

© В.В. Жежа, О.Б. Кузьмин, Р.А. Либис, Н.П. Горбунова, 2017

УДК 616.611-002-036.12-06-053.32

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-53-58

*В.В. Жежа<sup>1</sup>, О.Б. Кузьмин<sup>1</sup>, Р.А. Либис<sup>2</sup>, Н.П. Горбунова<sup>2</sup>*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ МОЧИ NGAL И KIM-1 ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии, <sup>2</sup>кафедра госпитальной терапии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

*V.V. Zhezha<sup>1</sup>, O.B. Kuzmin<sup>1</sup>, R.A. Libis<sup>2</sup>, N.P. Gorbunova<sup>2</sup>*

## APPLYING OF URINE BIOMARKERS NGAL AND KIM-1 FOR EARLY DETECTION OF RENAL PROXIMAL TUBULAR DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, <sup>2</sup>Department of Hospital therapy Orenburg State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** выяснить возможность применения биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев (ПК) и тубулоинтерстиция у недиабетических больных с АГ с ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании участвовали 60 больных (16 мужчин и 44 женщины, в возрасте 60,4±8,37 года) с первичной или нефрогенной АГ II–III степени, которые были разделены на группы: 1-я группа с СКФ >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, n = 27, 2-я группа с СКФ 60–74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, (n=18), 3-я группа с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 15). Группу контроля составили 15 нормотензивных лиц (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст 49,8±9,68 года) без явных признаков заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. Всем пациентам проведено комплексное обследование с определением содержания в моче NGAL («Human NGAL ELISA kit») и KIM-1 («Human KIM-1 Immunoassay ELISA»). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В моче больных 2-й и 3-й группы выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание NGAL в 2,62 и 7,22 раза соответственно. Прирост концентрации KIM-1 мочи в этих же группах пациентов составил 2,12 и 3,14 раза соответственно. Похожие результаты были получены и в выделенной группе (n = 30) больных с АГ с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ). Концентрация NGAL мочи в группе таких больных с легкой дисфункцией почек (СКФ 67,2±5,93 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) превышала показатели группы сравнения в 2,36 раза, а в группе пациентов с выраженным нарушением функции почек (СКФ 53,6±6,67 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – в 9,09 раза (p < 0,05). Аналогичные данные прироста содержания KIM-1 в моче больных с ХСНсФВ составили 1,84 и 6,87 раза соответственно (p < 0,05). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Прирост NGAL мочи более чем в 2,5 раза или прирост KIM-1 мочи более чем в 2 раза по сравнению с нормальными значениями может быть диагностическим маркером раннего повреждения ПК и тубулоинтерстиция у недиабетических больных с АГ с С2 стадией ХБП.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, NGAL, KIM-1.

### ABSTRACT

**THE AIM:** to investigate the possibility of the use of urine biomarkers NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and KIM-1 (kidney injury molecule-1) for early detection of damage to proximal tubules (PT) and tubulointerstitium in nondiabetic hypertensive patients with CKD stage 2. **PATIENTS AND METHODS.** The research involved 60 patients (16 men and 44 women, mean age 60,4±8,37 years) with primary and nephrogenic hypertension, which were divided into 3 groups: 1 gr. with GFR >85 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 2 gr. with GFR 60-74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, and 3 gr. with GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, The control group consisted 15 normotensive individuals (6 men and 9 women, mean age 49,8±9,68 years) without overt signs of kidney and cardiovascular diseases. All patients carried out a comprehensive survey with determination the content of urine NGAL («Human NGAL ELISA kit») and KIM-1 («Human KIM-1 Immunoassay ELISA»). **RESULTS.** Increased NGAL content in the urine of patients 2 and 3 gr. were identified respectively in 2,62 and 7,22 times compared with the control group. Augmentation the concentration of KIM-1 in the urine of the same patients groups was respectively 2,12 and 3,14 times. Similar results were obtained in a selected group (n = 30) of hypertensive patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. Urinary NGAL concentration in the group of patients with mild renal dysfunction (GFR 67,2±5,93 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) was higher than the comparison group data in 2,36 times, and in the patients with severe renal impairment (GFR 53,6±6,67 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) – to 9,09 times (p < 0,05). Similar data growth KIM-1 content in the urine of the patients with CHFpEF were respectively 1,84 and 6,87 times (p < 0,05). **CONCLUSION.** Urinary NGAL increase by more than 2,5 times and increase urinary KIM-1 more than 2 times compared with normal values can be diagnostic marker of early damage of PT and tubulointerstitium in nondiabetic hypertensive patients with stage 2 CKD.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic kidney disease, NGAL, KIM-1.

