

© М.А.Шаленкова, З.Д.Михайлова, П.Ф.Климкин, 2015
УДК 616.12-036.11-06:616.155.34

М.А. Шаленкова¹, З.Д. Михайлова¹, П.Ф. Климкин¹

СОДЕРЖАНИЕ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ В КРОВИ И МОЧЕ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

¹Кардиологическое отделение Городской клинической больницы №38 г. Нижний Новгород, Россия

M.A. Shalenkova¹, Z.D. Mikhailova¹, P.F. Klimkin¹

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN CONTENT IN BLOOD AND URINE WITH COMPLICATED COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME

¹department of Cardiology Municipal State Clinical Hospital №38 Health Service of Nizhny Novgorod, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить уровни липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в сыворотке крови (s-NGAL) и моче (u-NGAL) и их клиническую значимость при осложненном течении острого коронарного синдрома (ОКС) в госпитальном периоде. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 113 больных (81 мужчина и 32 женщины, средний возраст 59,5±9,6 года) с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) у 59 и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – у 54 больных. В 1–3-й день госпитализации определяли содержание s-NGAL и u-NGAL, сывороточный креатинин (сКр). В госпитальном периоде оценивали частоту развития осложнений. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Уровень s-NGAL и u-NGAL при ОКСпST [209,2 (146,79; 489,48) и 6,8 (1,8; 30,78)] был выше, чем при ОКСбпST [192,3 (124,7; 276) и 3,2, (1,8; 5,73) p=0,136 и p=0,009 соответственно]. Острое повреждение почек (ОПП) по рекомендациям KDIGO было диагностировано у 11 пациентов с ОКС. Выявлен более высокий уровень s-NGAL и u-NGAL у пациентов с ОКС с ОПП [422,04 (166,82; 768,92) и 21,8 (2,31; 64,74)] в отличие от лиц без ОПП [194,61 (133,15; 338,35) и 3,9 (1,8; 8,6) p=0,06 и p=0,09 соответственно], однако различия не достигли статистической значимости. У 53 больных течение ОКС было осложненным. При осложненном течении ОКС медиана s-NGAL [266,0 (144,39; 508,2)] была достоверно выше в 1,5 раза, чем у лиц без развития осложнений [172,61 (132,3; 262,68)], p=0,02. Однако содержание u-NGAL у пациентов как с осложненным течением ОКС [3,81 (1,81; 10,09)], так и с неосложненным течением [4,35 (1,79; 10,43)] было сопоставимо (p=0,9). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных с ОКС с развитием осложнений получен более высокий уровень s-NGAL по сравнению с пациентами с неосложненным течением.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, NGAL, острое повреждение почек, осложненное течение.

ABSTRACT

THE AIM: to study levels of NGAL in the blood serum (s-NGAL) and in the urine (u-NGAL) and their clinical relevance to the complicated clinical course of acute coronary syndrome (ACS) during hospital stay. **PATIENTS AND METHODS.** 113 patients were examined (81 males and 32 females, average age 59,5±9,6 years) and 59 were diagnosed ACS with ST segment rise (ACS-STR), 54 – without ST segment rise (ACS-SwSTR). During the first three days of hospital stay the following parameters were measured: s-NGAL and u-NGAL content and serum creatinine (sCr). Throughout the hospital stay, frequency of complications was observed and analysed. **RESULTS.** s-NGAL and u-NGAL levels at ACS-STR [209,2 (146,79; 489,48) and 6,8 (1,8; 30,78) respectively] were higher than at ACS-SwSTR [192,3 (124,7; 276) and 3,2, (1,8; 5,73), p=0,136 and p=0,009 respectively]. Acute kidney injury (AKI) was diagnosed upon the recommendations of KDIGO by sCr index for 11 ACS patients. Higher s-NGAL and u-NGAL levels were diagnosed for ACS patients with AKI [422,04 (166,82; 768,92) and 21,8 (2,31; 64,74)] in contrast to patients not having AKI [194,61 (133,15; 338,35) and 3,9 (1,8; 8,6), p=0,06 and p=0,09 respectively], however differences didn't reach a statistical significance. 53 patients had a complicated course of ACS. For these patients median s-NGAL indexes [266,0 (144,39; 508,2)] were accurately half as large again than for the patients who did not develop complications [172,61 (132,3; 262,68)] (p=0,02). Nevertheless, u-NGAL content for both patients with complicated course [3,81 (1,81; 10,09)] and patients with non-complicated ACS course [4,35 (1,79; 10,43)] was comparable (p=0,9). **CONCLUSION.** ACS patients, who developed complications, got a higher s-NGAL level, as compared to the patients with non-complicated course.

