

Ледахова М. В. <sup>1</sup>, Насонова С. Н. <sup>1</sup>, Жиров И. В. <sup>1</sup>, Яровая Е. Б. <sup>2</sup>, Ускач Т. М. <sup>1</sup>, Масенко В. П. <sup>1</sup>, Терещенко С. Н. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

<sup>2</sup> – ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

## ЛИПОКАЛИН, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Ключевые слова:** липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острое повреждение почек, креатинин, скорость клубочковой фильтрации

**Ссылка для цитирования:** Ледахова М. В., Насонова С. Н., Жиров И. В., Яровая Е. Б., Ускач Т. М., Масенко В. П. и др. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2018;58(S10):44–50

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Острое повреждение почек (ОПП) часто встречается у пациентов с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН) и ассоциируется с высоким риском повторных госпитализаций и летальности. Прогнозируемые биомаркеры ОПП могут позволить улучшить исходы ОПП. **Цель.** Определение значения концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), в сыворотке крови для ранней диагностики ОПП у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ. **Материалы и методы.** В исследование были включены 60 мужчин, госпитализированных с ОДХСН (возраст 62,0±11,1 лет) со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%). ОПП диагностировали согласно Рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury). Для количественного определения NGAL в сыворотке крови (sNGAL) применялась тест-система Human Lipocalin-2/NGAL (RD systems, DLCN20, USA) при поступлении. Данная тест-система основана на методе количественного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». **Результаты.** Концентрации sNGAL были значительно выше у пациентов с ОПП – 171,2 [159,0; 241,15] нг/мл по сравнению с пациентами без ОПП – 136,8 [108,2; 163,0] нг/мл (p<0,001). Для прогнозирования ОПП был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) для концентрации sNGAL при поступлении составляла 0,83 (95% ДИ: 0,73–0,93), p<0,001. При отрезном значении sNGAL, равном 157,35 нг/мл, чувствительность – 82,8%, специфичность – 74,2%. При концентрации sNGAL большей, чем 157,35 нг/мл, шанс развития ОПП увеличивался в 13,8 раза (95% ДИ: 3,93–48,42). **Заключение.** sNGAL может использоваться в ранней диагностике ОПП у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Lediakhova M. V. <sup>1</sup>, Nasonova S. N. <sup>1</sup>, Zhiron I. V. <sup>1</sup>, Yarovaya E. B. <sup>2</sup>, Uskach T. M. <sup>1</sup>, Masenko V. P. <sup>1</sup>, Tereshchenko S. N. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

<sup>2</sup> – Lomonosov Moscow State University, GSP-1, Leninskie Gory, 1, Moscow 119991, Russia

## NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN FOR EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

**KEYWORDS:** NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN, ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE, ACUTE KIDNEY INJURY, CREATININE, GLOMERULAR FILTRATION RATE

**For citation:** Lediakhova M. V., Nasonova S. N., Zhiron I. V., Yarovaya E. B., Uskach T. M., Masenko V. P. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. Kardiologiia. 2018;58(S10):44–50

### SUMMARY

**Background:** the incidence of acute kidney injury (AKI) is high in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) and is linked with increased morbidity and mortality rates. Predictive biomarkers of AKI could allow improve outcomes in AKI. **Purpose:** to evaluate the value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) concentrations for early diagnosis of AKI in patients with ADHF with left ventricular (LV) systolic function. **Methods:** we enrolled 60 men (average age was 62.0±11.1 years) hospitalized with ADHF with reduced LV systolic function (LV ejection fraction (LVEF) <40%). AKI was defined according to KDIGO Clinical Practice Guidelines. We measured of serum NGAL (sNGAL) concentrations by a quantitative sandwich enzyme immunoassay technique (RD systems, DLCN20, USA) at admission. **Results:** sNGAL concentrations were significantly higher in patients with AKI 171.2 (159.0–241.2) ng/mL compared without AKI 136.8 (108.2–163.0) ng/mL P < 0.001. For predicting AKI, ROC analysis was performed. The area under curve (AUC) of sNGAL concentrations at admission was 0.83 (95% confidence interval [95% CI], 0.73 to 0.93; P<0.001). A cutoff of 157.35 ng/mL yielded sensitivity (0.83) and specificity (0.74). sNGAL concentrations > 157.35 ng/mL had 13.8-fold increase in the odds of developing AKI (95% CI, 3.93 to 48.42). **Conclusion:** sNGAL can be used for early diagnosis of AKI in patients with ADHF with reduced LV systolic function.