Кузьмин О.Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7.  
Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включавшего 15570 человек, хроническая болезнь почек (ХБП), оцениваемая по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), встречается у 36,6% лиц с артериальной гипертензией (АГ). Из них у 34,8% выявляют ХБП С2 стадии (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а у 1,8% – С3а и более тяжелые стадии заболевания (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [1]. Сейчас становится все более очевидным, что формирование нефропатии у гипертензивных больных с С2 стадией ХБП, особенно уже имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС) и/или другие сердечно-сосудистые заболевания, ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и ухудшением прогноза их жизни [2, 3]. В связи с этим существенное значение приобретает разработка новых подходов к раннему выявлению повреждения почек у больных с АГ, включая пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ). Одним из таких подходов может быть определение в моче NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почки-1) и других биомаркеров повреждения проксимальных канальцев (ПК) и тубулоинтерстиция, рекомендуемых в качестве дополнительных критериев для улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных с острым повреждением почек [4–6].

Цель работы – выяснить возможность применения биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления повреждения ПК и тубулоинтерстициальной ткани у недиабетических больных с АГ с С2 стадией ХБП.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 гипертензивных больных обоего пола, госпитализированных по поводу ухудшения течения АГ II–III степени. Пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом не включали в исследование. Всем больным проведено комплексное нефроурологическое обследование с оценкой содержания в утренней порции мочи креатинина, альбуминов и биомаркеров NGAL и KIM-1. Концентрацию креатинина в сыворотке крови и моче и содержание альбуминов в моче определяли с помощью фирменных реактивов на автоматическом анализаторе «BioSystems A25» («BioSystems», Испания). Величину СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ [7]. Количественное определение в моче биомаркеров NGAL и KIM-1 проведено с помощью наборов «Human

NGAL ELISA kit» («Hycult biotech», Нидерланды) и «Human KIM-1 Immunoassay ELISA» («R&D Systems», США) с использованием автоматического прибора «Watcher Bio-RAD PW40» и иммуноферментного анализатора «Microplate reader Bio-RAD 680» («Bio-RAD Laboratories Inc.», США). Образцы мочи предварительно центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин и хранили при температуре –70 °С до момента исследования. Группу сравнения составили 15 нормотензивных (6 мужчин и 9 женщин) здоровых лиц (средний возраст 49,8±9,68 года) без явных признаков почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные показали, что концентрация NGAL и KIM-1, выявляемая в моче здоровых испытуемых и больных с АГ с ХБП разной степени тяжести, находится в пределах референтных значений, указанных для соответствующих биомаркеров.

Для более точной оценки результатов исследования пациенты были разделены по величине СКФ на 3 группы: 1-я группа с СКФ>90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 27), 2-я группа с СКФ 60–74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 18), 3-я группа с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 15). У большинства пациентов с АГ была выявлена сопутствующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–III ФК NYHA. В связи с этим для выяснения характера сердечной декомпенсации (систолическая или диастолическая дисфункция) у всех пациентов с ХСН определяли величину фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца на ультразвуковом сканере «SonoAce X8» («Samsung Medison», Корея). Более подробная характеристика различных групп обследованных больных представлена в табл. 1.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «Statistica 6,0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического ± ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью критерия Манна–Уитни; частот –  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Значительную часть из 60 больных с АГ, включенных в исследование, составляли лица с клинически выраженной ХСН (81,7%), большинство из которых имели I–II ФК NYHA (см. табл. 1). Средняя величина ФВ ЛЖ в этой группе пациентов

составила 59,3±6,57%, что подтверждает наличие у большинства из обследованных гипертензивных больных клинически выраженной сопутствующей ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) [8]. Для оценки возможности раннего выявления повреждения ПК почек в этой категории пациентов содержание биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче дополнительно было исследовано в группе из 30 больных с АГ с ХСНсФВ II–III ФК NYHA, выделенной из общей группы пациентов.

