

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ РАДИОНУКЛИДНОЙ РЕНОСЦИНТИГРАФИИ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ВЫЯВЛЕНИИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИБС, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА

Веснина Ж.В., Арсеньева Ю.А., Лишманов Ю.Б.

**Цель исследования.** Оценить диагностическую значимость радионуклидной нефросцинтиграфии и биохимических маркеров в выявлении ренальной дисфункции у больных ИБС в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования.

**Материалы и методы.** Были обследованы 108 больных ИБС (все мужчины, средний возраст  $54,94 \pm 0,72$  лет), которым была выполнена прямая реваскуляризация миокарда посредством коронарного шунтирования (КШ). Пациентам проводили динамическую реносцинтиграфию, а также определение уровня сывороточного креатинина, концентрации липокалина-2 (NGAL) и цистатина С в сыворотке крови до и после оперативного лечения.

**Результаты.** После КШ имело место достоверное уменьшение среднего значения общей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и СКФ для каждой из почек, а также достоверное увеличение концентрации s-NGAL и цистатина С в сыворотке крови. В послеоперационном периоде также достоверно снизился клиренс креатинина. Статистический анализ показал наличие высокой степени корреляции между продолжительностью искусственного кровообращения и динамикой СКФ ( $R = 0.42$ ;  $p = 0.017$ ) и уровня s-NGAL ( $R = 0.39$ ,  $p = 0.02$ ) у кардиохирургических пациентов.

**Заключение.** Радионуклидный метод не уступает по своей диагностической значимости и информативности биохимическим маркерам в оценке ранней послеоперационной дисфункции почек, является обоснованным с точки зрения доказательной медицины, прост в применении и легкодоступен в широкой клинической практике.

Ключевые слова: динамическая реносцинтиграфия, липокалин-2, цистатин С, дисфункция почек, коронарное шунтирование.

Контактный автор: Веснина Ж.В., e-mail: zhvesnina@mail.ru.

Для цитирования: Веснина Ж.В., Арсеньева Ю.А., Лишманов Ю.Б. Информативность радионуклидной реносцинтиграфии и биохимических маркеров в выявлении дисфункции почек у больных ибс, перенесших реваскуляризацию миокарда. REJR 2017; 7(4):65-73. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-65-73.

Статья получена: 19.10.17

Статья принята: 15.11.17

## THE INFORMATIVENESS OF RADIONUCLIDE RENOSCINTIGRAPHY AND BIOCHEMICAL MARKERS IN THE DETECTION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WHO UNDERWENT MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Vesnina Zh.V., Arsenjeva Yu.A., Lishmanov Yu.B.

**Purpose.** To evaluate the diagnostic significance of radionuclide renoscintigraphy and biochemical markers in the detection of renal dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD) in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting (CABG).

**Materials and methods.** The randomized, controlled trial was performed in 108 CAD

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
г. Томск, Россия.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.  
Tomsk, Russia.

patients (all men, mean age  $54.94 \pm 0.72$  years) undergoing CABG. All patients underwent dynamic renal scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and were subjected to measuring the concentration of creatinine, lipocalin (NGAL) and Cystatin C in blood serum before and after CABG.

**Results.** After CABG the mean values of total GFR and GFR for each kidney significantly decreased and significant increases in the concentrations of NGAL and Cystatin C in blood serum were occurred. In the postoperative period the creatinine clearance also significantly decreased. Statistical analysis revealed direct correlation between the duration of artificial circulation and the changes in GFR ( $R = 0.42$ ;  $P = 0.017$ ) and the levels of s-NGAL ( $R = 0.39$ ,  $P = 0.02$ ) in cardiac surgery patients.

**Conclusion.** Radionuclide method is not inferior to its diagnostic value and informativeness than biochemical markers in the evaluation of early postoperative renal dysfunction.

Keywords: dynamic renoscintigraphy, lipocalin, Cystatin C, renal dysfunction, coronary artery bypass grafting.

Corresponding author: Vesnina Zh.V., e-mail: zhvesnina@mail.ru.