**О**строе повреждение почек широко распространено у пациентов с ОДХСН и ассоциируется с высоким риском повторных госпитализаций и летальности [1–3]. В клинической практике диагностика ОПП определяется согласно рекомендациям KDIGO на основании изменений сывороточной концентрации креатинина или величины диуреза [4]. Повышение уровня креатинина в крови происходит при утрате 50% или более функции почек [5]. Одним из наиболее ранних маркеров, выявляемых в крови и моче у пациентов с ОПП, является NGAL.

NGAL – гликопротеин, который высвобождается из клеток канальцев во время воспаления или травмы [6–9]. Первоначально NGAL был обнаружен как важный компонент антимикробного врожденного иммунитета [10, 11] и признан белком острой фазы [12, 13]. Основной бактериостатической функцией NGAL является связывание бактериальных сидерофоров (небольших молекул, связывающих железо). В дополнение к бактериостатическому эффекту NGAL обладает антиоксидантным действием [11]. Кроме того, он может выступать в качестве фактора роста, регулирующего апоптоз [10] и дифференцировку клеток [14]. Также есть данные, подтверждающие роль NGAL в качестве регулятора эпителиального фенотипа, индуцирующего образование эпителия почек [15]. Функциями NGAL при развитии повреждений ренального эпителия являются восстановление эпителия и предотвращение дальнейшего развития ОПП.

При развитии ОПП повышается уровень NGAL в крови из-за резко выраженной экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты NGAL в печени и легких; другими источниками NGAL в крови могут быть макрофаги, нейтрофилы и другие клетки иммунной системы. При этом снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) может привести к его накоплению в системном кровотоке [16] и возрастанию реабсорбции данного белка в проксимальных канальцах, осуществляемой по механизму мегалин-опосредованного эндоцитоза. Одновременно при ОПП в дистальных частях нефрона, т.е. в толстом сегменте восходящей части петли Генле и собирательных трубочках, происходит локальный синтез de novo мочевого NGAL (uNGAL) [17] и выход данного вещества в мочу. uNGAL экспрессируется пропорционально степени ОПП.

В ряде исследований показано, что NGAL образуется в почках после ишемического или нефротоксического повреждения [7, 8]. NGAL повышается в крови пациентов с ОПП в течение 2 ч [18, 19] и достигает пика примерно через 6 ч после ОПП. Максимальные концентрации могут быть устойчивыми в течение 5 дней [20, 21].

NGAL более эффективен в прогнозировании ОПП по сравнению с креатинином [22], так как появление NGAL в крови опережает повышение уровня креати-

нина в сыворотке крови у больных с острой СН (ОСН) на 48–72 ч. Однако несколько исследований показали противоречивые выводы относительно потенциальной ценности NGAL в крови в качестве раннего маркера ухудшения функции почек [21–31].

Целью нашего исследования являлось определение значения sNGAL для ранней диагностики ОПП у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ.

## Материалы и методы

В исследование были включены 60 мужчин с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ составила 27,05 [23,25; 32,75] %). ХСН развивалась на фоне ИБС, артериальной гипертензии и дилатационной кардиомиопатии. Наиболее распространенной причиной развития ХСН являлась ИБС (65%). Средний возраст пациентов составил 62,0±11,1 лет (табл. 1).

Диагностика и лечение пациентов проводились в соответствии с существующими стандартами, современными отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями [32–36]. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ. Всеми пациентами, включенными в исследование, было подписано информированное согласие.

Для исходного состояния функции почек: определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови, рассчитывали СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI).