Key words: acute coronary syndrome, NGAL, acute kidney injury, complicated course of a disease.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь их острые формы, – ведущая причина смерти населения РФ (вклад в общую смертность составляет 55,4%) [1]. В то же время, известно, что даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти [2]. В настоящее время сохраняется необходимость поиска новых возможностей в прогнозировании течения острого коронарного синдрома (ОКС) [3].

NGAL считается одним из наиболее информативных биомаркеров ОПП [4, 5]. При этом отмечается, что NGAL может быть маркером для прогнозирования развития других осложнений ОКС, что требует дальнейшего изучения [6].

Цель исследования: изучить уровни NGAL в крови и моче и их клиническую значимость при осложненном течении ОКС в госпитальном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 113 больных (81 мужчина и 32 женщины, средний возраст $59,5 \pm 9,6$ года), госпитализированных экстренно в городские инвазивный и неинвазивный стационары с диагнозом ОКС: ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) у 59 (52,2%) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) у 54 (47,8%) больных, с клинической симптоматикой заболевания от нескольких часов до суток.

Критерием включения в исследование был типичный ангинозный приступ в сочетании с изменениями ЭКГ, характерными для ОКСпST и ОКСбпST, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включали лиц старше 75 лет, а также имеющих тяжелую сопутствующую патологию, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м².

Диагноз ОКС устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК [7]. Обследование и лечение больных с ОКС проводили в соответствии с действующими рекомендациями. Диагностику ОПП проводили согласно рекомендациям KDIGO (2012) [8]. При этом ОПП по уровню сывороточного креатинина (сКр) диагностировали следующим образом: 1) с помощью базального (расчетного) сКр, соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м² и сравнивали его с сКр при поступлении (сКр1). У подавляющего большинства пациентов данные об уровне сКр в течение последних 7 дней отсутствовали, потому для

диагностики ОПП использовали базальный сКр. 2) За исходный принимали сКр в момент госпитализации, с дальнейшей его оценкой в динамике через 24–72 ч (сКр2).

У всех пациентов в 1–3-й день госпитализации определяли содержание сывороточного NGAL (s-NGAL) и мочевого NGAL (u-NGAL) в нг/мл иммуноферментным методом [Human Lipocalin-2/NGAL «Quantikine ELISA, R&D Systems» (США)]. В эти же сроки в крови определяли концентрацию сКр (мкмоль/л) колориметрическим методом (кинетика) (уровень сКр определяли у всех больных также повторно через 24–72 ч). Уровни отсечения, предложенные фирмой-производителем реактивов, для s-NGAL и u-NGAL составляли 177 и 72 нг/мл соответственно.

В госпитальном периоде оценивали частоту развития следующих кардиоваскулярных осложнений (далее – осложнений): острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), кардиогенный шок (КШ), атриовентрикулярная (AV) блокада II–III степени, пароксизм наджелудочковой тахикардии (НЖТ), фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) высоких градаций по Lown, синдром слабости синусового узла (СССУ), острая аневризма левого желудочка (ОАЛЖ), ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС), рецидив острого инфаркта миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0 (SPSS: «An IBM Company», США). При приближенно нормальном распределении данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (+SD). При распределении, отличном от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (P₂₅; P₇₅) в %. Для сравнения количественных данных использовался U-тест Манна–Уитни. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена, между количественными и качественными признаками – γ-корреляции. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные с ОКСпST и ОКСбпST были сопоставимы по возрасту, полу, данным анамнеза и различались лишь по частоте перенесенного острого