Для общей группы больных с АГ была характерна также потеря альбуминов с мочой на уровне (10,9±11,7 мг/г креатинина), что существенно превышало аналогичный показатель в контрольной группе здоровых испытуемых (2,49±0,93 мг/г креатинина мочи). Исходя из того, что при альбуминурии А1 в диапазоне 10–29 мг/г креатинина мочи сохраняется связь между уровнем альбумина мочи и риском сердечно-сосудистых осложнений [7], для оценки содержания в моче исследуемых биомаркеров была дополнительно сформирована группа, в которую были включены 19 обследованных больных с АГ с отношением альбумин/креатинин мочи > 10 мг/г креатинина.

В табл. 2 представлены результаты, полученные при анализе исследуемых биомаркеров в

моче у больных с АГ, разделенных на группы с сохраненной и нарушенной функцией почек. В моче пациентов с сохраненной функцией почек уровень обоих биомаркеров существенно не изменился по сравнению с контрольными значениями, хотя и имел тенденцию к некоторому увеличению. Содержание NGAL в моче у больных с ХБП С2 и С3 стадий возросло в 2,62 и 7,22 раза соответственно по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), что прямо указывает на повреждение ПК и тубулоинтерстиция в этих категориях больных с АГ. В этих же группах был отмечен достоверный, но менее выраженный прирост концентрации в моче KIM-1. Содержание этого биомаркера в моче у пациентов с легкой и значительно нарушенной функцией почек возросло в 2,12 и 3,14 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). В отдельной группе больных с АГ с альбуминурией > 10 мг/г креатинина мочи содержание KIM-1 в моче существенно не изменилось, в то время как концентрация NGAL возросла в 2,02 раза ( $p < 0,05$ ). Оценка этих результатов показывает, что более чувствительным биомаркером недиабетического повреждения почек у больных с АГ является NGAL мочи, который позволяет более точно выявлять повреждение ПК и тубулоинтерстиция не только у больных с вы-

Таблица 1

**Характеристика обследованных больных с артериальной гипертензией [M±SD]**

Показатель	Общая группа пациентов n = 60	Стадии ХБП			Пациенты с альбуминурией > 10 мг/г креатинина, n = 19	Пациенты с ХСНсФВ II–III ФК NYHA, n = 30
		С1, n = 27	С2, n = 18	С3, n = 15		
Возраст, годы	60,4±8,37	60,1±9,50	60,7±8,06	60,6±7,30	56,6±7,32	61,1±6,67
Пол:						
мужской	16	5	5	6	8	7
женский	44	22	13	9	11	23
Систолическое АД, мм рт. ст.	178,7±12,6	176,0±11,3	179,8±11,6	182,0±15,7	181,2±10,9	178,3±12,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	101,9±6,39	101,2±5,96	102,5±7,33	102,7±6,45	102,2±5,88	100,1±7,92
Длительность АГ:	10,4±8,84	12,5±8,74	8,67±6,95	8,67±10,8	7,95±6,80	10,7±9,09
3–5 лет	23	7	9	7	12	11
6–10 лет	19	11	1	7	3	8
более 10 лет	18	9	8	1	4	11
Диагноз:						
эссенциальная гипертензия	39	21	11	7	12	20
хронический пиелонефрит	21	6	7	8	7	10
ХСН, ФК NYHA						
I	19	11	7	1	3	
II	28	10	9	9	11	28
III	2			2		2
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	84,4±37,2	72,8±39,4	89,9±41,6	131,6±62,3	82,5±30,4	83,1±36,2
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,4±19,1	94,2±7,50	67,3±5,22	51,3±6,58	70,3±16,5	72,6±16,9
Альбуминурия, мг/г креатинина мочи	10,9±11,7	8,42±5,53	11,2±8,20	14,9±20,4	22,7±15,8	9,97±7,12
NGAL мочи, нг/мл	6,04±9,67	3,29±2,33	4,61±2,55	12,7±17,8	3,55±2,23	7,60±12,8
KIM-1 мочи, нг/мл	2,23±1,82	1,42±1,37	2,37±1,42	3,52±2,29	2,09±1,62	3,70±6,48

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФК NYHA – функциональный класс Нью-Йоркской ассоциации сердца; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM-1 – молекула повреждения почки-1.

