

УДК 616.12-089-008-085:616.61-005.4

БИОМАРКЕРЫ ИШЕМИИ И ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Е.А. Табакьян, С.А. Партигулов, И.В. Бурмистрова,
В.Д. Водясов, Н.А. Булдакова, Т.И. Коткина, В.Н. Титов,

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс», г. Москва

Табакьян Евгений Аведикович – e-mail: tabakyan@mail.ru

Цель исследования. Определить диагностическую точность маркеров ранней диагностики острого повреждения почек (ОПП) после операций на сердце с искусственным кровообращением (ИК). Материалы и методы. Обследовали больных до и после операций на сердце с ИК. При проведении ИК поддерживали перфузионный индекс $2,5 \pm 0,4$ л/мин./м², умеренную гипотермию, среднее АД 60–100 мм рт. ст. Образцы мочи брали через 4–6 и 16–18 часов после окончания ИК. Натрий и креатинин мочи определяли на анализаторах EasyLite PLUS и ILAB 650 (США), ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (NGAL) мочи – на анализаторе Abbott Architect i 1000 sr. Предложенный Abbott Diagnostics уровень отсечения (cutoff) 132 нг/мл. Использовали непараметрические методы статистики для описания групп и межгрупповых различий, достоверность $p < 0,05$. Диагностическую точность определяли после построения характеристической (receiver-operator characteristic (ROC) кривой. Результаты. Сформировали 2 группы. 1-я – 23 пациента с ОПП по RIFLE 2004. У 6 из 7 больных с ОПП 1-й стадии повышения NGAL мочи не отмечено. Из 16 пациентов с ОПП 2–3-й стадии у 15 NGAL мочи $>$ cutoff. У 2 больных после заместительной почечной терапии (ЗПТ) наблюдали восстановление функции почек, в 2 случаях ЗПТ была неэффективна. Летальные исходы у 7 больных вследствие дыхательной, сердечной недостаточности, послеоперационного кровотечения. Группа 2 – 78 пациентов без ОПП: у 75 NGAL мочи ниже, у 3 выше cutoff. Летальных исходов не отмечено. ОПП развилось у пациентов продолжительным ИК и поперечным пережатием аорты, получивших больше доз донорской крови. При ОПП 1–3-й стадии: чувствительность NGAL мочи 69,6% (доверительный интервал (ДИ) 95%: 47,1–86,7), специфичность 96,2% (ДИ 95%: 89,2–99,2); чувствительность отношения альбумина мочи к креатинину (А/КР) 90,9% (ДИ 95%: 58,7–98,5), специфичность 90,3 (ДИ 95%: 74,2–97,8). Заключение. Определение NGAL и А/КР мочи после операций на сердце совместно с ранее применяемыми методами диагностики ОПП целесообразно при продолжительном ИК и пережатии аорты, переливании двух и более доз донорской эритроцитарной массы. Повышение уровней указанных маркеров высокочувствительно для ОПП 2–3-й стадии, что важно для тактики лечения и оценки показаний к началу ЗПТ.

Ключевые слова: операции на сердце с искусственным кровообращением, острое поражение почек, NGAL мочи, А/КР мочи, фракция экскреции натрия.

