

Шаленкова М.А., Михайлова З.Д., Клишкин П.Ф.

## ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, И ДРУГИХ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

ГБУЗ НО "Городская клиническая больница № 38". 603000, г. Нижний Новгород, Россия

Для корреспонденции: Шаленкова Мария Алексеевна, доктор мед. наук, консультант.

E-mail: mshalenkova@yandex.ru

Correspondence to: Maria Shalenkova, MD PhD, consultant. E-mail: mshalenkova@yandex.ru

♦ В настоящем обзоре рассматривается использование маркеров острого повреждения почек — ОПП (цистатин С; молекула повреждения почек-1; интерлейкин-18; белок, связывающий печеночные жирные кислоты L-типа) и наиболее перспективного из них — липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), в кардиологии и, в частности, при остром коронарном синдроме.

Среди маркеров ОПП основное внимание уделялось NGAL (в крови и моче), отмечено его участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены результаты применения NGAL при разных формах ишемической болезни сердца, острой сердечной недостаточности, у кардиохирургических больных. Показаны преимущества NGAL по сравнению с вышеуказанными маркерами ОПП. В то же время отмечается, что недостаточно данных, свидетельствующих о прогностической значимости NGAL при остром коронарном синдроме, а также недостаточно информации о сравнении и взаимодействии его с натрийуретическими пептидами.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром; острое повреждение почек; липокалин.

*Для цитирования:* Российский медицинский журнал. 2014; 20 (6): 54—57.

*Shalenkova M.A., Mikhailova Z.D., Klimkin P.F.*

### THE POSSIBILITIES OF APPLICATION OF NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN AND OTHER MARKERS OF ACUTE DAMAGE OF KIDNEYS UNDER ACUTE CORONARY SYNDROME

The municipal clinical hospital № 38, 603000 Nizhni Novgorod, Russia

♦ The article considers application of markers of acute damage of kidneys (cystatin C, molecule of kidney damage-1, interleukin 18 and protein binding hepatic fatty acids of L-type) and most perspective of them — neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in cardiology and in particular under acute coronary syndrome.

Among markers of acute damage of kidneys specific attention was paid NGAL (in blood and urine). Its participation in pathogenesis of cardiovascular diseases is marked. The results of application of NGAL under different forms of ischemic heart disease, acute cardiac insufficiency, in cardiac-surgical patients are presented. The advantages of NGAL in comparison with markers of acute damage of kidneys mentioned above are demonstrated. At the same time, it is marked that there is not enough data testifying prognostic value of NGAL under acute coronary syndrome. There is not enough information about its comparison and interaction with natriuretic peptides.

**Keywords:** acute coronary syndrome; acute damage of kidneys; lipocalin.

*Citation:* Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2014; 20 (6): 54—57. (In Russ.)

В начале XXI столетия лидирующей причиной смерти населения всех стран независимо от уровня доходов остаются неинфекционные заболевания, в первую очередь болезни системы кровообращения. Россия не является исключением: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — также ведущая причина смертности населения в стране (вклад в общую смертность 57%). Уже более 50 лет основные позиции в росте смертности от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), в первую очередь ее острые формы [1]. В среднем в год в Российской Федерации регистрируется около 520 тыс. случаев острого коронарного синдрома (ОКС), среди которых 36,4% составляет инфаркт миокарда (ИМ), а 63,6% — нестабильная стенокардия (НС). В России ежегодно от ИМ умирает 64—66 тыс. человек, что соответствует населению районного города. При этом смертность от ИМ не сокращается в отличие от таковой в США и странах Европы [2]. Смертность от ИМ значительно преобладает у мужчин трудоспособного возраста [1]. По данным официальной статистики Минздрава России, суммарный экономический ущерб от ОКС в России в 2008—2009 гг. превысил 70 млрд руб. в год [2].

### Взаимосвязь функции почек и острых форм ИБС. Кардиоренальные взаимодействия.

#### Эпидемиология острого повреждения почек

Кардиоренальные взаимодействия давно привлекают внимание ученых и клиницистов, но только за последнее десятилетие стало ясно, что любое повреждение почек, как острое, так и хроническое, ассоциируется с высокой общей и сердечно-сосудистой летальностью.

В многочисленных эпидемиологических, проспективных, ретроспективных клинических и специально спланированных исследованиях была установлена тесная взаимосвязь между тяжестью почечной дисфункции, оцениваемой по величине редукции скорости клубочковой фильтрации (СКФ)/концентрации креатинина (Кр) сыворотки крови, и риском общей смерти, а также возникновением различных кардиоваскулярных событий, включая ИМ, внезапную смерть, впервые возникшую сердечную недостаточность (СН), мозговой ишемической инсульт [3].

