

Материал поступил в редакцию: 23-12-2013

Принят к печати: 27-12-2013

УДК 616.1; 61.577.1

Influence of Intraoperative Factors to Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Levels in Cardiac Surgery Patients

Abduzhappar Gaipov¹, Daniyar Abishev², Saltanat Moldakhmetova³, Natalya Kim⁴, Assem Nogaibayeva¹, Mukhit Dossov², Bolat Bekishev¹, Adilzhan Albazarov⁵, Nadezhda Popova⁴, Saltanat Tuganbekova³

Departments of ¹Extracorporeal Hemocorrection, ²Intensive Care, ³Internal Medicine, ⁴Biochemistry and ⁵Cardiac Surgery, National Scientific Medical Research Center, Astana, Kazakhstan

The aim of our pilot study was to determine the relation between the intraoperative parameters and levels of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) in patients after cardiac surgery.

Methods: Twenty four adult (mean age 55.3±11 years) patients with coronary heart diseases whom planned cardiac surgery were included to study. All patients had initially normal kidney function (GFR > 60 ml/min). Diabetic patients were excluded from the study. Clinical survey included assessment of kidney and heart functions, routine laboratory assays. uNGAL levels were tested at 2nd and 12th hours after conducted cardiac surgery. We investigated association between the intraoperative factors such as extracorporeal circuit (pump on) time, intraoperative blood loss, duration of surgical operation and level of uNGAL.

Results: General clinical characteristics of patients were followings: GFR 92±20.6 ml/min, Hb 13.4±1.8 g/dL, WBC 6.9 x10³/mm³, left ventricle ejection fraction 53.8±8.4%. All patients received standard surgical and anesthesiological protocols during the cardiac operation. Mean extracorporeal circuit time and duration of operation were 93.2±42.1 and 184±47.1 minutes respectively, intraoperative blood loss calculated 205±47.8 ml. Urine NGAL levels at 2nd and 12th hours after cardiac surgery made up 68.5±90.6 (0.8 - 267.2) ng/ml and 20.4±21 (0.3 - 92.4) ng/ml respectively. Mean staying days in intensive care unit (ICU) were 2.79±6.4 (1 - 32) days. In result of cardiac surgery, two patients developed acute kidney injury (AKI), and one patient died in result of multiorgan dysfunction syndrome.

Urine NGAL of 2nd hour positively correlated with extracorporeal circuit time ($r=0.625$, $p=0.001$), duration of operation ($r=0.576$, $p=0.003$), intraoperative blood loss ($r=0.60$, $p=0.002$) and with ICU staying time ($r=0.449$, $p=0.022$), whereas there were no correlation of these parameters with serum creatinine levels. Development of AKI were related with extracorporeal circuit time ($r=0.436$, $p=0.033$).

Conclusions: Prolongation of extracorporeal circuit time and duration of operation as well as excessive intraoperative blood losses was associated with increased uNGAL levels. Extracorporeal circuit time has an indirect relationship with the risk of AKI in patients after cardiac surgery.

Key Words: Intraoperative Factors - NGAL - Cardiac Surgery

КАРДИОХИРУРГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДА НЕСЕПТЕГІ NGAL ДЕҢГЕЙІНЕ ИНТРАОПЕРАЦИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ ӘСЕРІ

Гайпов А.Э.¹, Абишев Д.С.², Молдахметова С.С.³, Ким Н.⁴, Ногайбаева Ә.Т.¹, Досов М.А.², Бекишев Б.Е.¹, Альбазаров А.Б.⁵, Попова Н.В.⁴, Туганбекова С.К.³

¹Экстракорпоралды гемокоррекция, ²реанимация, ³ішкі медицина, ⁴биохимиялық зертхана, ⁵кардиохирургия бөлімдері, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана қаласы, Қазақстан

Мақсаты: Кардиохирургиялық операция жасалған науқастарда несептегі NGAL деңгейіне интраоперациялық факторлардың әсерін анықтау.