The purpose of the research. To assess the diagnostic precision of the markers of the early diagnosis of acute renal injury (ARI) after operations on heart with artificial circulation (AC). Materials and methods. There were examined the patients before and after operations on heart with AC. During AC there were kept up the perfusion index $2,5 \pm 0,4$ l/min./m², moderate hypothermy, average AB 60–100 mm. Hg. The urine samples were taken after 4–6 or 16–18 hours after the end of AC. Sodium and creatinine of urine were defined with the help of analyzers EasyLite PLUS and ILAB 650 (USA), neutrophil gelatinase-associated lipokalin (NGAL) of urine – with the analyzer Abbott Architect i 1000 sr. The suggested Abbott Diagnostics cutoff level – 132 ng/ml. The distribution-free statistical methods for the description of groups and inter-group differences, reliability: $p < 0,05$, were used. The diagnostic precision was stated after the creation of receiver-operator characteristic (ROC) curve. Results. The were made up 2 groups. The first group included 23 patients with ARI according to RIFLE 2004. 6 out of 7 patients with ARI 1 stage did not have the increase of urine NGAL. 15 patients out of 16 with ARI 2–3 stage had urine NGAL $>$ cutoff. After renal replacement therapy (RRT) 2 patients had the restoration of renal functions, in 2 cases RRT was not effective. There were 7 lethal outcomes of patients because of respiratory, cardiac insufficiency, postoperative bleeding. The 2nd group consisted of 78 patients without ARI. 75 patients had urine NGAL lower, and 3 – higher than cutoff. There were no lethality outcomes. ARI was developed due to continuous AC and transverse aortic compression with patients who got more dosages of donated blood. In case of ARI 1 stage: sensitivity of urine NGAL 69,6% (confidence interval (CI) 95%: 47,1–86,7), specificity 96,2% (CI 95%: 89,2–99,2); sensitivity of albumin urine to creatinine (A\CR) 90,9% (CI 95%: 58,7–98,5), specificity 90,3 (CI 95%: 74,2–97,8). Conclusion. The definition of urine NGAL and A/CR after operations on heart together with prior methods of diagnostic of ARI is expedient in case of continuous AC and aortic compression, transfusion of 2 and more dosages of donated erythrocytic mass. The increase of the level of the mentioned markers is highly sensitive for ARI 2–3 stage. These observations are important for the treatment tactics and assessment of indices before the beginning of RRT.

Key words: operations on heart with artificial circulation, acute renal injury, urine NGAL, urine A/CR, sodium excretion fraction.

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) – одно из тяжёлых осложнений после операций на сердце с искусственным кровообращением (ИК). Распространённость ОПП достигает 30%, потребность в заместительной поддерживающей терапии (ЗПТ) – 1–8% от общего числа оперированных пациентов [1, 2, 3, 4]. Несмотря на применение ЗПТ смертность данного контингента больных не менее 50% [5]. Важным фактором успешного применения ЗПТ является её раннее начало [6, 7, 8].

Оценка тяжести ОПП осуществляется по классификациям RIFLE (2004), AKIN (2007), на основании роста уровня сывороточного креатинина (Скр), снижения скорости клубочковой фильтрации, темпа диуреза [9, 10]. Указанные изменения наблюдаются через 24–48 часов после операции. Для определения тактики лечения необходима более ранняя диагностика ОПП [11]. Исследуют практическую ценность ранних биомаркеров ОПП в моче и плазме крови: интерлейкина 18 (ИЛ-18), А/КР мочи, цистатина С, молекулы повреждения почек (KIM)-1, NGAL [12, 13]. NGAL – белок острой фазы воспаления. Его синтезируют иммунные клетки, гепатоциты, адипоциты, клетки простаты, почечных канальцев, эпителия респираторного и пищеварительного трактов [14, 15]. NGAL плазмы свободно фильтруют клубочки. «Плазменный» NGAL практически полностью реабсорбируют проксимальные канальцы, в моче его нет. «Ренальный» NGAL секретируют в мочу толстая часть восходящей петли Генле и собирательные трубочки, где он выполняет функцию антимикробной и антиокислительной защиты [16, 17]. Отмечена разная чувствительность и специфичность NGAL плазмы крови и мочи при ОПП разной этиологии (операции на сердце с ИК, контраст-индуцированная нефропатия, ОПП в отделениях интенсивной терапии) и в разных возрастных категориях [18]. Мы провели анализ информативности NGAL, А/КР, натрия и креатинина мочи для ранней диагностики ОПП после операций на сердце с ИК.

Цель исследования: определить диагностическую точность маркеров ранней диагностики острого повреждения почек после операций на сердце с искусственным кровообращением.