раженным нарушением почечной функции, но и у пациентов с легкой дисфункцией почек и лиц со средним уровнем СКФ  $70,3 \pm 16,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, имеющих альбуминурию в диапазоне 10–29 мг/г креатинина мочи.

Данные, полученные у больных с АГ с сопутствующей ХСНсФВ II–III NYHA, представлены в табл. 3. Присоединение ХСНсФВ усугубляло повреждение ПК и канальцевого тубулоинтерстиция, формирующееся у больных с АГ. Прежде всего, это касается лиц с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у которых был выявлен прирост содержания NGAL и KIM-1 в моче в 9,09 и 6,87 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. В отличие от общей группы пациентов с АГ, достоверное увеличение концентрации NGAL в моче было отмечено не только в группе больных с ХСНсФВ с СКФ 60–74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но и в группе пациентов с сохраненной функцией почек, у которых прирост этого показателя составил 2,12 раза ( $p < 0,05$ ). Содержание KIM-1 в этой группе пациентов с ХСНсФВ, как и в аналогичной группе лиц из общей популяции больных с АГ, существенно не изменилось.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В большинство клинических исследований, посвященных оценке прогностической ценности NGAL мочи как биомаркера повреждения ПК и тубулоинтерстиция, включены больные с ХБП с С3 и более тяжелыми стадиями заболевания. Их результаты свидетельствуют о том, что исходно повышенный уровень NGAL мочи, коррелирует

с величиной СКФ, концентрацией креатинина в сыворотке крови и потерей белка с мочой и может быть вспомогательным критерием, который не только отражает тяжесть ХБП, но и повышенный риск развития у таких пациентов сердечно-сосудистых осложнений [9–11]. В нашей работе выяснялась возможность использования NGAL мочи как диагностического теста для раннего выявления повреждения почек у недиабетических больных с АГ с С2 стадией ХБП. Результаты исследования показали, что коэффициент прироста этого биомаркера в моче составляет около 2,5 на каждую из изучаемых стадий ХБП. Следует отметить, что максимальную концентрацию NGAL в моче выявляли у пациентов с ХБП С3 стадии и сопутствующей ХСНсФВ II–III ФК NYHA. Поэтому имеются основания полагать, что присоединение ХСН даже с сохраненной фракцией выброса сопровождается выраженными изменениями ПК и тубулоинтерстиция. Ранее содержание NGAL в моче, повышенное в 4,73 раза относительно показателей у здоровых лиц аналогичного пола и возраста, было выявлено у нормотензивных больных систолической ХСН I–IV ФК NYHA (ФВ ЛЖ < 45%) со средним уровнем СКФ  $64 \pm 17$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [12].

Диагностическое и прогностическое значение KIM-1 мочи у больных с ХБП во многом остается неясным, хотя первоначальные данные, полученные у лиц с выраженной IgA-нефропатией, говорят о наличии взаимосвязи между исходным увеличением ее содержания в моче и повышенным риском быстрого прогрессирования ХБП в ко-

Таблица 2

#### Величина альбуминурии и содержание биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче у больных с артериальной гипертензией [M±SD]

Показатель	Здоровые испытуемые, n = 15	Стадии ХБП			Пациенты с альбуминурией > 10 мг/г креатинина, n = 19
		С1, n = 27	С2, n = 18	С3, n = 15	
Альбуминурия, мг/г креатинина мочи	2,49±0,93	8,42±5,53 *	11,2±8,80 *	14,9±20,4 *	22,7±15,8 *
NGAL мочи, нг/мл	1,76±4,18	3,29±2,33	4,61±2,55 *	12,7±17,8 *	3,55±2,23 *
KIM-1 мочи, нг/мл	1,12±0,55	1,42±1,37	2,37±1,42 *	3,52±2,29 *	2,09±1,62