Зерттеу әдісі: Зерттеуге, бүйректің қызметі қалыпты (ШФЖ > 60 мл/мин, бүйрек көлемі қалыпты, несептік синдром жоқ), аорто-коронарлық шунт салынған 24 науқас (орташа жасы 55.3±11) алынды. Жүрек пен бүйрек қызметін бағалау және әдеттегі клинико-лабораториялық зерттеулермен қоса, операциядан кейінгі кезеңде 2-і және 12-ші сағаттарда несептегі NGAL деңгейі анықталды. Барлық науқастарға бірдей операциялық және анестезиологиялық хаттамалар қолданылды. Жасанды қанайналым ұзақтығы, реанимация бөлімінде жату ұзақтығы мен интраоперациялық қан жоғалту мөлшерінің несептегі NGAL деңгейіне әсері зерттелді.

Нәтижелер: Науқастардың бастапқы көрсеткіштері мынадай: ШФЖ 92±20.6 мл/мин, гемоглобин 134±18 г/л, лейкоциттер 6.9 x10³/mm³, аластау көлемі 53.8±8.4%. Операция ұзақтығы 184±47.1 минут, жасанды қан айналым ұзақтығы 93.2±42.1 минут болды, ал интраоперациялық қан жоғалту көлемі 205±47.8 мл. Несептегі NGAL деңгейі 2 және 12 (NGAL2 и 12) сағаттарда сәйкесінше 68.5±90.6 (0.8-267.2) ng/ml және 20.4±21 (0.3-92.4) ng/ml болды. Реанимация бөлімінде жату ұзақтығы орташа 2.79±6.4 (1-32) тәулікті құрады. Операциядан кейін екі науқаста жедел бүйрек шамасыздығы пайда болып, оның біреуі полиоргандық шамасыздық себебінен қайтыс болды.

Несептегі NGAL2 деңгейі, операция және жасанды қан айналым ұзақтығымен ($r=0.625$, $p=0.001$ және $r=0.576$, $p=0.003$, сәйкесінше) оң корреляцияға ие болды. Ал, қан жоғалту көлемі мен реанимация бөлімінде жату ұзақтығы да ($r=0.60$, $p=0.002$ және $r=0.449$, $p=0.022$, сәйкесінше) сәйкес корреляция көрсетті. Бірақ, осы көрсеткіштер қандағы креатинин деңгейімен операциядан кейінгі 1 және 2 тәулікте де корреляцияға ие бола алмады. Жедел бүйрек шамасыздығының дамуы жасанды қан айналым ұзақтығымен байланысты ($r=0.436$, $p=0.033$) болды.

Қорытынды: Операция мен жасанды қан айналым ұзақтығы, қан жоғалту деңгейі, несептегі NGAL деңгейінің жоғарлауымен байланысты болды. Операция кезіндегі жасанды қан айналым ұзақтығы, жедел бүйрек шамасыздығының дамуына тікелей емес байланысқа ие.

Маңызды сөздер: отаішілік факторлар, нейтрофил гелатиназа бірлескен липокалин, кардиохирургия

ВЛИЯНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ НЕЙТРОФИЛ ГЕЛАТИНАЗА АССОЦИИРОВАННОГО ЛИПОКАЛИНА (NGAL) МОЧИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Гайпов А.Э.¹, Абишев Д.С.², Молдахметова С.С.³, Ким Н.⁴, Ногайбаева А.Т.¹, Досов М.А.², Бекишев Б.Е.¹, Альбазаров А.Б.⁵, Попова Н.В.⁴, Туганбекова С.К.³

Отделы ¹экстракорпоральной гемокоррекции, ²реанимации, ³внутренней медицины, ⁴биохимической лаборатории и ⁵кардиохирургии, АО «Национальный Научный Медицинский Центр», Астана, Казахстан

Цель: Целью нашего пилотного исследования являлось определение связи интраоперационных параметров с уровнем нейтрофил гелатиназа ассоциированного липокалина (NGAL) мочи у больных после кардиохирургических операций.

Методы: В исследование включены 24 пациента (средний возраст 55.3±11 лет) после кардиохирургической операции, с исходно нормальной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин). Наряду с оценкой функции сердца и почек, рутинных клинико-лабораторных анализов, определяли уровень NGAL в моче на 2 и 12 часы после выполненной операции. У всех больных был одинаковый протокол хирургического и анестезиологического пособий. Исследовалась взаимосвязь между длительностью искусственного кровообращения (ИК), длительностью операции и пребыванием пациента в реанимации, количеством интраоперационной кровопотери и уровнем NGAL мочи.

