

ЛИПОКАЛИН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

М.В. Мензоров, А.М. Шутлов

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», 432063 Ульяновск

Целью исследования явилась оценка возможностей липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), в прогнозировании острого повреждения почек (ОПП) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследование были включены только те пациенты, у которых по тем или иным причинам не выполнялась коронарография, что позволяло исключить развитие контрастиндуцированного ОПП. Обследовано 122 больных с ОКС: 69 (57%) мужчин и 53 (43%) женщины (средний возраст составил 64 ± 11 лет). У 18 (15%) пациентов диагностирован острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, у 31 (25%) — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, у 73 (60%) — нестабильная стенокардия. ОПП диагностировали и классифицировали в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). Исходным считали уровень креатинина в сыворотке крови в момент госпитализации. У всех больных при поступлении в стационар определяли концентрацию NGAL в моче иммуноферментным методом. ОПП диагностировано у 27 (22%) больных: у 26% — I стадия, у 1% — II стадия. Уровень NGAL в моче более 82 нг/мл с высокой (99%) специфичностью позволял прогнозировать развитие ОПП у пациентов с ОКС, однако при этом чувствительность метода составила только 20%. Таким образом, NGAL является умеренным предиктором развития ОПП у больных с ОКС; целесообразно ориентироваться на высокую концентрацию NGAL в моче, обладающую высокой специфичностью.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; острое повреждение почек; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; липокалин.

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCAIN AS A PREDICTOR OF ACUTE RENAL LESION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

M.V. Menzorov, A.M. Shutov

Ulyanovsk State University, Russia

Aim. To estimate the possibility of using neutrophil gelatinase-associated lipocain (NGAL) as a predictor of acute renal lesion (ARL) in patients with acute coronary syndrome (ACS). Only those patients were included in whom coronarography was found to be impracticable which allowed to exclude the development of contrast-induced ARL. A total of 122 patients with ACS (69 men and 53 women, mean age 64 ± 11 yr) were available for examination. 18 (15%) patients had acute myocardial infarction without ST elevation, 31 (25%) presented with unstable angina. ARL was diagnosed and classified following KDIGO recommendations (2012). Serum creatinine level was determined at admission. Urine NGAL level was measured by an immunoenzyme assay. ARL was diagnosed in 27 (22%) patients (stage 1 in 26%, stage 2 in 1%). NGAL level above 82 ng/ml was a highly specific (99%) predictor of ARL in patients with ACS, but its sensitivity did not exceed 20%. It is concluded that urinary NGAL is a moderate predictor of ARL in patients with ACS whose specificity increases with increasing urinary level.

Key words: acute coronary syndrome; acute renal lesions; neutrophil gelatinase-associated lipocain.

Острое повреждение почек (ОПП) наблюдается у 5—7% госпитализированных больных [1]. Частота ОПП у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в значительной степени зависит от критериев диагностики, контингента пациентов и достигает 55% [2—4]. Развитие ОПП у больных с ОКС связывают с изменением системной и почечной гемодинамики, воздействием рентгеноконтрастных препаратов, воспалением и другими факторами [5]. ОПП увеличивает продолжительность госпитализации, риск развития осложнений [2, 6], повышает внутригоспитальную летальность, а также смертность в течение 1, 3, 5 и 10 лет после ОКС [4, 6, 7].

Современные рекомендации по диагностике ОПП основаны на оценке динамики уровня креатинина в сыворотке крови и диуреза [8]. Недостатком такого подхода является невозможность раннего выявления ОПП, поскольку необходимо время для анализа параметров в динамике. Неудовлетворенность диагностикой ОПП стала основанием для поиска маркеров, которые бы позволили раньше и точнее выявлять острое нарушение функции почек по аналогии с использованием биохимических маркеров некроза миокарда при ОКС.

Мнения о значении биомаркеров в прогнозировании развития ОПП противоречивы [9, 10], что, возможно, связано с использованием неодинаковых критериев диагностики ОПП [9], неоднородностью групп пациентов, разными временем забора материала и типом рентгеноконтрастного вещества при исследованиях [11—13]. Следует обратить внимание на большую вариабельность частоты контрастиндуцированного ОПП (от 1 до 40%) у больных с ОКС при выполнении коронарографии [14]. В этой связи трудно оценить вклад других факторов в развитие ОПП у пациентов с ОКС.