Необходимость раннего выявления поражения почек при ССЗ для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов способствовала появлению таких понятий, как "кардиоренальный синдром" (КРС)

(Ledoux P., 1951), и "кардиоренальный континуум". На согласительной конференции Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) в Венеции в 2008 г., С. Ronco и соавт. была представлена классификация, в которой выделялось 5 типов КРС [4], а в 2010 г. по результатам их работы был опубликован согласительный документ.

Доступность стандартизированных критериев диагностики острого повреждения почек (ОПП) и выделение стадий ОПП сделали очевидным, что распространенность ОПП выросла в течение последних 10 лет, что связано с распространенностью ССЗ, увеличением продолжительности жизни пациентов и широким применением современных интервенционных методов обследования и лечения [5].

В проспективном исследовании G. Marenzi и соавт. [6] у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*) с кардиогенным шоком, получавших поддержку внутриаортальной баллонной контрпульсацией и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), частота развития ОПП составляла 55%. У больных с ОПП был более длительный срок пребывания в стационаре и сложное клиническое течение, более высокий уровень смертности (50% против 2,2%;  $p < 0,001$ ), чем у пациентов без него. ОПП — самый сильный независимый предиктор внутрибольничной летальности [6].

### Маркеры ОПП, трудности ранней диагностики

Установлено, что примерно 2 млн человек в мире ежегодно умирают от ОПП, а у значительной части пациентов не восстанавливается нормальная функция почек [7].

Поскольку заболевания почек часто протекают бессимптомно (до тех пор пока в тяжелых случаях не происходит снижения диуреза или не развиваются тяжелые осложнения), они часто остаются нераспознанными.

В клинической практике все попытки провести доклиническую диагностику и профилактику ОПП оказались безуспешными, поскольку повышение уровня сывороточного Кр, которое в настоящее время является критерием диагноза ОПП, наблюдается на фоне уже развившегося повреждения почек. В то же время увеличение концентрации Кр происходит лишь через 24–48 ч после развития ОПП, так как почки обладают значительным функциональным резервом.

Диагностика ОПП, основанная на определении у больного объема почасового диуреза, имеет ограничения: это инвазивная и трудоемкая процедура, зависящая от многих внешних факторов.

В последние годы появилась возможность диагностировать почечное повреждение до клинических симптомов ОПП, используя для этого биомаркеры. Наиболее изученными из них являются: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL); цистатин С (Cystatin C — CysC); молекула повреждения почек-1 (Kidney injury molecule-1 — KIM-1); интерлейкин-18 (interleukin-18 — IL-18); белок, связывающий печеночные жирные кислоты L-типа (Liver type fatty acid binding protein — L-FABP) [4]. Определение содержания KIM-1, IL-18, L-FABP в моче проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА).

CysC, белок семейства цистатинов (13 кД) — ингибитор цистеиновых протеаз, синтезируется всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью, имеет 100% клиренс. Определяется с помощью ИФА и иммунотурбидиметрического метода.

Поскольку концентрация Cys C в сыворотке (sCysC) и моче (uCysC) не зависит от возраста, пола и объема мышечной массы, по его концентрации можно более

точно по сравнению с определением Кр оценить состояние концентрационной функции почек.

При обследовании пациентов с ОПП ( $n = 213$ , 40,4% — преренальное, 59,6% — ренальное ОПП) было показано, что величина uCysC была выше при ренальном ОПП, его концентрация увеличивалась с тяжестью ОПП. Соотношение uCysC/Кр в моче оказалось выше в группе лиц, которым требуется заместительная почечная терапия — ЗПТ ( $p = 0,037$ ), а по результатам многофакторного анализа оно было связано с внутрибольничной летальностью ( $p = 0,019$ ). Он выступает в качестве маркера тяжести ОПП, внутрибольничной летальности в отделениях интенсивной терапии [8] и у кардиохирургических больных [9]. В исследовании T. Sun и соавт. [10] 605 пациентов с ОКС были разделены на 4 группы в соответствии с уровнем sCysC, измеренным перед ЧКВ: 1-я (<1,02 мг/л), 2-я (1,02—1,16 мг/л), 3-я (1,17—1,34 мг/л) и 4-я ( $\geq 1,35$  мг/л). Смертность, частота развития ИМ и проведения реваскуляризации оказались выше во 2–4-й группах, чем в 1-й ( $p < 0,001$ ), а частота СН была выше в 3-й и 4-й группах, чем в 1-й ( $p < 0,05$ ). Полученные данные позволили констатировать, что высокая концентрация sCysC является независимым предиктором неблагоприятных кардиальных событий у больных ОКС после ЧКВ [10]. Однако прогностическая ценность sCysC в качестве маркера ОПП уступает NGAL [9].