Определение концентрации N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови выполнялось твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом (принцип «сэндвича») на анализаторе Cobas e 411 Roche HITACHI (Japan) с помощью наборов proBNP II (Cobas Roche Diagnostics, Germany). Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35000 пг/мл.

Для количественного определения sNGAL применялся тест системы Human Lipocalin-2/NGAL (RD systems, DLCN20, USA). Производилось разведение образцов в 20 раз. Чувствительность тест-системы Human Lipocalin-2/NGAL: 0,003–0,04 нг/мл, среднее 0,012 нг/мл. Данный тест основан на методе количественного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Острое повреждение почек было определено в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года [4] по критериям:

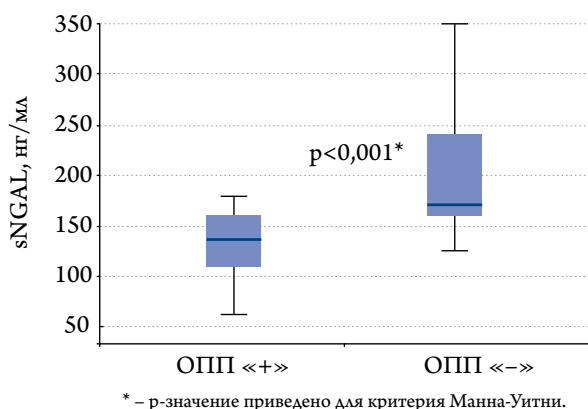
- повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 часов;
- или

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Параметр	Значение (n=60)
Возраст, лет (M±SD)	62,0±11,1
Мужской пол, n (%)	60 (100%)
Причина ХСН, n (%)	
- ИБС	39 (65%)
- АГ	15 (25%)
- ДКМП	6 (10%)
Тяжесть ХСН, n (%)	
III ФК ХСН	26 (43,33%)
IV ФК ХСН	34 (56,67%)
Длительность ХСН, лет	3,0 [0,7; 6,0]
САД, мм рт. ст.	130,0 [125,3; 138,0]
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [75,0; 84,8]
ЧСС, уд/мин	78,5 [68,0; 90,0]
Вес, кг	91,9 [82,9; 103,3]
Диурез, мл	1100,0 [850,0; 1237,5]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	31,03±5,28
ФВ ЛЖ (%)	27,05 [23,25; 32,75]
ИМ в анамнезе, n (%)	39 (65%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	32 (53,33%)
СД 2-го типа, n (%)	19 (31,67%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (18,33%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	9 (15%)
Анемия, n (%)	23 (38,33%)
Лабораторные показатели	
Креатинин, мкмоль/л	103,2 [83,4; 138,8]
Мочевина, ммоль/л	8,5 [6,5; 11,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65,55 [45,25; 85,50]
NT-проBNP, пг/мл	4478,5 [2630,5; 9105,0]
sNGAL, нг/мл	159,0 [132,9; 179,1]

АГ – артериальная гипертензия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, NT-проBNP – N-концевой фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 1. Максимальные и минимальные значения, интерквартильный размах и медианы концентрации sNGAL у пациентов с ОПП и без ОПП



- повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или
- объем мочи <math>< 0,5</math> мл/кг/час за 6 часов.

Первую стадию ОПП диагностировали при повышении концентрации креатинина в сыворотке крови на  $\geq 26,5$  мкмоль/л, или в 1,5–1,9 раза выше исходного уровня, или объем мочи <math>< 0,5</math> мл/кг/час за 6–12 часов.