Результаты: Исходные данные больных: СКФ 92±20.6 мл/мин, гемоглобин 134±18 г/л, лейкоциты 6.9 x10³/mm³, фракция выброса левого желудочка 53.8±8.4%. Длительность операции и продолжительность ИК были 184±47.1 и 93.2±42.1 минут соответственно, количество интраоперационной кровопотери 205±47.8 мл. Уровень NGAL мочи на 2 и 12 (NGAL2 и NGAL12, соответственно) часы после операции составили 68.5±90.6 (0.8-267.2) ng/ml и 20.4±21 (0.3-92.4) нг/мл соответственно. Среднее количество койко-дней в реанимации составило 2.79±6.4 (1-32) суток. В исходе, у двух пациентов развилась острая почечная недостаточность (ОПН), один из них – с летальным исходом, вследствие полиорганной недостаточности.

Уровень NGAL2 мочи положительно коррелировал с длительностью ИК и операции ($r=0.625$, $p=0.001$ и $r=0.576$, $p=0.003$, соответственно), количеством кровопотери и временем койко-дней ($r=0.60$, $p=0.002$ и $r=0.449$, $p=0.022$, соответственно), тогда как, эти же показатели не коррелировали с уровнем послеоперационного креатинина даже на 1 и 2 сутки. Развитие ОПН было связано с длительностью ИК ($r=0.436$, $p=0.033$).

Выводы: Удлинение длительности ИК и продолжительности операции, так же как и увеличение кровопотери, сопровождалось повышением уровня NGAL мочи. Продолжительность времени ИК имеет непрямую связь с риском развития ОПН у больных после операций на сердце.

Ключевые слова: интраоперационные факторы, нейтрофил гелатиназа ассоциированный липокалин, кардиохирургия

ВВЕДЕНИЕ И ЦЕЛЬ

Острая почечная недостаточность (ОПН) является распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением кардиохирургических операций. Практически каждая кардиохирургическая операция сопровождается в разной степени нарушением функции почек. По литературным данным в 30% случаях развивается острое нарушение функции почек, из них от 1 до 2% требует применение заместительной почечной терапии [1-3]. При развитии ОПН, требующей гемодиализной

терапии, наблюдается 8-кратное увеличение смертности в послеоперационном периоде [4-5]. Кардиохирургические операции являются одним из дорогостоящих лечений, при этом развития ОПН повышает летальность, удлиняет время пребывания больного в отделении интенсивной терапии и увеличивает стоимость лечения в несколько раз [6-7].

Среди факторов развития ОПН широко рассматривают предоперационные и интраоперационные. К

предоперационным факторам относятся: исходное состояние функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), тяжесть сердечно-сосудистой патологии (низкая фракция выброса левого желудочка) и сопутствующие заболевания (сахарный диабет, анемия, заболевание периферических сосудов). Особое значение имеют интраоперационные факторы: длительность операции и анестезии, длительность применения аппарата «искусственного кровообращения» и время пережатия аорты [1].

Актуальным является ранняя диагностика и лечение развившейся ОПН. Важным диагностическим критерием развития ОПН является снижение минутного диуреза менее 0,5 мл/кг/час свыше 6 часов и/или двукратное увеличение креатинина от исходного уровня (снижение скорости клубочковой фильтрации

на 50%) [8-9]. В последнее время были обнаружены специфические белковые биомаркеры: нейтрофильный гелатиназа связанный липокалин (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin), молекула почечного повреждения (KIM – kidney injury molecule), и интерлейкин-18 (IL 18 – interleukin-18), которые признаны как ранними предикторами развития ОПН [10-12]. Они способны прогнозировать развитие ОПН уже через 2 часа после перенесенной операции. Каждый из них определяет ишемический, токсический и воспалительный генез острой почечной и полиорганной недостаточности [13]. Целью нашего исследования являлось определение влияния интраоперационных параметров на уровень NGAL мочи у больных с минимальными предоперационными факторами развития ОПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование пилотное, кросс-секционное. Исследование одобрено этической комиссией клиники и все участники подписали форму информированного согласия. В исследование включено 24 пациента (средний возраст 55.3±11 год), после аортокоронарного шунтирования, пластики и протезирования митрального и аортального клапанов, пластики дефекта межпредсердной перегородки. Все пациенты имели исходно нормальную функцию почек (СКФ > 60 мл/мин, нормальные размеры почек, отсутствие мочевого синдрома), отсутствие выраженной сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка более 35%) и отсутствие неопластических заболеваний на момент исследования. Пациенты не соответствующие критерием включения, с отягощенными сопутствующими патологиями, сахарным диабетом и возрастом менее 18 лет исключались из исследования.