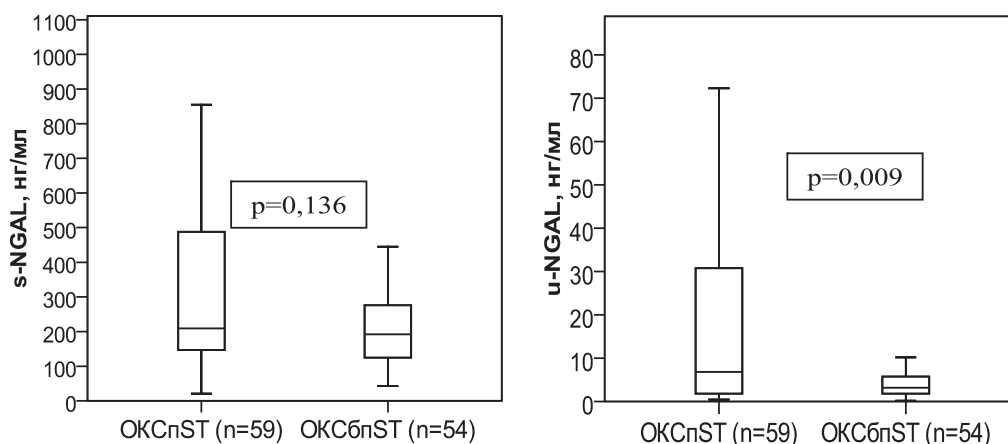


Рисунок. Уровни s-NGAL и u-NGAL у больных с разными формами ОКС, Ме (P_{25} ; P_{75}).

инфаркта миокарда (ИМ), 11,9 и 36,2% соответственно ($p=0,004$).

В табл. 1 приведены результаты определения концентрации сКр при поступлении (сКр1) и в динамике (сКр2) у больных с разными формами ОКС.

У пациентов объединенной группы с ОКС наблюдалось повышение содержания сКр в динамике [77,7 (67,6; 92,2) и 80,4 (70,8; 95,7)] ($p=0,03$). Вместе с тем, при рассмотрении раздельно подгруппы пациентов с OKCnST и OKCbпST (см. табл. 1) статистически значимых различий не выявлено, что, вероятно, связано с относительно небольшой численностью подгрупп.

У больных с разными формами ОКС проведен анализ уровня s-NGAL и u-NGAL (рисунок).

Концентрация s-NGAL при OKCnST и OKCbпST статистически значимо не различалась 209,2 (146,79; 489,48) и 192,3 (124,7; 276) соответственно. В то же время, уровень u-NGAL у больных с OKCnST [6,8 (1,8; 30,78)] был в 2 раза выше, чем при OKCbпST [3,2, (1,8; 5,73)] (см. рисунок), хотя и находился в пределах референсных значений.

У 11 пациентов с ОКС был установлен диагноз ОПП 1 стадии по критериям KDIGO (у 7 – по базальному сКр, у 4 – по динамике сКр): 7 (63,6%) больных с OKCnST и 4 (36,4%) – OKCbпST ($p=0,5$).

Таблица 1

Уровни сКр при поступлении и в динамике у больных с разными формами ОКС при осложненном и неосложненном течении, Ме (P_{25} ; P_{75})

Показатель	Форма ОКС	
	OKCnST (n=59)	OKCbпST (n=54)
сКр1, мкмоль/л	74,8 (61,5; 87,7)	79,1 (70,2; 94,7)
сКр2, мкмоль/л	76,3 (68,0; 94,1)	81,3 (71,8; 98,2)

Примечание. Различия статистически незначимы.