Примечание. Здесь и в табл. 3: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов; KIM-1 – молекула повреждения почки-1. Достоверность различий данных – критерий Манна–Уитни, \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Таблица 3

#### Величина альбуминурии и содержание биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче у больных с артериальной гипертензией с ХСНсФВ [M±SD]

Показатель	Здоровые испытуемые, n = 15	Стадии ХБП			Пациенты с ХСНсФВ II–III ФК NYHA, n = 30
		С1, n = 12	С2, n = 9	С3, n = 9	
Альбуминурия, мг/г креатинина мочи	2,49±0,93	8,86±5,32 *	13,2±9,55 *	8,20±6,53 *	9,97±7,12 *
NGAL мочи, нг/мл	1,76±4,18	3,83±2,35 *	4,17±2,69 *	16,0±22,1 *	7,60±12,8 *
KIM-1 мочи, нг/мл	1,12±0,55	1,93±1,38	2,06±1,43 *	7,70±14,3 *	3,70±6,48 *

нечную стадию заболевания [13]. Вместе с тем, становится очевидным, что определение КИМ-1 в моче может быть использовано как диагностический тест для раннего выявления у больных систолической ХСН I–IV ФК NYHA с начальными стадиями ХБП, повреждения ПК и тубулоинтерстиция, которое у этой категории пациентов имеет неблагоприятное прогностическое значение [14, 15]. Результаты наших исследований показали, что концентрация КИМ-1 в моче достоверно возрастает в группе больных с АГ с ХБП С2–3 стадий, хотя и в меньшей степени по сравнению с NGAL. Аналогичные данные были получены в группах пациентов с ХСНсФВ II–III ФК NYHA. Можно поэтому полагать, что КИМ-1 является по сравнению с NGAL более инертным биомаркером повреждения ПК и тубулоинтерстициальной ткани. Данные, подтверждающие способность NGAL мочи выявлять более раннее, чем КИМ-1, повреждение канальцев почек, получены недавно в экспериментах на SHR-крысах с моделью солечувствительной АГ [16].

О более высокой чувствительности NGAL мочи как биомаркера раннего повреждения ПК и тубулоинтерстиция свидетельствуют также результаты, полученные в выделенной группе больных с АГ с альбуминурией А1 на уровне 10–29 мг/г креатинина. В этой группе пациентов со средней потерей альбуминов с мочой 22,7±15,8 мг/г креатинина был отмечен достоверный прирост концентрации NGAL в 2,02 раза, в то время как содержание в моче КИМ-1 существенно не изменилось. С учетом этих данных можно предположить, что раннее повреждение ПК и тубулоинтерстиция, выявляемое с помощью NGAL, может быть одной из причин, которые ускоряют у таких больных прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и повышают риск сердечно-сосудистых осложнений.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование биомаркеров повреждения почек наиболее активно обсуждается при остром повреждении почек. Их определение в моче выгодно отличается неинвазивностью и позволяет осуществлять своевременные лечебные мероприятия, направленные на снижение потребности в остром гемодиализе и трансформации в ХБП.

Определение NGAL и КИМ-1 в моче у пациентов с АГ может давать дополнительную важную информацию не только о наличии у них ХБП, но и способствовать индивидуализации лекарственной терапии. Известно, что ряд препаратов, ис-

пользуемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, например, каптоприл, диуретики, фибраты, способны вызывать интерстициальные нарушения. Однако в условиях системы обязательного медицинского страхования не существует общепринятых рекомендаций по выявлению последних. Наше исследование можно рассматривать как одно из первых в этом направлении.