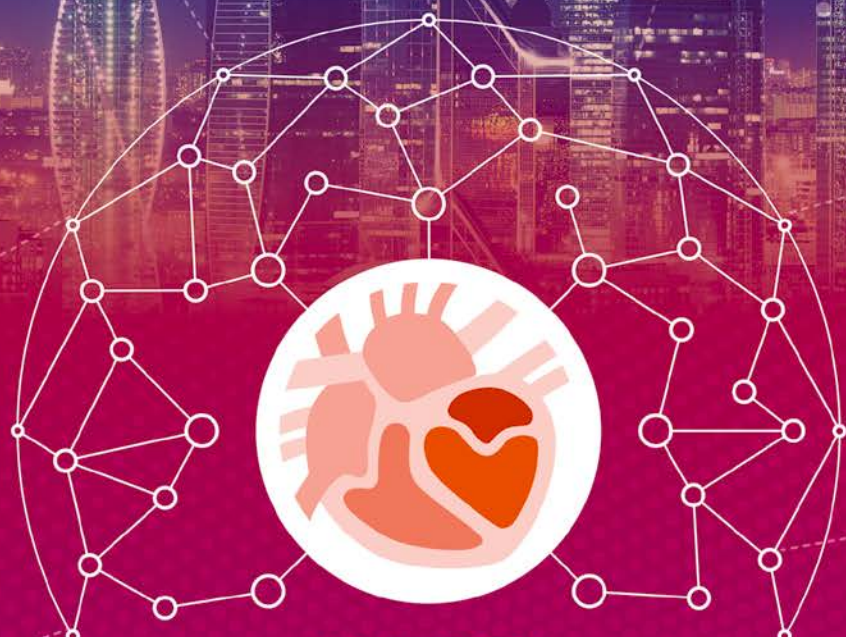
Статистический анализ данных проводили с использованием статистических программ STATISTICA 10,0 и SPSS v. 17.0. Гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для количественных переменных, имеющих нормальное распределение, рассчитывались среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). При отклонении распределения параметров от нормального данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха. Сравнение распределений количественных переменных между двумя независимыми группами проводили при помощи критерия Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки связи между качественными данными применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для выявления зависимостей между признаками применялся ранговый коэффициент Спирмена. Для оценки диагностической ценности концентрации sNGAL в определении ОПП был проведен ROC-анализ. Для ROC-анализа рассчитывали AUC с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Отношение шансов (ОШ) развития ОПП вычислялось с помощью бинарной логистической регрессии. В статье представлены 95% ДИ и ОШ для концентрации sNGAL. Значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ , при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1. Для проверки гипотез уровень значимости полагался равным 0,05.

## Результаты

Острое повреждение почек было выявлено в 48,3% случаев у пациентов с ОДХСН. Внебольничное ОПП регистрировалось чаще по сравнению с внутрибольничным ОПП (62,1 и 37,9% случаев соответственно).

У пациентов с наличием хронической болезни почек в анамнезе внутрибольничное ОПП определялось в 63,6% случаев.

При поступлении были исследованы концентрации sNGAL у всех включенных пациентов. Концентрации sNGAL были значительно выше у пациентов с ОПП – 171,2 [159,0; 241,15] нг/мл по сравнению с пациентами без ОПП – 136,8 [108,2; 163,0] нг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).



КОНГРЕСС  
**СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ  
2018**



**МОСКВА 14-15.12.2018**

МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

Для оценки диагностической ценности определения sNGAL в диагностике ОПП был проведен ROC-анализ (рис. 2).

AUC для концентрации sNGAL составляет 0,83 (95% ДИ: 0,73–0,93;  $p < 0,001$ ). При отрезном значении sNGAL, равном 157,35 нг/мл, чувствительность – 82,8%, специфичность – 74,2%. Значение прогностической ценности положительного результата составляет 75,0%, значение прогностической ценности отрицательного результата – 82,2%.

У пациентов с ОДХСН выявлены статистически значимые корреляции между концентрацией sNGAL и ФК (NYHA) ( $r=0,272$ ;  $p=0,036$ ), возрастом ( $r=0,267$ ;  $p=0,039$ ), величиной диуреза ( $r=-0,342$ ;  $p=0,008$ ). Отмечена корреляция между концентрациями sNGAL и NT-proBNP ( $r=0,273$ ;  $p=0,035$ ). Выявлены корреляции концентрации sNGAL с показателями функции почек при поступлении: концентрациями креатинина ( $r=0,549$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 3), мочевины ( $r=0,507$ ;  $p < 0,001$ ) и СКФ ( $r=-0,571$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 4). Снижение СКФ при развитии ОПП может привести к аккумуляции sNGAL в системном кровотоке.