Материалы и методы

Обследовали больных до и после операций на сердце. ИК проводили с помощью аппарата Maquet HL 30 (Швеция), оксигенатора (Medtronic, США), при умеренной гипотермии, перфузионный индекс $2,5 \pm 0,4$ л/мин./м², среднее АД 60–100 мм рт. ст. Первичный объём контура ИК заполняли раствором Рингера, плазмалитом, гелофузином, маннитолом, натрия гидрокарбонатом, калия хлоридом. Гемофильтрацию и гемодиализ проводили на аппарате Diapact® CRRT (B. Braun, Германия). Объём замещения при гемофильтрации 30–35 мл/кг/час, применяли раствор Duosol® (калий2 или 4 ммоль/л).

Образцы мочи брали из катетера через 4-6 и 16-18 часов после окончания ИК. Натрий мочи (Mna) и креатинин мочи (Mkr) определяли на анализаторах EasyLite PLUS и ILAB 650 (США). NGAL мочи определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Abbott Architect i1000sr (США). Максимальный для взрослых уровень cutoff 132 нг/мл, предложенный Abbott Diagnostics [19].

В зависимости от наличия ОПП результаты <132 нг/мл рассматривали как истинно- и ложноотрицательные, >132 нг/мл – как истинно- и ложноположительные. Использовали непараметрические методы статистики для описания групп и межгрупповых различий (анализ по Манну-Уитни, достоверность $p < 0,05$). Представлены: медиана, нижний, верхний квартиль, процент от общего количества. Анализ диагностической точности, соотношения между чувствительностью и специфичностью проводили с помощью построения характеристической (ROC) кривой [20].

Результаты исследования

Обследованы 23 женщины и 78 мужчин до и после операций с ИК. Пациентов разделили на 2 группы. 1-я группа – ОПП, 23 больных, по классификации RIFLE (2004): «R» (риск) – 7, «I» (повреждение) – 10; «F» (недостаточность) – 6. ОПП наблюдали у пациентов с невысоким предоперационным СКР (только у 8 >1,2 мг/дл), более продолжительным ИК и поперечным пережатием аорты, получившим больше доз донорской эритроцитарной массы. Результаты представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.

Характеристики групп пациентов в зависимости от наличия ОПП

Показатели, единицы измерения	Значения показателей в группах		p
	1-я ОПП n=23	2-я без ОПП n=78	
Возраст (лет)	68 (59;73)	62,5 (57;71)	0,1
Женщины	8 (35 %)	15 (19,2%)	-
Диабет I-II тип на терапии	5 (21,7%)	19 (24,3%)	-
Скр до операции (мкмоль/л)	76 (69;117)	84,5 (74; 97)	0,8
Гемоглобин до операции (г/дл)	12,4 (11,2;13)	12,7 (11,8;14)	0,07
Операции КШ	7 (30,4%)	68 (87%)	-
Операции: КШ + ОКЛ или ОЛЖ	10 (43,5%)	7 (9%)	-
Операции: на клапанах сердца	5 (21,7%)	3 (4%)	-
Легочная эндартерэктомия	1 (4,34%)	0	-
Время ИК (мин.)	154 (112; 186)	91 (77; 113)	<0,001
Поперечное пережатие аорты (мин.)	94 (67;128)	56,5 (42; 74)	<0,001
Дозы донорской эритроцитомассы при ИК	2 (0;2)	0 (0;1)	<0,001
Доза лазикса при ИК (мг)	0 (0;10)	5 (0;10)	0,9
Скр 4 часа после ИК (мкмоль/л)	93 (79;106)	85 (75; 100)	0,16
Скр 1-е сутки после ИК (мкмоль/л)	154 (112;185)	86 (72;100)	<0,001
Скр 2-е сутки после ИК (мкмоль/л)	158 (126;214)	77 (68;99)	<0,001
Лактат 1-е сутки после ИК (ммоль/л)	4,5 (3; 5,9)	3,5 (2,3; 5)	0,01
А/КР мочи 4-6 час после ИК (мг/г)	326 (141;491)*	21,7 (7,3;40)*	<0,001
А/КР мочи 16-18 час после ИК (мг/г)	80 (25;132) **	20,2 (18;42) **	0,21
NGAL 4-6 час. после ИК (нг/мл)	244 (18;696)	8,2 (4,6;14,8)	<0,001
NGAL 16-18 час. после ИК (нг/мл)	56 (26;117) ***	24 (12;52) ***	0,014

Примечание. *1-я ОПП N=11, 2-я без ОПП N=31; **1-я ОПП N=8, 2-я без ОПП N=11; ***1-я ОПП N=15, 2-я без ОПП N=34.