Средняя концентрация s-NGAL у больных с ОКС с наличием ОПП (n=11) более чем в 2 раза превышала нормальные значения – [422,04 (166,82; 768,92), $p<0,05$]. Вместе с тем, уровень u-NGAL не превышала нормальных значений, хотя и наблюдалась тенденция к более высоким значениям при ОПП 21,8 (2,31; 64,74) и 3,9 (1,8; 8,6) соответственно, $p=0,09$. Важно понять, отмечалось ли повышение u-NGAL по сравнению с нормой при наличии ОПП? Если нет – то это надо как-то объяснить. Ведь u-NGAL – более тонкий и ранний маркер ОПП по сравнению с креатинином. Этот маркер используют для выявления ОПП тогда, когда креатинин еще нормальный. Складывается впечатление о том, что отсутствие значимых различий связано с тем, что у разных больных с u-NGAL определяли в разные сроки после госпитализации, а ведь это довольно «динамичный» показатель. Было бы интересно сопоставить динамику креатинина и u-NGAL у больных с установленным ОПП.

Уровень u-NGAL выше 72 нг/мл был у 9 пациентов с ОКС и лишь у 2 из них ОПП диагностировано по величине сКр: у одного по базальному сКр, у другого – по динамике сКр.

Содержание s-NGAL более 177 нг/мл было у 61 больного с ОКС и только у 8 из них ОПП диагностировано по уровню сКр (у 6 – по базальному сКр, у 2 – по динамике сКр).

Следует отметить, что ОПП, диагностированное по динамике сКр, не всегда сопровождается увеличением уровня биомаркеров (NGAL, IL-18, KIM-1) и, в то же время, повышение их содержания не всегда сопровождается увеличением концентрации сКр или снижением диуреза [9–11]. В связи с этим предлагается выделять «нарушение функции» (повышение содержания сКр) и «повреждение» почек (повышение биомаркеров повреждения) или их сочетание [12].

При проведении непараметрического корреляционного анализа рассчитывали коэффициент γ . Наличие ОПП при ОКС ассоциировалось с более высоким уровнем s-NGAL ($\gamma=0,345$; $p=0,02$) и u-NGAL ($\gamma=0,321$; $p=0,04$).

В соответствии с уровнями отсечения, предложенными фирмой-производителем реактивов, устанавливали диагностическую точность s-NGAL и u-NGAL для диагностики ОПП в данной выборке. При величине s-NGAL более 177 нг/мл чувствительность и специфичность метода для диагностики ОПП по уровню сКр у пациентов с ОКС в исследуемой выборке составили 72,7 и 48%, а при величине u-NGAL более 72 нг/мл – 20 и 93% соответственно.

В зависимости от развития или отсутствия осложнений больные с ОКС были разделены на две подгруппы: с осложненным ($n=53$) и неосложненным ($n=60$) течением. Осложненное течение чаще диагностировали при ОКСпST (54,2%) по сравнению с ОКСбпST (38,9%), $p=0,1$. У 34 (64,2%) больных с ОКС диагностировали одно, у 19 (35,8%) – два кардиоваскулярных осложнений и более.

При осложненном течении ОКС установлено более высокое содержание s-NGAL по сравнению с пациентами без развития осложнений: 266,0 (144,39; 508,2) и 172,61 (132,3; 262,68) соответственно, $p=0,02$. В то же время, значения u-NGAL не превышали нормальных пределов и не различались как при неосложненном, так и при осложненном течении: 4,35 (1,79; 10,43) и 3,81 (1,81; 10,09) соответственно, $p=0,9$. Отдельно проанализированы уровни s-NGAL и u-NGAL у больных с разными формами ОКС при осложненном и неосложненном течении (табл. 2).

Уровень s-NGAL был статистически значимо выше нормальных значений у больных с осложненным течением ОКС независимо от подъема ST. Вместе с тем, концентрация u-NGAL во всех подгруппах не превышала нормальных значений.

У больных с ОКС выявлена прямая взаимосвязь на уровне тенденции между содержанием s-NGAL и величиной u-NGAL при неосложненном течении

заболевания ($R_s=0,227$; $p=0,08$). Установлена связь уровня s-NGAL с развитием осложнений в госпитальном периоде ОКС ($\gamma=0,251$; $p=0,006$) в целом по группе и при ОКСпST ($\gamma=0,27$; $p=0,03$).