*For citation: Vesnina Zh.V., Arsenjeva Yu.A., Lishmanov Yu.B. The informativeness of radionuclide renoscintigraphy and biochemical markers in the detection of renal dysfunction in patients with coronary artery disease who underwent myocardial revascularization. REJR 2017; 7(4):65-73. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-65-73.*

Received: 19.10.17

Accepted: 15.11.17

**М**ногочисленные исследования показали, что развитие прогрессирующей почечной дисфункции является частым осложнением хронической сердечной недостаточности (ХСН) за счет уменьшения ренальной перфузии и повышения почечного сосудистого сопротивления [1-3].

Одним из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) является операция коронарного шунтирования (КШ). Вместе с тем, транзиторные нарушения функции почек и/или острая почечная недостаточность могут наблюдаться после операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) у 3-29% пациентов (по другим данным – до 40%), независимо от возраста и состояния сердечно-сосудистой системы [4 - 6]. При этом развитие даже транзиторной ренальной дисфункции может серьезно повлиять на продолжительность госпитального лечения и прогноз основного заболевания [5, 7].

В настоящее время в кардиохирургической практике диагностика острого повреждения почек (ОПП) основывается на определении объема мочевыделения, концентрации креатинина в крови (СКр) и/или его клиренса [8, 9]. Данная классификация доказала свою ценность в качестве инструмента для определения риска краткосрочных и отдаленных осложнений у пациентов с ишемическим повреждением почек. Используя полученные значения СКр, можно рассчитать клиренс креатинина, отражающий, по мнению многих исследователей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), снижение ко-

торой является одним из основных проявлений дисфункции почек [10, 11]. При этом применяют, главным образом, 2 способа расчета: метод Кокрофта-Голта и метод MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study) [12, 13].

Однако для ранней диагностики ОПП такие традиционные маркеры, как концентрация креатинина и мочевины недостаточно чувствительны, поскольку в некоторых случаях изменения уровня СКр не отражают соответствующее нарушение СКФ [8, 14]. Почки обладают значительным функциональным резервом, поэтому концентрация креатинина не изменяется до тех пор, пока не утрачена функция около 60% почечной паренхимы [14, 15]. Кроме того, СКр может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих экстраренальных факторов [15, 16]. Следовательно, креатинин не является идеальным маркером для измерения СКФ.

В качестве гломерулярного тест-агента (маркера СКФ) был предложен цистатин С – катионоактивная низкомолекулярная цистеин-протеаза, которая продуцируется всеми ядерными клетками с постоянной скоростью и не метаболизируется в сыворотке крови. Продукция цистатина С, в отличие от креатинина, считается малозависящей от различных факторов: возраста, пола, мышечной массы и гидроволемии организма [17]. Принято считать, что элиминация цистатина С более чем на 99% осуществляется почками путем гломерулярной фильтрации [17, 18]. Исходя из этого, определение уровня данного маркера позволяет выявить развитие ОПП на более ранней стадии и с

большей специфичностью по сравнению с общепринятым методом диагностики по уровню креатинина [19].

Еще более ранним предиктором ОПП может служить NGAL – neutrophil gelatinase – associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов). При ишемическом и токсическом повреждении почек многократно увеличивается экспрессия липокалина в клетках канальцевого эпителия, возрастает его концентрация в плазме крови (s-NGAL) и экскреция с мочой (u-NGAL), опережая на 24-48 ч повышение уровня креатинина и на 10 ч – увеличение в крови концентрации цистатина С [20, 21]. Таким образом, имеются основания рассматривать NGAL в качестве раннего чувствительного неинвазивного маркера ОПП [22]. При этом уровни NGAL в плазме крови и в моче имеют сходное диагностическое и прогностическое значение по отношению к ОПП [23].

Однако в настоящее время определение уровней цистатина С и липокалина не нашло широкого применения в повседневной клинической практике.