У 6 из 7 больных с ОПП 1-й стадии повышения NGAL мочи не отмечено. Прогрессирования ОПП не наблюдали. Из 16 пациентов с ОПП 2–3-й стадии у 15 NGAL мочи > cutoff. В 14 случаях повышение через 4, в 1-м через 16 часов после ИК. Двум больным через 6 часов после операции проводили ЗПТ. Пациенту с предоперационным риском потребности в ЗПТ (21,5%) по Cleveland score (2005), ИК 189 мин., NGAL мочи 661 нг/мл, диурез <0,3 мл/кг/час, проводили гемофильтрацию (ГФ) в течение 12 часов [21]. В другом случае риск потребности в ЗПТ 9,5%, ИК 258 мин., гемолиз, NGAL мочи 1500 нг/мл, диурез <0,5 мл/кг/час

проводили плазмаобмен 2/3 объёма плазмы и ГФ. Максимальное повышение Скр через 40–42 часа после операции, с последующим восстановлением функции почек. Нахождение в отделении реанимации: в 1-ом случае – 2, во 2-ом – 7 суток.

У 7 больных с 2–3-й стадией ОПП наблюдали летальные исходы. У 4 на 1–2-е, у 2 на 5-е, у 1 на 25-е сутки после операции. Причины: острая сердечная недостаточность рефрактерная к высоким дозам катехоламинов, послеоперационное кровотечение, в одном случае – дыхательная недостаточность, длительная ИВЛ. Проведение ЗПТ в 2 случаях неэффективно, в остальных нецелесообразно.

Группа 2 – 78 пациентов без ОПП: у 75 NGAL мочи ниже, у 3 выше cutoff. Обнаружили повышение Скр $\geq 0,3$ мг/дл. (но $< 50\%$ от исходного) у 13 пациентов, содержание NGAL мочи $< \text{cutoff}$. По классификации AKIN (2007) это можно было бы расценить как ОПП 1-й стадии, по RIFLE (2004) (повышение Скр $\geq 50\%$) – нет. После операций на сердце, в условиях искусственной гемоконцентрации или гемодилюции мы, как и другие авторы, отдавали предпочтение классификации RIFLE (2004) [22].

У 16 больных (4 с ОПП 2–3-й ст.) определили содержание Mna, Mкр и фракцию экскреции натрия (FEna). Группа 1А – 6 больных без введения фуросемида и группа 2Б – 10 больных с введением фуросемида в дозе 10(10;20) мг через 5 минут после начала ИК. Повышение Mna, FEna, снижение Mкр/Скр наблюдали у больных с ОПП при повышении NGAL и А/КР мочи. Результаты представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2.

Результаты определения натрия и креатинина мочи до и после операций с ИК

Показатели, единицы измерения	Значения показателей в группах		p
	1А - ИК без лазикса, n=6	2Б - ИК лазикс 10 (10;20) мг, n=10	
Mna 60-20 мин. перед ИК (ммоль/л)	118 (35; 130)	80 (67; 117)	$> 0,05$
Mna 30 мин. ИК, t 28-28,9°C (ммоль/л)	97,5 (90; 104)	111 (102; 120)	$> 0,05$
Mna окончание ИК t 36,6°C (ммоль/л)	85 (82; 98)	106 (101; 108)	0,009
Mna 4 часа после ИК (ммоль/л)	50 (34; 65)	82 (60; 101)	$> 0,05$
Mna 16-18 часов после ИК (ммоль/л)	52,5 (47; 88)	66 (55; 77)	$> 0,05$
FEna% 4 часа после ИК	1,0 (0,7; 4)	1,7 (1,12; 2,9)	$> 0,05$
FEna% 16-18 часов после ИК	0,97 (0,72; 2)	0,55 (0,2; 2,4)	$> 0,05$
Mкр /Скр 4 часа после ИК	35,4 (14; 69)	28,6 (23,5; 44)	$> 0,05$
Mкр /Скр 16-18 часов после ИК	151 (45; 360)	85,5 (36,4; 216)	$> 0,05$

Примечание: Cna - натрий сыворотки. FEna - фракция экскреции натрия = $(Mna/Cna) / (Mкр/Скр) \times 100$ [36], или $FEna = (Скр \times Mna) / (Cna \times Mкр) \times 100$ [38].

