätie:</b>	dospelí $\leq 150$ ng/ml* [1] ; $< 14,7$ ng/ mmol Krea [2] deti $\leq 100$ ng/ml**[3]

**Odbornosť indikujúceho:** **012** urológia, **025** anesteziológia a intenzívna medicína, **049** kardiológia, **063** nefrológia, **109** pediatrická urológia, **155** pediatrická kardiológia, **163** pediatrická nefrológia, **325** pediatrická anesteziológia a intenzívna medicína

\* pri uvedenej cut-off hodnote dospelých pre 95% interval spoľahlivosti je senzitivita a špecificita 0,90 a 0,92 pre 4h moč [4]

\*\*pri uvedenej cut-off hodnote detí pre 95% interval spoľahlivosti je senzitivita a špecificita 0,82 a 0,90 pre 2h moč [3]

#### Charakteristika NGAL:

NGAL je nový revolučný marker, ktorý je **včasným indikátorom akútneho renálneho poškodenia** („Acute Kidney Injury“ – AKI).

Patrí do skupiny lipokalínových proteínov s nízkou molekulovou hmotnosťou 25kD a objavený bol v špecifických granuliach neutrofilov, kde je kovalentne viazaný na gelatinázu. Jeho bakteriostatické účinky sa pozorovali v urogenitálnom trakte (viaže cheláty, ktoré sú hlavným zdrojom železa nevyhnutného pre metabolizmus baktérií). Popri tomto baktericídnom efekte je NGAL z fyziologického hľadiska zodpovedný za rast a diferenciáciu epitelových buniek obličkových tubulov. NGAL produkujú epitelálne bunky najmä distálnych tubulov a Henleovej kľučky nefrónov.

Je jedným z prvých proteínov, ktorého koncentrácie sa rýchlo zvyšujú po ischemických alebo



nefrotoxických podnetoch pôsobiacich na obličky. Je voľne filtrovateľný. K jeho spätnej resorbcií dochádza v proximálnych tubuloch (prostredníctvom tzv. endocytotických megalínových receptorov) alebo je nakoniec vylúčený močom. Veľké množstvo tohto proteínu sa vytvára a vylučuje do moču v priebehu veľmi krátkeho času od patologického podnetu pôsobiaceho na obličkový parenchým. K zvýšeniu jeho produkcie dochádza v priebehu 30–120 min, je to teda doslova „**real-time**“ **biomarker renálneho poškodenia**. Dôvodom tejto rýchlej produkcie je jeho protektívny a proliferatívny vplyv na obličkový epitel, ktorý súvisí práve s jeho regulačnou funkciou v homeostáze železa v počiatočnej fáze AKI, kedy NGAL väzbou na cheláty železa znižuje poškodenie buniek a bráni ich apoptóze. V neskorších štádiách sa spolu s rastovými faktormi podieľa na regenerácii obličkového tkaniva.

NGAL sa výrazne líši od ostatných, bežne používaných markerov obličkového zlyhávania, ktoré sú produkované omnoho neskôr po patologickom podnete a odrážajú tak až funkčné zlyhávania obličiek (napr. cystatín C alebo kreatinín, ktorý sa zvyšuje 24–72h po začiatku poškodenia, pričom môže byť už 50% obličkových funkcií nenávratne stratených). [5]

## Využitie stanovenia NGAL v klinickej praxi:

Hoci NGAL je fyziologicky exprimovaný vo veľmi nízkych koncentráciách rôznymi ľudskými tkanivami (popri obličkách sú to napr. pľúca, tkanivá gastrointestinálneho traktu a i.), k jeho vysokým koncentráciám v moči dochádza práve počas poškodenia obličkového epitelu ischemickoperfúznymi, nefrotoxickými alebo inými zmenami. Jeho využitie v klinickej praxi potvrdzuje celý rad štúdií.

Stanovenie NGAL má zásadný význam u pacientov s vysokým rizikom vzniku AKI a sú to hlavne:

- **pacienti po závažných chirurgických zákrokoch**, napr. po kardiochirurgických výkonoch, po operáciách na veľkých cievach alebo po transplantácii obličiek
- **pacienti s chorobami srdca či inými závažnými stavmi**, napr. sepsa, systémový lupus erytematoses a i.
- **pacienti vystavení nefrotoxickému pôsobeniu niektorých látok**, napr. kontrastných látok, aminoglykozidov alebo cytostatík, najmä cisplatiny u onkologických pacientov
- **pacienti prichádzajúci v kritickom stave na pohotovosť**, u ktorých je potrebné zistiť aktuálny stav obličiek. [5]

## Princíp merania:

Meranie NGAL sa vykonáva súpravou **Urine NGAL** na **imunochemickom analyzátore Architect i2000** (ARCHITECT® analyzer, Abbott Diagnostics). Ide o dvojkrokovú imunoanalýzu s využitím chemiluminiscenčnej technológie (CMIA). Analýza trvá 36 min. [6]



## **Vzorka a stabilita vzorky:**

Pre diagnostiku AKI – **vzorka moču odobratá v priebehu 2 až 6 hodín po ataku** (ak je čas inzultu obličky známy).

**Už v priebehu 2 h sa hladina NGAL v moči zvýši 15-násobne, v priebehu 4 až 6 h sa zvýši 25-násobne.**  
Stabilita - pri izb. teplote (22-30°C) ≤ 24 h, pri 2 – 8°C ≤ 7 dní. Pri dlhšom skladovaní ako 7 dní je nutné vzorky zamraziť pri -70°C a nižšie (možno rozmraziť max. 3-krát).

## **Niektoré dôležité aspekty stanovenia NGAL:**

- **Čo sa týka rozdielu stanovenia NGAL v moči a plazme**, ukazuje sa, že pre hodnotenie akútneho stavu obličiek je výhodnejšie merať koncentrácie **NGAL v moči**, nakoľko hodnoty NGAL v plazme môžu byť ovplyvnené napr. niektorými malígnymi a zápalovými stavmi, infekciami, chronickou hypertenziou a i.
- **Z hľadiska cut-off hodnoty** odporúča nedávno publikovaná meta-analýza hodnotu koncentrácie **NGAL v moči u dospelých 150 ng/ml**.
- K zvýšeným hodnotám NGAL v moči môže dochádzať aj pri infekciách urogenitálneho traktu, ale tieto hodnoty sú signifikantne nižšie ako u AKI.
- **Ohľadom časovej schémy odberu vzoriek** pre stanovenie NGAL u pacientov s rizikom AKI záleží na etiológii ochorenia, pričom rozhodujúci je začiatok pôsobenia patologického podnetu. Na základe súčasných poznatkov by sa mal NGAL v moči stanoviť **v priebehu 2–6h od počiatku inzultu**. [5]

## **Literatúra:**

1. 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 and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54, p. 1012-1024
2. 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, p. 810-819
3. DEVARAJAN, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008, 241, p. 89-94
4. 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, p. 665-673
5. TEPLAN, V. a kol. Akutní poškození a selhání ledvin v klinické praxi. Praha: Grada, 2010
6. ARCHITECT system, Urine NGAL: Insert. Abbott Laboratories, revised October 2015

**Vypracoval:** Ing. Darina Veličová, primár Oddelenia klinickej biochémie, OÚSA.

**Kontakt:** 02/3224 9519, [darina.velicova@ousa.sk](mailto:darina.velicova@ousa.sk)

**Miesto a dátum:** v Bratislave, dňa 1. 3. 2018