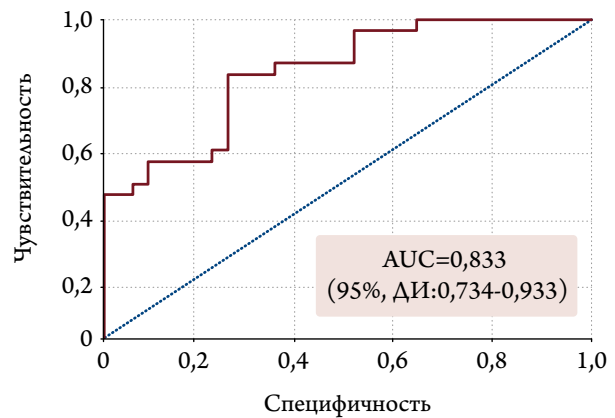
С помощью модели однофакторной бинарной логистической регрессии установлено, что шанс развития ОПП при концентрации sNGAL, большей чем 157,35 нг/мл, превышает шанс развития ОПП в 13,8 раза при концентрации sNGAL, меньшей (или равной), чем 157,35 нг/мл (95% ДИ: 3,933–48,418).

### Обсуждение

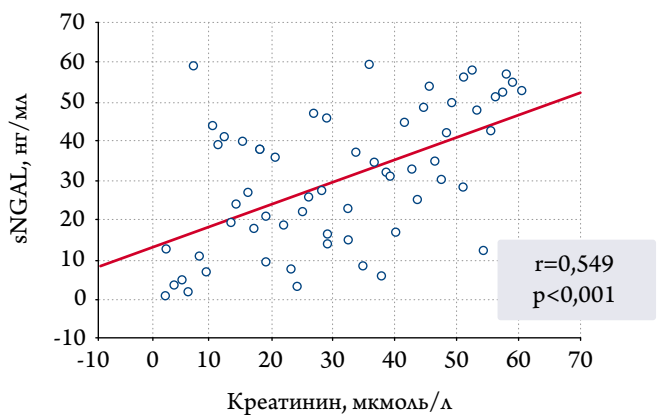
При развитии ОПП повышается синтез sNGAL вне почек, повышенные концентрации sNGAL поступают в почки и реабсорбируются в проксимальных канальцах. Функция повышенного sNGAL при ОПП – ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах [9].

В нашей работе были выявлены более высокие концентрации sNGAL при поступлении у пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП ( $p < 0,001$ ). Для прогнозирования ОПП был проведен ROC-анализ. AUC для концентрации sNGAL составила 0,83 (95% ДИ: 0,73–0,93;  $p < 0,001$ ). Наши результаты согласуются с ранее опубликованными исследованиями. Так, по данным А. Palazzuoli с соавт., AUC для концентрации NGAL в крови для прогнозирования ОПП составила 0,83 у пациентов с ОСН (подавляющее число пациентов были представлены ОДХСН – 72%) [27]. В другом исследовании этот показатель составил 0,81 у пациентов с ОСН [37]. Наши результаты показали, что повышенные концентрации sNGAL при поступлении могут быть связаны с последующим развитием ОПП у пациентов с ОДХСН. Таким образом, sNGAL может слу-

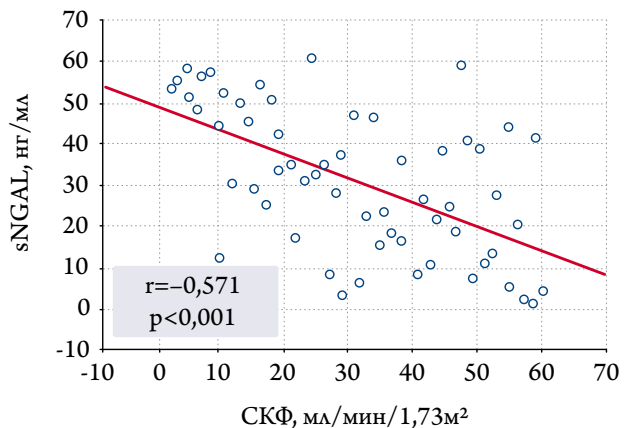
**Рисунок 2.** Диагностическая ценность определения sNGAL при выявлении ОПП