При величине s-NGAL более 177 нг/мл чувствительность и специфичность метода для прогнозирования развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ОКС в исследуемой выборке составили 67,3 и 55,9%, а при величине u-NGAL более 72 нг/мл – 7,5 и 91,4% соответственно.

Таким образом, чувствительность уровней s-NGAL для диагностики как ОПП, так и прогнозирования кардиоваскулярных осложнений в исследуемой выборке была сопоставимой с меньшей специфичностью. Напротив, уровни u-NGAL в данной выборке показали высокую специфичность для выявления изучаемых конечных точек и крайне низкую чувствительность.

Все осложнения разделили на urgentные (ОЛЖН, КШ, АВ – блокада III ст., ОАЛЖ, рецидив ИМ, ОНМК) и неurgentные (пароксизм НЖТ, ФП, ЖЭ, CCCY, АВ – блокада II ст., РПИС). Из 53 больных с осложненным течением у 23 (43,4%) развились различные urgentные осложнения, в том числе у 2 больных (3,8%) – по 2 urgentных осложнения, у 11 пациентов (20,8%) – два неurgentных осложнения и более. В период госпитализации умер один больной с ОКС, причина смерти – ОНМК.

У пациентов с ОКС в сочетании с ОПП кардиоваскулярные осложнения развились у 54,5%, а у лиц без ОПП – у 46,1% ($p=0,7$). Наличие urgentных и неurgentных осложнений ассоциировалось с тем, что концентрация s-NGAL превышала нормальные значения: 301,6 (157,96; 630,86) и 246,2 (111,9; 475,78) соответственно, $p<0,05$. При этом уровень u-NGAL оставался в пределах референтных значений: 5,87 (2,06; 12,12) и 3,46 (1,71; 7,4) соответственно, $p>0,1$.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОПП является одним из осложнений ИМ. Тяжесть состояния больных ассоциируется с уве-

Таблица 2

Уровни s-NGAL и u-NGAL у больных с разными формами ОКС при осложненном и неосложненном течении, Me (P_{25} ; P_{75})

Форма ОКС	Течение	s-NGAL, нг/мл	u-NGAL, нг/мл
ОКСпST ($n=59$)	осложненное ($n=32$)	308,91 (149,58; 637,72) ^a	6,54 (1,38; 51,2) ^c
	неосложненное ($n=27$)	173,0 (144,6; 221,6) ^b	7,08 (1,8; 29,98) ^d
p		0,07	0,8
ОКСбпST ($n=54$)	осложненное ($n=21$)	236,56 (129,77; 328,15) ^a	2,71 (1,81; 4,94) ^c
	неосложненное ($n=33$)	172,4 (119,66; 272,67) ^b	3,55 (1,64; 6,62) ^d
p		0,3	0,5

^a $p=0,1$; ^b $p=0,6$; ^c $p=0,05$; ^d $p=0,07$.

личением частоты этого синдрома. Так, в исследовании G. Marenzi и соавт. [15] у больных с ИМ, осложнившимся развитием кардиогенного шока, частота выявления ОПП составила 55% и 22% из них нуждались в проведении курса заместительной почечной терапии.

Уровень s-NGAL выше у пациентов с ИМ по сравнению со стабильной стенокардией и практически здоровыми добровольцами. В свою очередь, сывороточная концентрация фермента, как правило, выше при ИМ с подъемом сегмента ST по сравнению с ИМ без подъема сегмента ST [13]. Авторы связывали это не столько с нарушением функции почек, сколько с провоспалительным статусом при сердечно-сосудистых катастрофах.

В нашем исследовании практически у половины пациентов отмечалось осложненное течение ОКС. И хотя в целом состояние пациентов было не столь критическим, как в исследовании G. Marenzi и соавт. [15], мы также отметили увеличение концентрации s-NGAL.