Функция мочевыводящей системы может быть изучена с помощью радионуклидных методов исследования, которые дают возможность оценить клубочковую фильтрацию, канальцевую секрецию, уродинамику, состояние паренхимы и кровоснабжение почек, топографию всего органа и отдельных его участков [24]. В частности, радионуклидная реносцинтиграфия позволяет уже на самых ранних стадиях развития почечной недостаточности, когда еще отсутствуют какие-либо клинические и/или биохимические проявления, диагностировать степень выраженности и уровень поражения ренальных функций [24].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилась оценка диагностической значимости радионуклидной нефросцинтиграфии и биохимических маркеров в выявлении ренальной дисфункции у больных ИБС в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования.

#### **Материалы и методы.**

Были обследованы 108 пациентов в возрасте от 32 до 70 лет (все мужчины, средний возраст  $54,94 \pm 0,72$  лет) с основным диагнозом: ИБС 2-4 функциональных классов стенокардии, осложненная ХСН I-III ФК по NYHA; 93 человека (86%) в прошлом перенесли один или более острых инфарктов миокарда с формированием постинфарктного кардиосклероза. Диагноз обследованным больным был установлен после тщательного клинико-инструментального обследования по принятой в НИИ кардиологии методике.

Всем пациентам в кардиохирургическом отделении была выполнена прямая реваскуля-

ризация миокарда посредством коронарного шунтирования. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице №1.

До и через 6-7 дней после оперативного лечения всем пациентам проводили динамическую радионуклидную реносцинтиграфию (ДРСГ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА, а также определение уровня СКр во временной период, не превышающий 48 ч от момента проведения им ДРСГ. По результатам ДРСГ рассчитывали СКФ (суммарную и отдельно для каждой из почек) и клиренс индикатора из крови; по уровню СКр – клиренс креатинина (формула Кокрофта-Голта).

У 40 больных осуществляли определение концентрации липокалина-2 (NGAL) в сыворотке крови до КШ и через 5 часов после начала оперативного вмешательства и цистатина С до и через 24 часа после начала КШ.

Динамическую радионуклидную реносцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА (Пентатех,  $^{99m}\text{Tc}$ , «Диамед», Россия) проводили в положении пациента сидя спиной к детектору гамма-камеры, чтобы в поле зрения попадали сердце и почки. Радиофармпрепарат вводили внутривенно в дозе 30-40 мБк (0,8-1,0 мКи) и объеме до 1-1,5 мл. Запись продолжали в течение 20 мин в режиме 1 кадр/мин. Для расчета СКФ проводили запись активности шприца до и после введения радиофармпрепарата пациенту.

Все скintiграфические исследования были выполнены на гамма-камерах Forte (Philips Medical Systems, Netherlands) и «Omega 500» («Technicare», США-ФРГ). Обработку полученных скintiграмм при помощи пакетов прикладных программ JetStream® Workspace Release 3.0 (Philips Medical Systems, Netherlands) и «Сцинти» (НПО «Гелмос», Россия).

Определение концентрации липокалина в сыворотке крови проводили с помощью тест-системы Human Lipocalin-2 NGAL, ELISA (BioVendor Laboratory Medicine, Inc.). Содержание Цистатина С определяли в сыворотке крови – с помощью тест-системы Human Cystatin C ELISA (BioVendor Laboratory Medicine, Inc.). Принцип метода основан на количественном твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ «STATISTICA 6.0» с использованием описательной статистики (Descriptive statistics). Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Sign-теста для парных измерений. Для выявления корреляционных связей в полученных данных использовали коэффициент корреляции Спирмена. Изменения и взаимосвязи между определяемыми параметрами считались значимыми при достоверности  $p <$

**Таблица №1. Клиническая характеристика больных ИБС, леченных методом коронарного шунтирования.**

Показатель	n = 108, абс.	%
Возраст, годы (M ± SE)	54,94 ± 0,72	
Стенокардия напряжения: II ФК	21	19,5
III ФК	67	62
IV ФК	5	4,6
Безболевая стенокардия	4	3,7
Нестабильная стенокардия	11	10,2
ХСН (по NYHA): ФК I	4	3,7
ФК II	65	60,2
ФК III	39	36,1
Перенесенный ИМ	93	86
Аневризма ЛЖ	31	8,7
Пораженные КА: 1	13	12
2	32	29,6
3	63	58,4
Количество шунтов (M ± SE)	2,69 ± 0,10	
Заболевания почек в анамнезе	18	16,7

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; ЛЖ – левый желудочек; КА – коронарные артерии.