*Авторы выражают признательность за помощь в выполнении работы коллективам клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией В.А. Царева) и отделения дневного стационара (заведующий отделением канд. мед. наук Т.Г. Губанова) Клиники ФГБОУ ВО «ОрГМУ», а также отделения кардиологии № 1 ГАУЗ «ООКБ № 2» (заведующая отделением М.А. Селиверстова) и отделения нефрологии ГБУЗ «ГКБ № 1» г. Оренбурга (заведующая отделением О.А. Салова).*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ощепкова ЕВ, Долгушева ЮА, Жернакова ЮВ и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии* 2015; 12 (3): 19-24 [Oschepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV et al. Rasprostranennost narusheniya funktsii pochetk pri arterialnoy gipertonii (po dannym epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF). *Sistemnyye gipertenzii* 2015; 12 (3): 19-24]
2. Zhang JH, Xu Y, Chen XH et al. The predictive value of mild renal insufficiency on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2013; 52 (12): 1033-101036
3. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Белянин ВВ, Бучнева НВ. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. *Артериальная гипертензия* 2016; 22 (5): 519-527 [Kuz'min OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV. Ranneye povrezhdeniye pochetk u bolnykh s arterialnoy gipertenziyey: prognosticheskoye znacheniye i podkhody k nephroprotectivnoy terapii. *Arterialnaya gipertenziya* 2016; 22 (5): 519-527] doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527
4. McCullough PA, Shaw AD, Haase M et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 13-29 doi: 10.1059/000349963
5. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. *Нефрология* 2016; 20 (1): 79-104 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH i dr. Natsionalnyye rekomendatsii. Ostroye povrezhdeniye pochetk: Osnovnyye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii. *Nefrologiya* 2016; 20 (1): 79-104]
6. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение 1. *Нефрология* 2014; 18(4): 25-35 [Proletov YaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochetk. Soobshhenie 1. *Nefrologiya* 2014; 18 (4): 25-35]
7. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23 (3): 4-27 [Moiseev VS, Muhin NA, Smirnov AV i dr. Nacional'nye rekomendatsii. Serdechno-sosudistyj risk i chronicheskaya bolezn' pochetk: strategii kardio-nefroprotekcii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2014; 23 (3): 4-27]
8. Cheng RK, Cox M, Neely ML et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline and reduced ejection

fraction in Medicare population. *Am Heart J* 2014; 168 (5): 721-730. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.008

9. Lin HY, Hwang DY, Lee SC et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53 (1): 73-83 doi: 10.1515/ccim-2014-0647

10. Hasegawa M, Ishii J, Katagawa F et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels* 2015; 30 (1): 81-88 doi: 10.1007/s00380-013-0454-7

11. Liu KD, Yang W, Go AS et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and risk cardiovascular disease and death in CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIS) study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 (2): 267-274 doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.025

12. Damman K, Veldhuisen DJ, Navis G et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (10): 997-1000 doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.01

13. Peters HP, Waanders F, Meijer E et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor for end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (11): 3581-3588 doi: 10.1093/ndt/gfr135

14. Damman K, Masson S, Hillege HL et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (5): 417-425 doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.007

15. Кузьмин ОБ, Белянин ВВ, Жежа ВВ. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. *Журнал Сердечная недостаточность* 2014; 15 (2): 126-131 [Kuz'min OB, Belyanin VV, Zhezha VV. Legkaya disfunktsiya pochek u bolnyih serdechnouy nedostatochnoty: doklinicheskie priznaki i ih prognosticheskoe znachenie. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost* 2014; 15 (2): 126-131]

16. Hosohata K, Yoshioka D, Tanaka A et al. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake. *Hypertens Res* 2016; 39 (1): 19-26 doi: 10.1038/hr.2015.103

#### Сведения об авторах:

Доц. Жежа Владислав Викторович, канд. мед. наук  
Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Vladislav V Zhezha, MD, PhD

Affiliation: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Проф. Кузьмин Олег Борисович, д-р мед. наук  
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Prof. Oleg B Kuzmin MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Проф. Либис Роман Аронович, д-р мед. наук  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. Тел.: (3532) 357-015; E-mail: rlibis@gmail.com

Prof. Roman A. Libis, MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 460000 Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Orenburg State Medical University Department of Hospital therapy. Phone (3532) 357-015; E-mail: rlibis@gmail.com

Горбунова Наталья Павловна  
Россия, 46000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. Тел.: (3532) 357-015; E-mail: gorbunova.n@yandex.ru

Natalya P. Gorbunova  
Affiliation: 460000 Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Hospital therapy. Phone (3532) 357-015; E-mail gorbunova.n@yandex.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 20.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.