Диагностическую точность NGAL мочи определяли для разных стадий ОПП. При 1–3-й стадии: истинноположительные – 16, ложноположительные – 3, истинноотрицательные – 75, ложноотрицательные – 7. ROC анализ: чувствительность – 69,6 % (ДИ 95%: 47,1–86,7), специфичность – 96,2% (ДИ 95%: 89,2–99,2), площадь под ROC кривой (AUC-ROC) – 0,84 (ДИ 95%: 0,754–0,905). При 2–3-й стадии: истинноположительные – 15, ложноположительные – 4, истинноотрицательные – 81, ложноотрицательные – 1. Чувствительность – 93,8% (ДИ 95%: 69,7–

99), специфичность – 95,3% (ДИ 95%: 88,4–98,7), AUC-ROC – 0,965 (ДИ 95%: 0,908–0,991). Результаты ROC анализа А/КР мочи рассматривали для 1–3-й стадий ОПП: истинноположительные – 10, ложноположительные – 3, истинноотрицательные – 28, ложноотрицательные – 1. При А/КР мочи > 132 мг/г, чувствительность 90,9% (ДИ 95%: 58,7–98,5), специфичность – 90,3 (ДИ 95%: 74,2–97,8), AUC-ROC – 0,941 (ДИ 95%: 0,822–0,989).

Обсуждение

Факторы риска ОПП после операций на сердце хорошо известны [22, 23]. При отсутствии различий между группами в возрасте и уровне предоперационного Скр в группе ОПП был больший процент женщин, клапанных и сочетанных операций, операции легочной эндартерэктомии с циркуляторным арестом. Решающим для ОПП явилось сочетание предоперационных факторов риска с длительностью ИК и поперечного пережатия аорты, а также достоверно большим объёмом гемотрансфузий. Сложно и часто невозможно устранить многие факторы риска ОПП. Из модифицируемых факторов внимание уделяется лечению предоперационной анемии и уменьшению объёма гемотрансфузий, профилактике кровотечений и рестернотомии [23]. Интересны исследования по интраоперационному применению гемофильтрации для профилактики ОПП у больных с высоким предоперационным риском [8, 24].

Особенно важна ранняя диагностика ОПП. Для диагностики ОПП 1–3-й стадии NGAL мочи имеет высокую специфичность и невысокую чувствительность – 69,6%. У большинства больных при 1-й стадии ОПП содержание NGAL мочи не превышало принятый в работе уровень отсечения 132 нг/мл и cutoff 107 нг/мл, предлагаемый M.R. Cullen et al. (2012) [19]. Возможно, у этих больных имела место преренальная азотемия (как следствие снижения объёма крови, использования диуретиков, ренин-ангиотензиновой блокады), которая разрешилась после коррекции терапии [22]. При ОПП 2–3-й стадий чувствительность теста выше – 93,8%. Отмечено увеличение уровня NGAL мочи в 2–14 раз в случаях летального исхода. Подобный результат отмечали и в анализе других исследований [18].