0,05.

**Результаты и обсуждение.**

Согласно результатам ДРСГ в исходном состоянии (до оперативного лечения) у 80 из 108 обследованных пациентов (74,1 %) было выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации одной или обеих почек, в той или иной степени выраженности (табл. №2). Средняя величина общей СКФ по данным реносцинтиграфии составила 107,72 ± 1,47 мл/мин, левой почки – 49,96 ± 1,11 мл/мин, правой почки – 57,72 ± 0,91 мл/мин (табл. №2). При этом 12 пациентов (11,1%) исходно имели выраженную почечную дисфункцию (снижение СКФ одной или обеих почек более чем на 30% от нормального уровня), и у 48 больных (44,4%), включенных в исследование, нарушение фильтрационной функции носило умеренный характер. Следует отметить, что хронические заболевания почек в процессе клинического обследования были диагностированы только у 18 пациентов (16,7%). Следовательно, нарушение функциональной активности почек у большинства больных данной группы обусловлено наличием ХСН

[1-3]. Статистический анализ показал наличие корреляционной взаимосвязи между СКФ, определенной с помощью радионуклидного метода, и уровнем клиренса креатинина (R = 0.30, p = 0.005).

Рядом исследователей отмечено, что уровни липокалина-2 (NGAL) и цистатина С могут служить в качестве значимых независимых предикторов сердечно-сосудистых событий, включая летальность, частоту развития и тяжесть СН [26, 27].

Средняя величина липокалина-2 у обследованных больных до оперативного лечения составила 67,02 ± 6,64 нг/мл, что превышает средний показатель для индивидуумов без наличия ССЗ (табл. №2). Это согласуется с данными Choi К.М. с соавт., согласно которым у пациентов с ангиографически подтвержденными стенозами коронарных артерий средний уровень s-NGAL составил 82,6 ± 38,7 нг/мл против 43,8 ± 27,8 нг/мл в группе контроля [27]. Авторы полагают, что измерение s-NGAL может быть полезным для оценки риска ССЗ, поскольку его уровни независимо связаны не только с

коронарным атеросклерозом, но также с инсулинорезистентностью и систолическим давлением [27]. Более того, нами была обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнями s-NGAL и фракцией выброса ЛЖ ( $R = -0,37$ ,  $p = 0,02$ ).

В ряде работ было установлено, что уровни липокалина достоверно коррелируют с креатинином сыворотки крови, его клиренсом и с СКФ, рассчитанной по формуле MDRD [28 - 30]. Однако в нашем исследовании такой взаимосвязи обнаружено не было. Это может быть обусловлено тем, что уровни NGAL в плазме крови связаны не только с морфологическим и функциональным состоянием почечных канальцев, но также и с другими его функциями. В частности, NGAL участвует в восстановлении поврежденного эпителия как белок острой фазы воспаления, а также в ремоделировании атеросклеротических бляшек и миоцитов при ишемических повреждениях миокарда [31]. В то же время статистический анализ позволил выявить наличие обратной корреляционной взаимосвязи между величиной СКФ, полученной радионуклидным методом, и уровнем липокалина у обследованных пациентов ( $R = -0,33$ ,  $p = 0,03$ ).

Shlipak M.G. и соавт. сравнивали уровни креатинина и цистатина С как предикторов неблагоприятного прогноза в ходе исследования Cardiovascular Health Study [32]. Было установлено, что самый высокий квинтиль цистатина С ( $\geq 1,29$  мг/л) был ассоциирован со значительным возрастанием риска смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта.