Результаты исследований о роли u-NGAL при ОКС противоречивы. В работе М.В. Мензорова и соавт. продемонстрирована роль u-NGAL в прогнозировании развития ОПП у пациентов с ОКС [14]. В нашем исследовании это подтвердить не удалось, содержание u-NGAL у больных с ОКСнST по сравнению с ОКСбпST сохранялось в нормальных пределах.

Известно, что NGAL является одним из наиболее перспективных маркеров для диагностики и прогнозирования развития ОПП, и его содержание при ОПП значительно повышается как в крови, так и в моче [4]. М.Г. Плющ и соавт. показали, что концентрация u-NGAL увеличивалась в 2–6 раз после открытых операций на сердце, а через 24 ч после оперативного вмешательства возвращалась к исходному уровню [16]. Однако в другом исследовании повышенный уровень NGAL сохранялся около 48 ч после достижения максимального уровня [17].

В нашем исследовании у больных с ОКС при развитии ОПП были выявлены более высокие значения s-NGAL по сравнению с нормой.

В нашей выборке для диагностики ОПП (1 стадии) u-NGAL (>72 нг/мл) имел высокую специфичность (93%) и низкую чувствительность (20%). В исследовании Е.А. Табакьян и соавт. для диагностики ОПП I–III стадий (точка отсечения более 132 нг/мл) была получена низкая чувствительность определения u-NGAL (57,1%). В то же время, следует отметить, что для диагностики ОПП II–III стадий чувствительность метода в этой работе составила

уже 88,9%. При этом специфичность теста была высокой (96,7%) независимо от стадии ОПП [20].

Результаты исследований о возможности использования NGAL в прогнозировании развития ОПП неоднозначны. Одни авторы сообщают о том, что уровень s-NGAL и u-NGAL с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировал развитие ОПП [21], тогда как другие этот вывод не подтверждают [22]. По данным S. Lindberg и соавт. s-NGAL расценивали в качестве предиктора смертности от всех причин и развития неблагоприятных сердечных событий [11]. В работе Т.Н. Chen и соавт. u-NGAL был предиктором смерти [22]. Во многом упомянутые расхождения могут быть связаны с особенностями дизайна исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время биохимический контроль при ОКС предполагает, в первую очередь, определение концентрации тропонина и NT-proBNP. Вместе с тем, накапливаются данные о том, что динамика уровня s-NGAL также может быть полезна при оценке возможности развития сердечно-сосудистых осложнений. Вариабельность концентрации u-NGAL в рамках кардиоренального синдрома 1 типа при ОПП I ст. требует разработки четких временных критериев для забора мочи. Направленные на решение этого вопроса дальнейшие исследования могут способствовать увеличению прогностической ценности данного показателя.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здравоохранение в России 2013: Стат. сб./Росстат. М., 2013; 25 [Zdravooohranenie v Rossii 2013: Stat. sb./Rosstat. M., 2013; 25]
2. Tessone A, Gottlieb S, Barbash IM et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency. *Cardiology* 2007; 108(3): 193-199
3. Эрлих АД, Грацианский НА. Острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. *Кардиология* 2012; (10): 9-16 [Jerlii AD, Gracianskij NA. Ostryj koronarnyj sindrom bez podjomov segmenta ST v praktike rossijskikh stacionarov: sravnitel'nye dannye registrov REKORD-2 i REKORD. *Kardiologija* 2012; (10): 9-16]
4. Вельков ВВ. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. Клинико-лабораторный консилиум 2011; 2 (38): 90–100 [Vel'kov VV. NGAL – «renal'nyj troponin», rannij marker ostrogo povrezhdenija почек: aktual'nost' dlja nefrologii i kardiohirurgii. *Kliniko-laboratornyj konsilium* 2011; 2 (38): 90–100]
5. Смирнов АВ, Какюков ИГ, Добронравов ВА, Румянцев АШ. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014; 18(2): 8-24 [Smirnov AV, Kaiukov IG, Dobronravov VA, Rumyantsev AS. Ostroe povrezhdenie почек: kontseptual'ny'e problemy'. *Nefrologija* 2014; 18(2): 8-24]
6. Akcay AB, Ozlu MF, Sen N et al. Prognostic significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Invest Med* 2012; 60 (2): 508-13