Ранняя диагностика является приоритетной задачей при ОПП, поскольку открывает возможности для своевременного лечения [8]. Известно, что уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), повышается раньше, чем показатели других биомаркеров при развитии ОПП [11]. В этой связи целью нашего исследования явилась оценка возможностей NGAL в прогнозировании острого повреждения почек у больных с ОКС. В исследование были включены только те пациенты, у которых по тем или иным причинам не выполняли коронарографию, что позволяет исключить развитие контрастиндуцированного ОПП.

Характеристика больных с ОКС

Показатель	Значение
Больные, <i>n</i> (%):	122
мужчины	69 (57)
женщины	53 (43)
Возраст, годы (<i>M</i> ± <i>σ</i>)	64 ± 11
Диагноз, <i>n</i> (%):	
острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента <i>ST</i>	18 (15)
острый инфаркт миокарда без подъема сегмента <i>ST</i>	31 (25)
нестабильная стенокардия	73 (60)
Длительность анамнеза ИБС, годы	7,9 ± 3,77
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	43 (35)
Артериальная гипертензия в анамнезе, <i>n</i> (%)	109 (89)
Длительность артериальной гипертензии, годы	15 (ИКР 5—15)
Тяжесть ОСН по Killip, <i>n</i> (%):	
I стадия	46 (38)
II стадия	68 (56)
III стадия	8 (6)
IV стадия	—
Индекс Грассе, <i>n</i> (%):	
риск смерти в период госпитализации	2 (ИКР 1—5)
риск смерти в течение 6 мес	5 (ИКР 3—13)
Креатинин сыворотки при поступлении, мкмоль/л	92,1(ИКР 79,0—106,3)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	58,4 ± 20,22
NGAL, нг/мл	4,3 (ИКР 2,0—18,2)

Материал и методы

Обследовано 122 больных с ОКС: 69 (57%) мужчин и 53 (43%) женщины (средний возраст 64 ± 11 лет). У 18 (15%) пациентов диагностирован острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ, у 31 (25%) — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*, у 73 (60%) — нестабильная стенокардия (см. таблицу). Проведение коронарографии в период госпитализации являлось критерием исключения из исследования. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом ГУЗ Центральная городская клиническая больница Ульяновска. В исследование включали больных, подписавших информированное согласие.

Диагностику ОКС и дифференциальную диагностику острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии осуществляли в соответствии с рекомендациями ВНОК. Тяжесть острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали по классификации Killip [7]. ОПП диагностировали и классифицировали в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) [8]. Мы не располагали информацией об уровне креатинина в сыворотке крови до заболевания, поэтому исходным считали показатель в момент госпитализации с последующей оценкой его в

динамике через 48 ч. В случае повышения уровня креатинина в сыворотке крови до 26,5 мкмоль/л и более или в 1,5—1,9 раза по сравнению с исходным уровнем диагностировали I стадию ОПП, при повышении в 2—2,9 раза — II стадию, в 3 раза и более или до 353,6 мкмоль/л и более — III стадию. Диагностика ОПП по диурезу не осуществлялась, поскольку у больных не было показаний для катетеризации мочевого пузыря и почасовой учет диуреза был невозможен.

У всех больных при поступлении в стационар определяли концентрацию NGAL в моче иммуноферментным методом (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA BioVendor Laboratory Medicine, Inc.).

Статистическую обработку данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий несвязанных переменных определяли по критерию *t* Стьюдента при нормальном распределении параметров; если распределение отличалось от нормального, использовали критерий *U* Манна—Уитни. Для сравнения зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Проводили однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения — Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 Пирсона. Для прогнозирования вероятности развития события использовали ROC-анализ. В случае приближенного нормального распределения данные представлены в виде *M* ± *SD*, где *M* — среднее арифметическое, *SD* — стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде *Me* (ИКР), где *Me* — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25-й перцентиль — 75-й перцентиль. Различия считали достоверным при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

Время от момента появления клинической картины заболевания до момента госпитализации составило 4,5 (ИКР 2,3—9,3) ч. Только у 8 (7%) пациентов тяжесть ОСН соответствовала III стадии по Killip, больных с IV стадией ОСН не было. Достоверных различий тяжести ОСН у пациентов с острым инфарктом миокардом и нестабильной стенокардией не наблюдалось ($\chi^2 = 1,77$, *p* = 0,18).