Наряду с оценкой функции сердца и почек, рутинных клинико-лабораторных анализов, определяли уро-

вень NGAL в моче через 2 и 12 часов после выполненной операции. У всех пациентов был одинаковый протокол хирургического и анестезиологического пособий.

Определение NGAL мочи проводилось количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа набором Human Lipocalin-2/NGAL ELISA (фирмы BioVendor, Чехия) на иммуноферментном анализаторе ChemWell (Awareness Technology Inc., США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью SPSS 17 (Statistical Package for the Social Sciences Inc, Chicago, IL, USA). Все количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), Использовали методы непараметрической статистики. Исследовалась взаимосвязь между длительностью ИК, операции и длительностью пребывания в реанимации, количеством интраоперационной кровопотери и уровнем NGAL мочи. Различия средних значений считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные данные больных были следующими: индекс массы тела 27.3±3.5 кг/м², СКФ 92±20.6 мл/мин, гемоглобин 134±18 г/л, лейкоциты 6.9 x10³/mm³, фракция выброса 53.8±8.4%. Длительность операции и продолжительность ИК были 184±47.1 и 93.2±42.1 минут соответственно, количество интраоперационной кровопотери 205±47.8 мл. Уровень NGAL мочи на 2 и 12 (NGAL₂ и NGAL₁₂) часы после АКШ составили 68.5±90.6 (0.8-267.2) ng/ml и 20.4±21 (0.3-92.4) ng/ml соответственно. Среднее количество койко-дней в реанимации составило 2.79±6.4 (1-32) суток. В исходе АКШ у двух

пациентов развилась ОПН, один из данных случаев – с летальным исходом, вследствие полиорганной недостаточности. Уровень NGAL₂ мочи положительно коррелировал с длительностью ИК и длительностью операции ($r=0.625$, $p=0.001$ и $r=0.576$, $p=0.003$, соответственно), количеством кровопотери и временем койко-дней ($r=0.60$, $p=0.002$ и $r=0.449$, $p=0.022$, соответственно), тогда как, эти же показатели не коррелировали с уровнем послеоперационного креатинина даже на 1 и 2 сутки (таблица 2). Развитие ОПН было связано с длительностью ИК ($r=0.436$, $p=0.033$)

Таблица 1. Основные характеристики исследованных пациентов

Показатели	M±SD, n=24	%, макс-мин
Пол, мужчины	21	87,5%
Возраст, год	55,3±11,0	18–67
Сопутствующее заболевание		
Коронарная болезнь сердца, n	16	66,6%
Клапанная патология сердца, n	8	33,3%
Артериальная гипертензия, n	16	66,6%
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	9	37,5%
Клинические данные		
Индекс массы тела, кг/м ²	27,32±3,56	17,6–36,3
Систолическое АД, мм.рт.ст.	143,5±34,3	90–220
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	82,9±14,6	60–120
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	92,0±20,6	60–126
Фракция выброса левого желудочка, %	53,8±8,49	35–68
Исходные лабораторные показатели		
Креатинин сывотки крови, мкмоль/л	91,51±27,07	53,2–134,1
Мочевина сывотки крови, ммоль/л	7,27±2,44	3,4–14,7
Глюкоза, ммоль/л	5,12±0,92	4,11–7,7
Общий белок, г/л	69,61±9,9	39,76–83,1
Калий, ммоль/л	4,62±0,5	3,8–5,6
Натрий, ммоль/л	141,7±3,49	134–149
Гемоглобин, г/л	135±18,7	100–165
Лейкоциты, x10 ³ /mm ³	6,9±1,3	4,26–9,6
Интраоперационные данные		
Длительность ИК, мин	93,2±42,1	45–207
Длительность операции, мин	184,0±47,1	112–310
Интраоперационная потеря крови, мл	205,5±47,8	100–400
Послеоперационные данные		
uNGAL через 2 часа, нг/мл	68,5±90,6	0,8–267,2
uNGAL через 12 часов, нг/мл	20,4±21,1	0,3–92,4
Креатинин через 24 часа, мкмоль/л	91,5±27,1	53,2–194,1
Креатинин через 48 часа, мкмоль/л	103,0±30,6	68,1–205,4
Длительность пребывания пациента		
До операции в отделении, койко-дней	8,17±6,57	1–23
В интенсивной терапии, койко-дней	2,79±6,41	1–32
После операции в отделении, койко-дней	5,46±3,41	1–18
Общая пребывания, койко-дней	16,4±10,6	7–55
Осложнение и исход		
Острая почечная недостаточность, n	2	8,3%
Сепсис, n	1	4,16%
Летальный исход, n	1	4,16%