**Рисунок 3.** Линейная зависимость между рангами концентраций sNGAL и креатинина



**Рисунок 4.** Линейная зависимость между рангами концентраций sNGAL и СКФ



жить как ранним маркером, так и предиктором ОПП при ОДХСН.

По нашим данным, у пациентов с ОДХСН установлены статистически значимые корреляции между концентрациями sNGAL и креатинина, мочевины, NT-proBNP и СКФ, возрастом. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ряде исследований. Т. Breidhardt с соавт. показали значимые корреляции между концен-

трацией NGAL в крови и возрастом ( $r=0,27$ ,  $p<0,0001$ ), концентрацией креатинина ( $r=0,52$ ,  $p<0,0001$ ) у пациентов с ОЧН [25]. А. Mortara с соавт. отмечали значимые корреляции между концентрациями sNGAL и креатинина ( $r=0,66$ ;  $p<0,001$ ), мочевины ( $r=0,48$ ;  $p<0,001$ ) и СКФ ( $r=-0,65$ ;  $p<0,001$ ) у пациентов с ОЧН [26]. А. Aghel с соавт. показали значимые корреляции между концентрациями sNGAL и креатинина ( $r=0,57$ ;  $p<0,0001$ ) и СКФ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,0001$ ) у пациентов с ОДХСН [24]. А. Palazzuoli с соавт. выявили значимые корреляции между концентрациями NGAL в крови и креатинина ( $r=0,40$ ;  $p<0,001$ ), мочевины ( $r=0,54$ ;  $p<0,001$ ) и СКФ ( $r=-0,40$ ;  $p<0,001$ ) у пациентов с ОЧН [37]. Таким образом, наши результаты показали, что у пациентов с ОДХСН выявленные корреляции между концентрациями sNGAL и креатинина, мочевины, NT-proBNP и СКФ могут свидетель-

ствовать об участии данных маркеров в кардиоренальных взаимодействиях.