Еще одним биомаркером раннего ренального повреждения служит KIM-1 — трансмембранный белок, не выявляемый в нормальной почечной ткани и в моче, но обнаруживаемый вскоре после ишемического или нефротоксического повреждения тубулярного эпителия проксимальных канальцев.

У пациентов после аортокоронарного шунтирования высокий уровень KIM-1 в моче (uKIM-1) способствовал ранней диагностике ОПП, тогда как повышение уровня IL-18 в моче (uIL-18) было связано с прогрессированием ОПП [11]. Значения uKIM-1 были значительно выше через 24 ч после ЧКВ, что может позволить в ранние сроки выявлять ОПП [12]. Однако KIM-1 имеет слабые корреляционные связи с необходимостью ЗПТ и с прогнозированием смерти пациентов с ОПП [13].

IL-18 — провоспалительный цитокин, локализующийся в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, в почечных макрофагах и дендритных клетках. При определении прогностической значимости uIL-18 у больных в критическом состоянии было выявлено, что его уровень более 100 пг/мл был связан с увеличением шансов ОПП в ближайшие 24 ч, а по результатам многомерного анализа являлся независимым предиктором смертности [14]. Не все исследования смогли продемонстрировать адекватную значимость uIL-18 для раннего выявления ОПП. Кроме того, данный биомаркер зависит от ряда сопутствующих факторов и его уровень может повышаться при артритах, воспалительных заболеваниях кишечника и системной красной волчанке [15].

L-FABP — белок, определяемый в большом количестве при ишемии проксимальных канальцев почек. При определении L-FABP в моче (uL-FABP) у 145 пациентов с септическим шоком, осложненным ОПП, в первые дни госпитализации выявлено, что значения uL-FABP были значительно выше у умерших больных [16]. В недавнем исследовании L-FABP и N-ацетил-b(D)-глюкозаминидаза в моче были способны с высокой чувствительностью и специфичностью обнаружить ОПП [17]. L-FABP является перспективным биомаркером ОПП, однако объем выборки проведенных исследований был небольшой и в настоящее время для его определения, так же как и для IL-18, стандартизи-

рованные клинические платформы пока не разработаны [85].

NGAL — белок с мол. массой 25 кД, первоначально был обнаружен в нейтрофилах и немного позднее в тубулярном эпителии. При ишемическом и токсическом повреждении почек экспрессия NGAL многократно увеличивается в клетках эпителия канальцев и возрастает его выведение с мочой, опережая на 24—48 ч повышение концентрации Кр. Количественное содержание NGAL в биологических средах (плазма/сыворотка, моча, слюна) можно определить с помощью ИФА, иммунотурбидиметрического анализа, а также хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Концентрация NGAL повышается в моче (uNGAL) уже спустя 2—6 ч после кардиохирургических операций. При этом уровень uNGAL увеличивался в 15 раз через 2 ч и в 25 раз через 4 и 6 ч после операций на сердце. Значения uNGAL находились в диапазоне 0,3—815 нг/мл. Для прогнозирования ОПП использовалось пороговое значение 100 нг/мл с чувствительностью 82% и специфичностью 90%. Уровень uNGAL коррелировал с тяжестью и продолжительностью ОПП, длительностью пребывания в стационаре, потребностью в диализе и смертностью [18]. М. Naase и соавт. [19] с целью диагностики и прогнозирования ОПП рекомендуют учитывать пограничный уровень NGAL, составляющий 150 нг/мл. По результатам их анализа величина NGAL в плазме/сыворотке и в моче имела сходное диагностическое и прогностическое значение [19]. У больных ОКС или СН, перенесших коронарную ангиографию и операцию на сердце, уровень uNGAL являлся ранним маркером ОПП с более высокой прогностической ценностью, чем sCysC и uIL-18. При этом кривая ROC для NGAL была 0,983, для sCysC и uIL-18 — соответственно 0,869 и 0,727. При значении uNGAL 31,9 нг/мл чувствительность составила 100%, а специфичность — 91% [9]. Величины сывороточного NGAL (sNGAL) и uNGAL позволяют обнаружить пациентов с субклиническим ОПП, имеющих повышенный риск неблагоприятных исходов при отсутствии диагностического повышения содержания сывороточного Кр. Эти данные были получены М. Naase и соавт., проанализировавших показатели у 2322 больных в критическом состоянии с преимущественно КРС [20].