Таблица 2. Корреляция уровня uNGAL мочи с интраоперационными данными

	uNGAL 2	uNGAL 12	Креатинин 24	Креатинин 48
Длительность ИК	r=0.625 p=0.001	r=0.379 p=0.09	r=0.397 p=0.055	r=0.17 p=0.46
Длительность операции	r=0.576 p=0.003	r=0.403 p=0.07	r=0.460 p=0.015	r=0.072 p=0.75
Интраоперационная потеря крови	r=0.60 p=0.002	r=0.421 p=0.058	r=0.12 p=0.56	r=0.32 p=0.5
Койко-дни в реанимации	r=0.449 p=0.022	r=0.627 p=0.002	r=0.29 p=0.15	r=0.27 p=0.22

Примечание: r – непараметрическая корреляция по Spearman и его достоверность (p).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование является пилотным и направлено на определения связи интраоперационных факторов с уровнем NGAL мочи, у тех групп пациентов с отсутствием или наличием минимальных преоперационных рисков развития ОПН. В результате нашего исследования показано, что длительное нахождение пациента на аппарате ИК, соответственно длительный интраоперационный период и величина интраоперационной кровопотери, сопровождались высокими уровнями NGAL мочи, полученными на 2-й час после операции.

Повреждение почек, вследствие кардиохирургических операций с применением сердечно-легочного обхода (cardio-pulmonary bypass), является частой причиной ОПН. [14-15]. Примерно у 30% пациентов, подвергшихся такому виду оперативного вмешательства, развивается ОПН различной степени тяжести, что приводит к высокой летальности, к увеличению сроков госпитализации [16]. Среди основных причин развития ОПН, обсуждаются: длительная ишемия органов и тканей, поддержание предельного низкого перфузионного давления на аппарате ИК и глубокая гипотермия пациента [16]. Вероятность развития ОПН при кардиохирургических операциях с применением аппарата ИК была достоверно выше, по сравнению с операциями, в которых не применялся аппарат ИК [17].

Согласно многочисленным исследованиям, повышенный уровень NGAL— ранний маркер развития ОПН после кардиохирургических операций. В частности, в одном из широкомасштабном исследовании наблюдали 120 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство с АИК [16, 18]. Измерялись только уровни плазменного NGAL. ОПН развилось у 45 пациентов, у которых уровни NGAL в течение 2 ч после операции возросли в 3 раза и оставались повышенными в течение всего периода наблюдения. Пограничный уровень плазменного NGAL для предсказания ОПН, измеренный через 2 ч после операции, составлял 150 нг/мл (чувствительность 0,84, специфичность 0,94). При этом

повышенные через 2 ч уровни NGAL коррелировали с сывороточным креатинином и длительностью госпитализации, более того, плазменный NGAL, повысившийся через 12 ч, коррелировал с летальностью. В нашем исследовании, уровень NGAL2 мочи положительно коррелировал с длительностью ИК и продолжительностью операции, а так же с количеством интраоперационной кровопотери. Однако эти интраоперационные факторы, кроме длительности операции, не имели достоверной связи с уровнем креатинина крови.

Установлено, что определение концентрации NGAL в крови и моче при поступлении пациента в отделение реанимации сразу после хирургического вмешательства может способствовать идентификации больных с острым структурным повреждением почек вне зависимости от дооперационного риска и объема проведенного вмешательства и характеризуется высокой прогностической значимостью [18-19].

В нашем наблюдении, всего у двоих пациентов развилась ОПН, в одном случае отмечался летальный исход, не смотря на оказанную помощь. Оба пациента имели послеоперационный высокий уровень NGAL мочи. Ограниченное количество пациентов не позволило нам определить предельные уровни NGAL мочи, для предсказания развития ОПН. Данное исследование требует дальнейшего изучения с вовлечением большого количества пациентов и определения NGAL до и после оперативного вмешательства в разном временном отрезке.