Концентрация креатинина в сыворотке крови при поступлении составила 92,1 (ИКР: 79—106,3) мкмоль/л, на 3-и сутки — 97 (ИКР: 87—116) мкмоль/л (*p* = 0,00001). ОПП по динамике уровня креатинина (за 48 ч) было выявлено у 27 (22%) больных. При этом у 26 (21%) пациентов диагностирована I стадия, у 1 (1%) — II стадия ОПП. Среди больных с острым инфарктом миокарда ОПП выявлено у 13 (27%), а среди пациентов с нестабильной стенокардией — у 14 (19%); различия частоты ОПП были недостоверны ($\chi^2 = 0,90$, *p* = 0,34). Группы пациентов с ОПП и без ОПП не различались по возрасту (67,6 ± 11,84 и 63,3 ± 10 года соответственно; *p* = 0,09).

Концентрация NGAL в моче составила 4,3 (ИКР 2—18,2) нг/мл. Достоверных различий уровня NGAL в моче у больных с ОПП и без ОПП не наблюдалось — 14,4 (ИКР 2,3—43) нг/мл и 4,4 (ИКР 2—14) нг/мл (*p* = 0,095). Концентрация NGAL в моче у больных острым инфарктом миокарда составила 4,3 (ИКР 1,9—25,8) нг/мл, у пациентов с нестабильной стенокардией — 5,2

(ИКР 2,0—14,3) нг/мл ($p = 0,75$). Все больные, у которых уровень NGAL в моче при поступлении в стационар превышал 134 нг/мл, а их было 4 (3%), на 3-и сутки имели ОПП по динамике уровня креатинина. Уровень NGAL в моче более 82 нг/мл прогнозировал развитие ОПП у больных с ОКС (чувствительность 20% и специфичность 99%; AUC = 0,61). Умерли в период госпитализации 2 (2%) больных.

В 2012 г. опубликованы Рекомендации KDIGO по диагностике и лечению ОПП (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury) [8]. Базой для создания рекомендаций KDIGO были хорошо зарекомендовавшие себя критерии RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) и AKIN (Acute Kidney Injury Network). Все перечисленные рекомендации и критерии предполагают оценку функции почек по уровню креатинина в сыворотке крови и (или) по диурезу, однако указанные параметры имеют определенные ограничения в применении у больных с ОКС.

Так, в подавляющем большинстве исследований по изучению ОПП у пациентов с ОКС диагностика по диурезу не осуществлялась. Это связано с необходимостью катетеризации мочевого пузыря для учета почасового диуреза. Между тем эта процедура является инвазивной и в связи с высокой частотой мочевого инфекции [15] имеет строгие показания, которые у большинства больных с ОКС отсутствуют. Кроме того, у многих пациентов с ОКС применяют диуретики, частота назначения которых, по данным фармакоэкономических исследований, достигает 70% [16]. Мочегонные препараты, увеличивая объем мочи, не улучшают прогноз ОПП [17], но могут исказить результат диагностики по диурезу. По мнению ряда авторов, точность измерения количества выделяемой мочи может страдать при нарушении проходимости мочевых катетеров, а также из-за наличия остаточной мочи в мочевом пузыре [18]. Минимальное время, которое требуется для диагностики ОПП при учете почасового диуреза, составляет 6 ч [8].

Диагностика ОПП по уровню креатинина в сыворотке крови основывается на сравнении его уровня с исходным, т.е. с уровнем, регистрируемым на протяжении последних 7 дней до события [8]. У обследованных нами больных уровень креатинина в сыворотке до госпитализации был неизвестен. Ситуация типична для большинства пациентов, у которых возникает необходимость в диагностике ОПП [3]. В этих условиях за исходный уровень может приниматься расчетный показатель, который определяется исходя из скорости клубочковой фильтрации, равной 75 мл/мин/1,73м² [8], однако в этом случае не представляется возможным исключить у больного наличие хронической болезни почек (ХБП), поэтому в настоящей работе этот критерий нами не использовался. Между тем наличие ХБП у больных с ОКС не редкость, так, по данным Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry (49 491 пациент с ОКС) она диагностирована в 40% случаев [7].

Надежным методом диагностики ОПП является оценка динамики уровня креатинина в сыворотке крови. Недостатком такого подхода является невозможность раннего выявления ОПП, поскольку необходимо не менее 1—2 сут для того, чтобы проследить изменение уровня креатинина [8]. Известно также, что повы-

шение уровня креатинина в сыворотке зависит не только от функции почек, но и от ряда других факторов [19, 20]. Таким образом, основные проблемы диагностики ОПП у больных с ОКС связаны с невозможностью установления диагноза в ранние сроки и трудностями в разграничении ОПП и ХБП.