7. Оганов РГ. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Оганов РГ, ред. 2-е изд., «Силиция-Полиграф», М., 2009; 168-177; 296-299 [Oganov RG. *Nacional'nye klinicheskie rekomendacii. Sbornik*. Oganov RG, red. 2-e izdanie, Siliceja-Poligraf, M., 2009; 168-177; 296-299]
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (Suppl.)* 2012; (2): 1-138
9. Chariton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(7): 1301-1311
10. Мензоров МВ, Шутов АМ. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов в прогнозировании острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом. *Клин мед* 2014; 92(3): 54-58 [Menzorov MV, Shutov AM. Lipokalin, assotsiirovanny s zhelatinazoy neytrofilov v prognozirovanii ostrogo povrezhdeniya pochk u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. *Klin med* 2014; 92(3): 54-58]
11. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R 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): 339-345
12. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Ефремовцева МА и др. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы. *Тер арх* 2014; 6: 88-93 [Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Efremovtseva MA i dr. Biomarkery ostrogo povrezhdeniya pochk: sovremennye predstavleniya i perspektivy. *Ter arkh* 2014; 6: 88-93]
13. Kafkas N, Demponeras C, Zouboulouglou F et al. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease. *Int J Inflam* 2012; 2012:189-197
14. Мензоров МВ, Шутов АМ, Макеева ЕР и др. Роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в раннем прогнозировании острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом. *Фундаментальные исследования* 2013; (9): 698-702 [Menzorov MV, Shutov AM, Makeeva ER i dr. Rol' lipokalina, associirovannogo s zhelatinazoy neytrofilov v rannem prognozirovanii ostrogo povrezhdeniya pochk u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; (9): 698-702]
15. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Crit Care Med* 2010; (38): 438-444
16. Плющ МГ, Ярустовский МБ, Абрамян МВ и др. Нейтрофильно-желатиназоассоциированный липокалин – ранний маркер острого повреждения почек у пациентов после открытых операций на сердце и сосудах. *Бюл НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2012; (3): 53-59 [Plyushch MG, Yarustovskiy MB, Abramyan MV i dr. Neytrofil'no-zhelatinazoassotsiirovanny lipokalin – ranniy marker ostrogo povrezhdeniya pochk u patsientov posle otkrytykh operatsiy na serdtse i sosudakh. *Byul NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN* 2012; (3): 53-59]
17. Liu XL, Wang ZJ, Yang Q 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): 1051-1056
18. Мензоров МВ, Шутов АМ, Серов ВА и др. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Нефрология* 2012; 16 (1): 40-44 [Menzorov MV, Shutov AM, Serov VA i dr. Ostroe povrezhdenie pochk u bol'nykh infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. *Nefrologiya* 2012; 16 (1): 40-44]
19. Schilcher G, Ribitsch W, Otto R 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; 12: 39
20. Табакьян ЕА, Партигулов СА, Лепилин МГ и др. Ранняя диагностика острого повреждения почек при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология* 2013; 9 (1): 51-57 [Tabak'jan EA, Partigulov SA, Lepilin MG i dr. Rannjaja diagnostika ostrogo povrezhdeniya pochk pri operacijah na otkrytom serdce s iskusstvennym krovoobrashcheniem. *Obshhaja reanimatologija* 2013; 9 (1): 51-57]
21. Torregrosa I, Montoliu C, Urios 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
22. Chen TH, Chang CH, Lin CY et al. Acute kidney injury biomarkers for patients in a coronary care unit: a prospective cohort study. *PLoS One* 2012; 7 (2): 323-328

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.03.2015 г.
Принята в печать: 02.11.2015 г.