Если значимость NGAL в диагностике и прогнозировании ОПП изучена и подтверждена в большом количестве работ, то исследований, посвященных изучению роли NGAL при ССЗ, мало и явно недостаточно. В исследовании, проведенном в Швеции (2013) у когорты пожилых мужчин (средний период наблюдения 8,1 года), было показано, что uNGAL связан с повышением сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от сердечно-сосудистых факторов риска, уровня С-реактивного белка и CysC (клубочковой фильтрации) [21]. Группой ученых из Греции, исследовавших уровень sNGAL у пациентов с ИБС, показано, что повышение уровня данного маркера отражало степень воспалительного процесса, а у больных ОКС sNGAL имел высокую отрицательную прогностическую значимость. Значения NGAL (в нг/мл) при ИМПST составляли 178,63 (111,18—305,92), ИМ без подъема сегмента ST — 166,49 (109,24—247,20), НС — 108,00 (68,34—177,59) по сравнению с соответствующими показателями у больных стабильной стенокардией (79,23 [37,50—100,32]) и лиц контрольной группы (50,31 [44,30—69,78]) [22]. S. Macdonald и соавт. [23], оценивавшие уровень NGAL у пациентов с острой сердечной недостаточностью при поступлении, выявили связь повышенного уровня мар-

кера с внутрибольничным ОПП и смертностью и его корреляцию с СКФ. Уровень NGAL был значительно повышен у больных с ОПП (130 нг/мл) по сравнению с пациентами без ОПП (69 нг/мл;  $p = 0,002$ ) и у умерших (136 нг/мл против 68 нг/мл;  $p = 0,005$ ). D. Cruz и соавт. [24], проанализировавшие данные 22 исследований, установили роль NGAL в патофизиологии ССЗ, но в настоящее время нет достаточных данных о клинической значимости NGAL в их лечении. Недостаточно данных, свидетельствующих о роли NGAL в качестве предиктора исходов ССЗ [24].

Последние данные показывают, что NGAL может участвовать в процессах развития атеросклероза. Уровень sNGAL является значимым предиктором ССЗ и смертности в сообществе пожилых людей независимо от традиционных факторов риска и функции почек [25]. В одной из немногих работ уровень sNGAL был выше у пациентов с ИМ по сравнению с пациентами со стабильной ИБС (146 ± 23 нг/мл против 101 ± 53 нг/мл;  $p < 0,001$ ), что говорит об активной патофизиологической роли NGAL в развитии острых коронарных событий. Уровни sNGAL в подгруппах ИМПST и ИМ без подъема сегмента ST были сходными (145 ± 23,9 и 145 ± 23,4 нг/мл). По результатам многофакторного анализа независимыми факторами, связанными с ИМ, выступали курение ( $p = 0,024$ ), степень и тяжесть коронарного атеросклероза ( $p = 0,030$ ), уровень NGAL ( $p = 0,001$ ). У пациентов с уровнем sNGAL более 127 нг/мл заболеваемость ИМ была в 12 раз выше [26]. А. Аксау и соавт. [27] показано, что высокий уровень NGAL связан с неблагоприятным прогнозом после ЧКВ. В то же время авторы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования с большим количеством пациентов и более длительным периодом наблюдения для оценки полезности определения уровня sNGAL для прогнозирования течения ИМПST [27]. По данным А. Pinelli и соавт. [28], исследовавших роль некоторых маркеров в процессах коагуляции, были выявлены повышенные уровни матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и sNGAL (модулирует активность MMP-9) у больных ИМ, что объясняется участием данных маркеров в процессах свертывания, активизирующихся в нестабильной атеросклеротической бляшке и приводящих к последующей тромботической окклюзии коронарных сосудов. MMP-9 и NGAL в сочетании с измененными значениями протромбинового фрагмента (F1+2) (повышение) и антитромбина III (снижение) могут быть полезными маркерами для прогнозирования и профилактики ОКС, однако требуют дальнейшего изучения.