Следует рассмотреть причины 3 ложноположительных результатов (3%). Повышение NGAL мочи в 6–9 раз через 4 часа после ИК (177, 164, 136 минут) не сопровождалось ОПП. Через 16 часов NGAL мочи был ниже cutoff. Можно предположить, что в результате ишемии проксимальных канальцев значительное количество «плазменного» NGAL не адсорбировалось и выделилось в мочу. Возможно, что повреждение части дистальных канальцев не привело к нарушению суммарной функции почек. Повышение NGAL мочи после длительного ИК надо расценивать как неблагоприятный фактор прогноза в ближайшие 48 часов. В ряде работ после операций на сердце с ИК для определения NGAL мочи использовали иммуно-ферментные (ИФА) наборы. Наблюдали ложноположительные результаты (от 18 до 40%) и низкую специфичность (от 52 до 78%) [25–30]. M. Bennett et al. (2008) определяли NGAL мочи с помощью иммунохемилюминисцентного метода, получен низкий процент (4%) ложноположительных результатов и специфичности (91,8%) [11]. Мета-анализ 19 исследований NGAL мочи и плазмы для диагностики ОПП подтвердил,

что определение NGAL является более точным при использовании иммунохемилюминисцентного метода, чем при определении с помощью ИФА наборов. Вывод мета-анализа исследований NGAL мочи и плазмы/сыворотки крови заключается также в том, что для диагностики ОПП правомерны оба способа [18].

NGAL мочи как ранний маркер ОПП после операций на сердце показал чувствительность теста от 78,3 до 84,4% и специфичность от 80 до 91%, с уровнем cutoff >150 нг/мл [11, 31, 34]. В приведённых работах ROC анализ NGAL мочи для ОПП 2–3-й стадии не проводили. Повышение NGAL мочи рассматривают как предиктор потребности в ЗПТ и внутрибольничной смертности с чувствительностью 75%, специфичностью 92 и 100%, уровнем cutoff >150 и >340 нг/мл [11, 34]. Мы определяли показания для ЗПТ с учётом предоперационного риска, неблагоприятных интраоперационных факторов, послеоперационных осложнений и NGAL мочи.

Важными представляются результаты ROC анализа А/КР мочи как маркера ранней диагностики ОПП. Простота определения, низкая стоимость обуславливают целесообразность теста, совместно с NGAL мочи, для определения прогноза ОПП [13].

Реабсорбция Na^+ это главная задача нефрона и собирающей трубочки. Потребляемый нефроном кислород, образующаяся аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) расходуются преимущественно на работу фермента активной реабсорбции: Na^+/K^+ АТФазы. FE_{Na} может варьировать между 0,5 и 5% [35]. Повышение M_{Na} >40 ммоль/л, FE_{Na} >1–3% и снижение M_{Kp} /Скр <20–40 могут расцениваться как признаки острого тубулярного некроза. Однако, в условиях быстро меняющейся клинической ситуации, при применении большого количества замещающих растворов и диуретиков, не существует показателей со 100% надёжностью [36, 37]. Возможно повышение M_{Na} перед ИК отражает состояние ишемии почки в результате стресса (образцы мочи брали до и после стернотомии). В ходе ИК сохраняется гипоперфузия почек как результат выброса прессорных аминов, непульсирующего кровотока, снижения потребления кислорода при гипотермии, что может подтверждать нарастание лактаемии. Наблюдаемая, вне зависимости от применения лазикса, гипернатриурия при ИК снижается через 4 часа и 16 часов после ИК. Однако, при FE_{Na} >1% и повышении NGAL и А/КР мочи следует думать о поражении канальцев [38]. Длительная преренальная ишемия может перейти в тубулярный некроз без своевременной коррекции экстраренальных нарушений.

Заключение

Определение NGAL и А/КР мочи после операций на сердце совместно с ранее применяемыми методами диагностики ОПП целесообразно при продолжительном ИК и пережатии аорты, переливании двух и более доз донорской эритроцитарной массы. Повышение уровней указанных маркеров высокочувствительно для ОПП 2–3-й стадии, что важно для тактики лечения и оценки показаний к началу ЗПТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosner M.H., Okusa M.D. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. Clin J Am Soc Nephrol. 2006. № 1. P. 19–32.
2. Kilo J., Margreiter J.E. et al. Slightly elevated serum creatinine predicts renal

failure requiring hemofiltration after cardiac surgery. Heart Surg Forum. 2005. № 8 (1). P. 34–38.

3. Elahi M.M., Lim M.Y., Joseph R.N. et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2004. № 26 (5). P.1027–1031.

4. Perez-Valdivieso J.R., Monedero P., Vives M. et al. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study. BMC Nephrol. 2009. № 10. P. 27.