Нами установлено, что шанс развития ОПП при концентрации sNGAL, большей чем 157,35 нг/мл, превышает шанс развития ОПП в 13,8 раза при концентрации sNGAL, меньшей (или равной), чем 157,35 нг/мл. А. Aghel с соавт. продемонстрировали, что шанс развития ОПП при sNGAL, большей или равной 140 нг/мл, в 7,4 раза превышает шанс развития ОПП при sNGAL меньшей 140 нг/мл (95% ДИ: 2,69–24,37;  $p < 0,0001$ ) у пациентов с ОДХСН [24].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что определение sNGAL имеет прогностическое значение, что позволяет диагностировать ОПП у пациентов с ОДХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ на ранних этапах его развития.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017;55 (8):1074–89. DOI:10.1515/cclm-2016-0973
- Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8:7–37. [Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava J. D., Bobkova I. N., Villevalde S. V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8:7–37.] DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
- Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Моисеев В. С. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек. *Российский Кардиологический Журнал*. 2013;18 (4):33–7. [Kobalava Z. D., Villevalde S. V., Moiseev V. S. Cardiovascular disease and renal function. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; (4):33–7.] DOI:10.15829/1560-4071-2013-4-33-37
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney International Supplements*. 2012;2 (1):1–138. DOI:10.1038/kisup. 2012.1
- Shyam R, Patel M, Sachan R, Kumar S, Pushkar D. Role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury in patients with circulatory shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2017;21 (11):740–5. DOI:10.4103/ijccm. IJCSM\_315\_17
- Терещенко С. Н., Жиров И. В., Насонова С. Н., Николаева О. А., Ледахова М. В. Патогизиология острой СН. Что нового? *Российский Кардиологический Журнал*. 2016; (9 (137)): 52–64. [Tereshchenko S. N., Zhironov I. V., Nasonova S. N., Nikolaeva O. A., Ledakhova M. V. Pathophysiology of acute heart failure. What's new? *Russian journal of cardiology*. 2016;9 (137):52–64.]
- Ahn JY, Lee MJ, Seo JS, Choi D, Park JB. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker for the detection of acute kidney injury in adult poisoning. *Clinical Toxicology*. 2016;54 (2):127–33. DOI:10.3109/15563650.2015.1118487
- Khatami M, Sabbagh MRP, Nikravan N, Khazaeipour Z, Boroumand M, Sadeghian S et al. The role of neutrophil-gelatinase-associated lipocalin in early diagnosis of contrast nephropathy. *Indian Journal of Nephrology*. 2015;25 (5):292. DOI:10.4103/0971-4065.147370
- Вельков В. В. Цистатин С и NGAL – маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная Служба*. 2015;4 (2):38–43. [Vel'kov V. V. Cystatin C and NGAL – the Markers of Preclinical Renal Dysfunction and Subclinical Acute Kidney Injury. *Laboratornaya sluzhba*. 2015;4 (2):38–43.]
- Nasioudis D, Witkin SS. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections. *Medical Microbiology and Immunology*. 2015;204 (4):471–9. DOI:10.1007/s00430-015-0394-1
- Roudkenar MH, Halabian R, Bahmani P, Roushandeh AM, Kuwahara Y, Fukumoto M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent of Heme Oxygenase-1. *Free Radical Research*. 2011;45 (7):810–9. DOI:10.3109/10715762.2011.581279
- Patsoura A, Tatsi E, Margeli A, Kanavaki I, Delaporta P, Kyriakopoulou D et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are markedly increased in patients with non-transfusion-dependent thalassemia: Lack of association with markers of erythropoiesis, iron metabolism and renal function. *Clinical Biochemistry*. 2014;47 (12):1060–4. DOI:10.1016/j. clinbiochem. 2014.03.017
- Eilenberg W, Stojkovic S, Kaider A, Kozakowski N, Domenig CM, Burghuber C et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017;56 (1):147–56. DOI:10.1515/cclm-2017-0156
- Cabedo Martinez A-I, Weinhäupl K, Lee W-K, Wolff NA, Storch B, Žerko S et al. Biochemical and Structural Characterization of the Interaction between the Siderocalin NGAL/LCN2 (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin/Lipocalin 2) and the N-terminal Domain of Its Endocytic Receptor SLC22A17. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291 (6):2917–30. DOI:10.1074/jbc. M115.685644
- Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *International Urology and Nephrology*. 2018;50 (4):705–13. DOI:10.1007/s11255-017-1781-x
- Kokkoris S, Pipili C, Grapsa E, Kyprianou T, Nanas S. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review. *Renal Failure*. 2013;35 (4):579–91. DOI:10.3109/0886022X. 2013.773835
- Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiologica*. 2013;207 (4):663–72. DOI:10.1111/apha. 12054
- Hang C-C, yang J, Wang S, Li C-S, Tang Z-R. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting acute kidney injury in critically ill patients. *Journal of International Medical Research*. 2017;45 (3):1231–44. DOI:10.1177/0300060517709199