В последние годы идет активный поиск биологических маркеров ОПП, которые бы позволили раньше и надежнее, чем традиционные показатели оценки функции почек, предсказывать развитие ОПП и выявлять его. Среди них липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), цистатин С, интерлейкин-18 (IL-18), молекула повреждения почек 1 и др. [21, 22].

Кроме того, предпринимаются попытки использовать биомаркеры не только с целью прогнозирования развития ОПП, но и для разграничения ОПП и ХБП, а также для уточнения вероятности неблагоприятного исхода [21]. Результаты исследований биомаркеров ОПП у больных с ОКС продемонстрировали их возможности в решении указанных задач; при этом подавляющее большинство работ выполнено с участием пациентов, у которых проводили коронарографию. Особенность нашей работы состоит в том, что мы обследовали больных, у которых в силу разных причин не выполнялась коронарография, что позволяет исключить рентгеноконтрастную нефропатию.

Важным преимуществом NGAL перед другими биомаркерами является повышение его уровня в моче и крови уже через 2 ч после события с последующим достижением пика через 4 ч и сохранением этого уровня в течение 48 ч [23]. Содержание IL-18 в моче увеличивается только через 4—6 ч после события и достигает пика после 12 ч [24]. Уровень цистатина С в свою очередь начинает повышаться через 2 ч, но пика достигает только через 24 ч [23]. Все сказанное выше позволило ряду авторов предположить, что NGAL может представлять собой чувствительный ранний маркер ОПП [23].

Согласно результатам нашего исследования, уровень NGAL в моче продемонстрировал низкую чувствительность и высокую специфичность в раннем прогнозировании ОПП. Возможно, это связано с повышенным уровнем NGAL в моче не только у больных с ОПП. Имеются данные о том, что пожилой возраст, наличие ХБП, хронической сердечной недостаточности, хронической инфекции мочеполового тракта сопровождаются повышением уровня NGAL, что затрудняет интерпретацию результатов исследований [25, 26]. Кроме того, данные разных авторов о пороговом значении концентрации NGAL в моче сильно различаются. По нашим данным, уровень NGAL в моче 82 нг/мл и более обладает 99% специфичностью, т.е. надежно прогнозирует развитие ОПП у больных с ОКС в первые 48 ч, однако при этом чувствительность прогнозирования низкая — всего 20%. Тем не менее на сегодняшний день нам кажется целесообразным ориентироваться на этот высокий уровень, поступившись чувствительностью ради высокой специфичности.

Согласно результатам опубликованных исследований, возможности NGAL в прогнозировании ОПП у больных с ОКС оцениваются неоднозначно. Так, по данным I. Torregrosa и соавт. [10], этот показатель лучше предсказывал развитие ОПП, чем уровень ци-

статина С в сыворотке и IL-18 в моче; в то же время в других работах прогностическая ценность NGAL не подтвердилась [12]. В небольшом количестве исследований NGAL предсказывал наступление смерти от всех причин и кардиоваскулярные события в кратком и долгосрочный период [12, 27, 28]. Уровень NGAL оказался тесно связан с выраженностью системного воспаления и при этом отражал тяжесть клинической картины у больных с ОКС [27]. Согласно результатам нашего исследования, уровень NGAL в моче у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией достоверно не различался. Возможные причины этого — отсутствие различий тяжести ОШН и частоты ОПП у больных указанных групп, хотя, по данным литературы, ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ чаще приводит к развитию ОПП, чем ОКС без подъема сегмента ST [6]. В то же время у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST частота ХБП больше на 25%, чем у больных с ОКС с подъемом сегмента ST [7]. При этом ХБП в свою очередь является предрасполагающим фактором развития ОПП [19].

В настоящее время проводятся исследования, цель которых — установить пороговые значения уровня NGAL для ОПП и ХБП [26]. Кроме того, решение проблемы по-

вышения диагностической ценности биомаркеров, по мнению ряда авторов, зависит от частоты их повторного определения, а также от использования разных биомаркеров в виде соответствующих диагностических наборов [23, 29]. При этом из большого количества новых биомаркеров наиболее перспективным представляется сочетание NGAL с цистатином С и молекулой повреждения почек 1 [30].