5. John R. Prowle and Rinaldo Bellomo. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. Nat. Rev. Nephrol. 2010. № 6. P. 521–529.

6. Bapat V., Sabetai M., Roxburgh J. et al. Early and intensive continuous venovenous hemofiltration for acute renal failure after cardiac surgery. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2004. № 3. P. 426–430

7. Барбараш Л.С., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л. и др. Обоснование ранней заместительной почечной терапии при полиорганной недостаточности. Общая реаниматология. 2010. № 6 (6). С. 29–33.

8. Табакьян Е.А., Партигулов С.А., Савушкина Т.Н. и др. Гемофильтрация и гемодиализ в профилактике и лечении острой почечной недостаточности после операций на сердце с искусственным кровообращением. Общая реаниматология. 2012. № 8 (1). С. 36–40.

9. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P. and the ADQI workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004. № 8. P. 204–212.

10. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007. № 11. P. 31.

11. Bennett M., Dent C.L., Ma Q. Dastrala S. 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.

12. Nejat M., Pickering J.W., Devarajan P. et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. Kidney Int. 2012. № 81. P. 1254–1262.

13. 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 (5). P. 905–914.

14. 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. P. 17–23.

15. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y. et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin J Am Soc Nephrol. 2007. № 18. P. 407–413.

16. Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin siderophore- iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest. 2005. № 115. P. 610–621.

17. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006. № 15. P. 442–449.

18. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al. NGAL Meta-analysis Investigator Group. 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). P.1012–1024.

19. M. Rachel Cullen, Patrick T. Murray, Maria C. Fitzgibbon. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil-gelatinase-associated lipocalin. Annals of Clinical Biochemistry. 2012. № 49. P. 190–193.

20. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. Сс. 70, 95, 344.

21. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S. et al. A Clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol. 2005. № 16. P. 162–168.

22. Englberger L., Suri R.M., Li Z. et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients under going cardiac surgery. Critical Care. 2011. № 15 (1). P. 16.

23. Karkouti K., Wijesundera D.N., Yau T.M. et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: focus on modifiable risk factors. Circulation. 2009. № 119. P. 495–502.

24. Roscitano A., Benedetto U., Goracci M. et al. Intraoperative Continuous Venovenous Hemofiltration during Coronary Surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2009. № 17. P. 462–466.

25. Tuladhar S.M., Puntmann V.O., Soni M. et al. Rapid detection of acute kidney

injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009. № 53. P. 261-266.

26. Xin C., Yulong X., Yu C. et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2008. № 30. P. 904-913.

27. Lima E.D., Miranda R., Machado M. Role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the early diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass *J Am Soc Nephrol.* 2008. № 19. P. 569.

28. Koyner J.L., Bennett M.R., Worcester E.M. et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008. № 74. P. 1059-1069.

29. Wagener G., Gubitosa G., Wang S. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2008. № 52. P. 425-433.

30. Wagener G., Jan M., Kim M. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006. № 105. P. 485-491.

31. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S. et al. 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. P. 127.

32. Cruz D. de Cal M., Garzotto F., Perazella M.A. et al. Neutrophil gelatinase-

associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010. № 36 (3). P. 444-451.

33. Constantin J.M., Futier E., Perbet S. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study. *J Crit Care.* 2010. № 25 (1). P. 176.

34. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery — a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009. № 37 (2). P. 553-560.

35. Stefan Silbernagl. Активная реабсорбция ионов Na^+ и её последствия. Камкин А.Г., Каменский А.А. (ред.). Фундаментальная и клиническая физиология: учебник для студентов высших учебных заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2004. С. 935-946.

36. Эндре З.Х. Острая почечная недостаточность. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренс (ред.). Руководство по нефрологии. М.: Медицина. 2000. С. 302-324.

37. Вильям Дж. Маршалл. Клиническая биохимия. СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2000. с. 69-78.

38. Maryam Nejat, John W. Pickering, Prasad Devarajan et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney International.* 2012. № 81. P. 1254-1262.