19. Alvelos M, Lourenço P, Dias C, Amorim M, Rema J, Leite AB et al. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2013;165 (1):51–5. DOI:10.1016/j.ijcard. 2011.07.080
20. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10 (1):147–55. DOI:10.2215/CJN. 12191213
21. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta*. 2015;438:350–7. DOI:10.1016/j.cca. 2014.08.039
22. de Geus HRH, Bakker J, Lesaffre EMEH, le Noble JLML. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin at ICU Admission Predicts for Acute Kidney Injury in Adult Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183 (7):907–14. DOI:10.1164/rccm. 200908-1214OC
23. Van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37 (33):2577–85. DOI:10.1093/eurheartj/ehv588
24. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WHW. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2010;16 (1):49–54. DOI:10.1016/j. cardfail. 2009.07.003
25. Bredthardt T, Socrates T, Drexler B, Noveanu M, Heinisch C, Arenja N et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. *Critical Care*. 2012;16 (1):R2. DOI:10.1186/cc10600
26. Mortara A, Bonadies M, Mazzetti S, Fracchioni I, Delfino P, Chioffi M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts worsening of renal function in acute heart failure: methodological and clinical issues. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013;14 (9):629–34. DOI:10.2459/JCM. 0b013e32833629ca6
27. Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, Franci B, Pellegrini M, Lucani B et al. Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure. *Acute Cardiac Care*. 2014;16 (3):93–101. DOI:10.3109/17482941.2014.911915
28. Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, Gomes A, Lourenco P, Teles MJ et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis of Type 1 Cardio-Renal Syndrome in the General Ward. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6 (3):476–81. DOI:10.2215/CJN. 06140710
29. Shrestha K, Shao Z, Singh D, Dupont M, Tang WHW. Relation of Systemic and Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels to Different Aspects of Impaired Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110 (9):1329–35. DOI:10.1016/j. amjcard. 2012.06.035
30. 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 Cardiovascular Disorders* [Интернет]. 2012 [цитируется по 2 марта 2018 г.];12 (1). DOI:10.1186/1471-2261-12-8
31. Angeletti S, Fogolari M, Morolla D, Capone F, Costantino S, Spoto S et al. Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in the Diagnosis and Early Treatment of Acute Kidney Injury in a Case Series of Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Case Series. *Cardiology Research and Practice*. 2016;2016:1–9. DOI:10.1155/2016/3708210
32. Терещенко С. Н., Жиров И. В., Нарусов О. Ю., Мареев Ю. В., Затеишиков Д. А., Осмоловская Ю. Ф. и др. Диагностика и лечение хронической и острой СН. *Кардиологический вестник*. 2016;11 (2):3–33. [Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Narusov O. Yu., Mareev Yu. V., Zateishnikov D. A., Osmolovskaya Yu. F. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016;11 (2):3–33.]
33. Бойцов С. А., Готье С. В., Жиров И. В., Колачев И. И., Костенко В. А., Кочетов А. Г. и др. Рекомендации по ведению пациентов с острой СН на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи. (часть 1). *Неотложная Кардиология*. 2016;4:33–61. [Recommendations for management of patients with acute heart failure at prehospital and hospital stages of medical care (part 1). *Emergency cardiology*. 2016;4:33–61.]
34. Бойцов С. А., Готье С. В., Жиров И. В., Колачев И. И., Костенко В. А., Кочетов А. Г. и др. Рекомендации по ведению пациентов с острой СН на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 2). *Неотложная Кардиология*. 2017;1 (4–1):34–59. [Boytssov S. A., Gotie S. V., Zhirov I. V., Kolachev I. I., Kostenko V. A., Kochetov A. G. et al. Recommendations for the management of patients with acute heart failure in the prehospital and hospital stages of medical care (part 2). *Emergency cardiology*. 2017;1 (4-1):34–59.]
35. Бойцов С. А., Готье С. В., Жиров И. В., Колачев И. И., Костенко В. А., Кочетов А. Г. и др. Рекомендации по ведению пациентов с острой СН на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 3). *Неотложная кардиология*. 2017;14 (2):43–64. [Boytssov S. A., Gotie S. V., Zhirov I. V., Kolachev I. I., Kostenko V. A., Kochetov A. G. et al. Recommendations for the management of patients with acute heart failure in the prehospital and hospital stages of medical care (part 3). *Emergency cardiology*. 2017;14 (2):43–64.]
36. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18 (8):891–975. DOI:10.1002/ejhf. 592
37. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B et al. Comparison of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Versus B-Type Natriuretic Peptide and Cystatin C to Predict Early Acute Kidney Injury and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(1):104–11. DOI:10.1016/j. amjcard.2015.03.043

Материал поступил в редакцию 21/05/2018