Заключение

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, является умеренным предиктором развития острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом, у которых не проводилась коронарография. Уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в моче более 82 нг/мл с высокой (99%) специфичностью прогнозирует развитие острого поражения почек у пациентов с острым коронарным синдромом, однако при этом чувствительность метода составляет только 20%.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы (Соглашение № 14.В37.21.1119 от 14.09.12).

Сведения об авторах:

Ульяновский государственный университет

Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета

Мензоров Максим Витальевич — канд. мед. наук, доцент кафедры; e-mail:menzorov.m.v@yandex.ru

Шутов Александр Михайлович — д-р мед. наук, проф. зав. кафедрой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3 (3): 844—61.
2. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Lauri G., Marana I. et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. Crit. Care Med. 2010; 38: 438—44.
3. Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Михайлова Е.В., Климова Т.В., Астапенко Е.А. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Нефрология. 2012; 1: 40—4.
4. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y., Masoudi F.A., Krumholz H.M. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med. 2008; 168: 987—95.
5. Ronco C., Naario M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52: 1527—39.
6. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y., Alexander K.P., Roe M.T., Wiviott S.D. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry. Circulation. 2012; 125(3): 497—504.
7. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y., Alexander K.P., Roe M.T., Cannon C.P. et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. Circulation. 2010; 121: 357—65.
8. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Kidney Int. Suppl. 2012; 2: 5—138.
9. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E., Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. Nephrol. Dial. Transplant. 2013; 28(2): 254—73.
10. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A., Elmlili N., Puchades M.J., Solis M.A. et al. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure. Nefrologia. 2012; 32(1): 44—52.
11. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E., Malyszko J.S., Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. Am. J. Nephrol. 2006; 26: 287—92.
12. Chen T.H., Chang C.H., Lin C.Y., Jenq C.C., Chang M.Y., Tian Y.C. et al. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study. PLoS One. 2012; 7(2): e32328.
13. Bagshaw S.M., Zappitelli M., Chawla L.S. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress 'Amid the noise and the haste'. Nephrol. Dial. Transplant. 2013; 28(2): 235—8.
14. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3: 261—2.
15. Chenoweth C.E., Saint S. Urinary tract infections. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2011; 25: 103—15.
16. Долотовская П.В., Решетько О.В., Щетникина И.Н., Фурман Н.В. Фармакоэкономический анализ реальной стоимости стационарного лечения больного острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2012; 3 (65): 141—5.
17. Mahesh B., Yim B., Robson D., Pillai R., Ratnatunga C., Pigott D. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 33: 370—6.
18. Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г. Острое повреждение почек: исторические аспекты и критерии диагностики. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 12 (1): 94—9.
19. Eren Z., Ozveren O., Buvukoner E., Kaspar E., Degertekin M., Kantarci G. Single-centre study of acute cardiorenal syndrome: Incidence, risk factors and consequences. Cardiorenal Med. 2012; 2(3): 168—76.
20. Uchino S. Serum creatinine. Curr. Opin. Crit. Care. 2010; 16 (6): 562—7.
21. Koynert J.L., Vaidya V.S., Bennett M.R., Ma Q., Worcester E., Akhter S.A. et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 2154—65.
22. Self W.H., Barrett T.W. Novel biomarkers: help or hindrance to pa-