В заключении, хотим отметить, что данное исследование было пилотным проектом. В результате исследования выявлено, что удлинение длительности ИК и продолжительности операции, так же как и увеличение кровопотери, сопровождалось высоким уровнем NGAL мочи, даже при отсутствии клинических признаков ОПН. Развитие ОПН тесно связано с продолжительностью времени ИК, независимо от наличия дооперационных факторов рисков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karkouti K., Wijeyesundera D. N., Yau T. M., Callum J. L., Cheng D. C., Crowther M., Dupuis J. Y., Fremes S. E., Kent B., Laflamme C., Lamy A., Legare J. F., Mazer C. D., McCluskey S. A., Rubens F. D., Sawchuk C., Beattie W. S. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors // *Circulation*. - 2009. - Т. 119, № 4. - С. 495-502.
2. Rosner M. H., Okusa M. D. Acute kidney injury associated with cardiac surgery // *Clin J Am Soc Nephrol*. - 2006. - Т. 1, № 1. - С. 19-32.
3. Chertow G. M., Levy E. M., Hammermeister K. E., Grover F., Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery // *Am J Med*. - 1998. - Т. 104, № 4. - С. 343-8.
4. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M., Bachmann L. M., Druml W., Bauer P., Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // *J Am Soc Nephrol*. - 2004. - Т. 15, № 6. - С. 1597-605.
5. Mehta R. H., Grab J. D., O'Brien S. M., Bridges C. R., Gammie J. S., Haan C. K., Ferguson T. B., Peterson E. D. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery // *Circulation*. - 2006. - Т. 114, № 21. - С. 2208-16; quiz 2208.
6. Loef B. G., Epema A. H., Smilde T. D., Henning R. H., Ebels T., Navis G., Stegeman C. A. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival // *J Am Soc Nephrol*. - 2005. - Т. 16, № 1. - С. 195-200.
7. Dasta J. F., Kane-Gill S. L., Durtschi A. J., Pathak D. S., Kellum J. A. Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery // *Nephrol Dial Transplant*. - 2008. - Т. 23, № 6. - С. 1970-4.

8. Venkataraman R., Kellum J. A. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria // *J Intensive Care Med.* - 2007. - T. 22, № 4. - C. 187-93.
9. Hoste E. A., Clermont G., Kersten A., Venkataraman R., Angus D. C., De Bacquer D., Kellum J. A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // *Crit Care.* - 2006. - T. 10, № 3. - C. R73.
10. Coca S. G., Parikh C. R. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2008. - T. 3, № 2. - C. 481-90.
11. Capuano F., Goracci M., Luciani R., Gentile G., Roscitano A., Benedetto U., Sinatra R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels after use of mini-cardiopulmonary bypass system // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* - 2009. - T. 9, № 5. - C. 797-801.
12. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-an emerging troponin for kidney injury // *Nephrol Dial Transplant.* - 2008. - T. 23, № 12. - C. 3737-43.
13. Bennett M., Dent C. L., Ma Q., Dastrala S., Grenier F., Workman R., Syed H., Ali S., Barasch J., Devarajan P. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2008. - T. 3, № 3. - C. 665-73.
14. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M. M., Ma Q., Kelly C., Ruff S. M., Zahedi K., Shao M., Bean J., Mori K., Barasch J., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* - 2005. - T. 365, № 9466. - C. 1231-8.
15. Parikh C. R., Mishra J., Thiessen-Philbrook H., Dursun B., Ma Q., Kelly C., Dent C., Devarajan P., Edelstein C. L. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // *Kidney Int.* - 2006. - T. 70, № 1. - C. 199-203.
16. Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Am J Kidney Dis.* - 2009. - T. 54, № 6. - C. 1012-24.
17. Celik J. B., Gormus N., Topal A., Okesli S., Solak H. Effect of off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting on renal function // *Ren Fail.* - 2005. - T. 27, № 2. - C. 183-8.
18. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., Bennett M., Story D., Matalanis G., Frei U., Dragun D., Haase M. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury // *Nephrol Dial Transplant.* - 2009. - T. 24, № 11. - C. 3349-54.
19. Hall I. E., Yarlagadda S. G., Coca S. G., Wang Z., Doshi M., Devarajan P., Han W. K., Marcus R. J., Parikh C. R. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation // *J Am Soc Nephrol.* - 2010. - T. 21, № 1. - C. 189-97.