Роль NGAL при разных формах ИБС обсуждалась в ряде исследований, однако данных о прогностической значимости NGAL у пациентов после ИМ мало, кроме того, отсутствует информация о сравнении и взаимодействии его с натрийуретическими пептидами [29].

Исследований с целью выявления прогностической значимости NGAL при ОКС как за рубежом, так и в нашей стране практически не проводилось, хотя данный маркер может быть использован в качестве раннего предиктора поражения почек при ОКС.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(1): 5—10.  
Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of circulatory system diseases. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012; 11(1): 5—10. (in Russian)

2. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. *Новости кардиологии*. 2013; 4: 10—2. Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic impact of acute coronary syndrome in Russia. *Novosti kardiologii*. 2013; 4: 10—2. (in Russian)
3. Soni S., Fahuan Y., Ronco C., Cruz D.N. Cardioresnal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure. *Biomarkers Med*. 2009; 3 (5): 549—60.
4. Ronco C., McCullough P., Anker S., Anand I., Aspromonte N., Bagshaw S.M. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality I initiative. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 703—11.
5. Cruz D.N., Ricci Z., Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN—time for reappraisal. *Crit. Care*. 2009; 13 (3): 211.
6. 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 (2): 438—44.
7. Murugan R., Kellum J.A. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat. Rev. Nephrol*. 2011; 7(4): 209—17.
8. Park M.Y., Choi S.J., Kim J.K., Hwang S.D., Lee Y.W. Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)*. 2013; 18 (4): 256—62.
9. Torregrosa I., Montoliu C., Urios A., Elmlili N., Puchades M.J., Solís 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.
10. Sun T.W., Xu Q.Y., Yao H.M., Zhang X.J., Wu Q., Zhang J.Y. et al. The predictive value of plasma cystatin C for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Lung*. 2012; 41 (5): 456—62.
11. Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H., Yan L.J., Li H., Xuan H.J. et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers*. 2010; 15 (4): 332—9.
12. Luo Q., Zhou F., Dong H., Wu L., Chai L., Lan K. et al. Implication of combined urinary biomarkers in early diagnosis of acute kidney injury following percutaneous coronary intervention. *Clin. Nephrol*. 2013; 79 (2): 85—92.
13. Huang Y., Don-Wauchope A.C. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2011; 10 (4): 260—71.
14. Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C.L. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16 (10): 3046—52.
15. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr. Opin. Pediatr*. 2011; 23 (2): 194—200.
16. Doi K., Noiri E., Maeda-Mamiya R., Ishii T., Negishi K., Hamasaki Y. et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Crit. Care Med*. 2010; 38 (10): 2037—42.
17. Katagiri D., Doi K., Honda K., Negishi K., Fujita T., Hisagi M. et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg*. 2012; 93 (2): 577—83.
18. Bennett M., Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., Grenier F., Workman R. 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.
19. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A. 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.
20. Haase M., Devarajan P., Haase-Fielitz A., Bellomo R., Cruz D.N., Wagener G. 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 (17): 1752—61.
21. Helmersson-Karlqvist J., Larsson A., Carlsson A.C., Venge P., Sundström J., Ingelsson E. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with mortality in a community-based cohort of older Swedish men. *Atherosclerosis*. 2013; 227 (2): 408—13.
22. Kafkas N., Demponeras C., Zoubouloglou 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. Inflam*. 2012; 2012: 189797.
23. Macdonald S., Arendts G., Nagree Y., Xu X.F. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2012; 12: 8.
24. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A., Ronco C., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2012; 50 (9): 1533—45.
25. Daniels L.B., Barrett-Connor E., Clopton P., Laughlin G.A., Ix J.H., Maisel A.S. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 59 (12): 1101—9.
26. Sahinarlan A., Kocaman S.A., Bas D., Akyel A., Ercin U., Zengin O. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2011; 22 (5): 333—8.
27. Akcay A.B., Ozlu M.F., Sen N., Cay S., Ozturk O.H., Yalcin F. et al. Prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Investig. Med*. 2012; 60 (2): 508—13.
28. Pinelli A., Trivulzio S., Rossoni G., Redaelli R., Brenna S. Factors involved in sudden coagulation observed in patients with acute myocardial infarction. *In Vivo*. 2012; 26 (6): 1021—5.
29. Helánová K., Pařenica J., Dlouhý V., Pávková Goldbergová M., Cermáková Z., Gottwaldová J. et al. The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases. *Vnitř. Lek*. 2012; 58 (4): 286—90.

Поступила 20.10.13  
Received 20.10.13