- tient care in the emergency department? *Ann. Emerg. Med.* 2010; 56: 60—1.
23. Liu X.L., Wang Z.J., Yang Q., Yu M., Shen H., Nie B. et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2012; 125(6): 1051—6.
 24. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H., Dursun B., Ma Q., Kelly C. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70: 199—203.
 25. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., Campo S., Arena A., Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2008; 31(4): 255—8.
 26. Schilcher G., Ribitsch W., Otto R., Portugaller R.H., Quehenberger F., Truschnig-Wilders M. et al. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study). *BMC Nephrol.* 2011; 17: 12—39.
 27. Kafkas N., Demponeras C., Zouboulglou F., Spanou L., Babalis D., Makris K. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. *Int. J. Inflamm.* 2012; 2012: 189797.
 28. Lindberg S., Pedersen S.H., Mogelvang R., Jensen J.S., Flyvbjerg A., Galatius S. et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60(4): 339—45.
 29. Kokkoris S., Parisi M., Ioannidou S., Douka E., Pipili C., Kyprianou T. et al. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. *Ren. Fail.* 2012; 34(9): 1100—8.
 30. Soni S.S., Ronco C., Katz N., Cruz D.N. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif.* 2009; 28: 165—74.
- REFERENCES
1. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (3): 844—61.
 2. Marenzi G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Lauri G., Marana I. et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit. Care Med.* 2010; 38: 438—44.
 3. Menzorov M.V., Shutov A.M., Serov V.A., Mikhailova E.V., Klimova T.V., Astapenko E.A. Acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction with ST-elevation. *Nephrology.* 2012; 1: 40—4 (in Russian).
 4. Parikh C.R., Coca S.G., Wang Y., Masoudi F.A., Krumholz H.M. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 987—95.
 5. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527—39.
 6. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y., Alexander K.P., Roe M.T., Wiviott S.D. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry. *Circulation.* 2012; 125(3): 497—504.
 7. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y., Alexander K.P., Roe M.T., Cannon C.P. et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation.* 2010; 121: 357—65.
 8. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 5—138.
 9. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E., Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(2): 254—73.
 10. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A., Elmlili N., Puchades M.J., Solis M.A. et al. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure. *Nefrologia.* 2012; 32(1): 44—52.
 11. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E., Maly-szko J.S., Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am. J. Nephrol.* 2006; 26: 287—92.
 12. Chen T.H., Chang C.H., Lin C.Y., Jenq C.C., Chang M.Y., Tian Y.C. et al. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012; 7(2): e32328.
 13. Bagshaw S.M., Zappitelli M., Chawla L.S. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress 'Amid the noise and the haste'. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(2): 235—8.
 14. Rudnick M.R., Goldfarb S., Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 261—2.
 15. Chenoweth C.E., Saint S. Urinary tract infections. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2011; 25: 103—15.
 16. Dolotovskaia P.V., Reshetko O.V., Shchetinkina I.N., Fuhrman N.V. Pharmacoeconomic analysis of real cost of hospitalization in patients with acute myocardial infarction with ST-elevation. *Heart: the magazine for practising doctors.* 2012; 3 (65): 141—5 (in Russian).
 17. Mahesh B., Yim B., Robson D., Pillai R., Ratnatunga C., Pigott D. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33: 370—6.
 18. Kopylova Yu.V., Poz Ya.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronin O.V., Ukhrenkov S.G. Acute injury of kidneys: historical aspects and criteria of diagnostics. *Vestnik transplantologii i organov.* 2010; 12 (1): 94—9 (in Russian).
 19. Eren Z., Ozveren O., Buvukoner E., Kaspar E., Degertekin M., Kantarci G. Single-centre study of acute cardiorenal syndrome: Incidence, risk factors and consequences. *Cardiorenal Med.* 2012; 2(3): 168—76.
 20. Uchino S. Serum creatinine. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2010; 16 (6): 562—7.
 21. Koynert J.L., Vaidya V.S., Bennett M.R., Ma Q., Worcester E., Akhter S.A. et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 2154—65.
 22. Self W.H., Barrett T.W. Novel biomarkers: help or hindrance to patient care in the emergency department? *Ann. Emerg. Med.* 2010; 56: 60—1.
 23. Liu X.L., Wang Z.J., Yang Q., Yu M., Shen H., Nie B. et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2012; 125(6): 1051—6.
 24. Parikh C.R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H., Dursun B., Ma Q., Kelly C. et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006; 70: 199—203.
 25. Bolognani D., Lacquaniti A., Coppolino G., Campo S., Arena A., Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2008; 31(4): 255—8.
 26. Schilcher G., Ribitsch W., Otto R., Portugaller R.H., Quehenberger F., Truschnig-Wilders M. et al. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study). *BMC Nephrol.* 2011; 17: 12—39.
 27. Kafkas N., Demponeras C., Zouboulglou F., Spanou L., Babalis D., Makris K. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. *Int. J. Inflamm.* 2012; 2012: 189797.
 28. Lindberg S., Pedersen S.H., Mogelvang R., Jensen J.S., Flyvbjerg A., Galatius S. et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60(4): 339—45.
 29. Kokkoris S., Parisi M., Ioannidou S., Douka E., Pipili C., Kyprianou T. et al. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. *Ren. Fail.* 2012; 34(9): 1100—8.
 30. Soni S.S., Ronco C., Katz N., Cruz D.N. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif.* 2009; 28: 165—74.

Поступила 23.09.13