Однако, согласно полученным нами данным, средний уровень цистатина С в сыворотке крови у обследованных пациентов составил  $722,05 \pm 29,77$  нг/мл (табл. №2), что соответствует уровню данного маркера у практически здоровых лиц, который для мужчин составляет  $0,74 \pm 0,10$  мг/л ( $740 \pm 100$  нг/мл) [33]. Кроме того, в отличие от липокалина-2, в нашем исследовании не было получено корреляционной взаимосвязи между уровнями цистатина С и ФВ ЛЖ ( $p = 0,80$ ), а также с СКФ, рассчитанной с помощью радионуклидного метода ( $p = 0,21$ ).

Изменения скинтиграфических показателей после КШ представлены в таблице №2, из которой следует, что после КШ в условиях ИК мы наблюдали статистически достоверные изменения показателей функциональной активности почек. Так, имело место достоверное уменьшение среднего значения общей СКФ и СКФ для каждой из почек, а также статистически значимое увеличение клиренса крови. При этом довольно выраженная почечная дисфункция (снижение суммарной СКФ на 15% и более от исходного уровня) под влиянием непугулирующего кровотока развилась в 35% случаев,

незначительное уменьшение фильтрационной активности было отмечено у 18 пациентов (16,7%).

Через 5 часов после оперативного вмешательства имело место достоверное увеличение концентрации s-NGAL по отношению к дооперационному значению ( $c 65,01 \pm 8,64$  до  $171,65 \pm 20,10$  нг/мл,  $p = 0,000036$ ). Статистический анализ позволил нам выявить наличие высокой степени корреляции между продолжительностью ИК и динамикой СКФ ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,017$ ), а также между продолжительностью ИК и динамикой уровня s-NGAL ( $R = 0,39$ ,  $p = 0,02$ ) у кардиохирургических пациентов. В послеоперационном периоде также достоверно снизился клиренс креатинина.

Обнаруженное нами повышение уровня s-NGAL у кардиохирургических пациентов в первые часы после оперативного вмешательства согласуется с результатами, полученными другими исследователями. В частности, Mishra J. С соавт. наблюдали подъем уровня липокалина в плазме крови через 2 часа после начала операции сердечно-легочного шунтирования у детей [34]. Авторы также обнаружили наличие корреляции между продолжительностью операции и изменениями уровня NGAL [34].

Непульсирующий кровоток в условиях экстракорпорального кровообращения запускает каскад провоспалительных реакций, вызывая повышение уровня циркулирующих катехоламинов и медиаторов острой фазы воспаления, в том числе липокалина [31, 35]. Полагают, что ранний подъем уровня NGAL в плазме крови (спустя 2-6 ч после кардиохирургического вмешательства) обусловлен тем, что липокалин поступает в циркуляцию вследствие вызванной операцией воспалительной активации нейтрофилов [34]. Другим неблагоприятным побочным действием ИК является макро- и микроэмболизация почек, приводящая к ренальной вазоконстрикции и ишемическому повреждению почечной паренхимы, что также, в свою очередь, приводит к экспрессии липокалина как маркера ОПП [22, 35].

Как следует из таблицы №2, через 24 ч после оперативного вмешательства имело место достоверное увеличение в сыворотке крови уровня цистатина С по отношению к дооперационному значению ( $c 726,18 \pm 41,47$  до  $916,66 \pm 63,49$  нг/мл). Однако, по сравнению с липокалином, выраженность послеоперационного повышения цистатина С было статистически менее значимым ( $p = 0,000242$ ) (табл. №2).

Кроме того, нам не удалось обнаружить наличие прямой корреляции между динамикой уровня цистатина С и продолжительностью ИК ( $R = 0,01$ ,  $p = 0,95$ ), а также со временем пережатия аорты ( $R = 0,08$ ,  $p = 0,73$ ).

Доказано, что значительное повышение

**Таблица №2. Показатели функциональной активности почек и уровни липокалина и цистатина С у больных ИБС до и после коронарного шунтирования.**

Показатели	До КШ	После КШ
Креатинин, ммоль/л	90,28 ± 3,11	93,16 ± 1,71
Клиренс креатинина, мл/мин	102,56 ± 5,32	83,37 ± 11,44**
СКФ <sub>ОБЩ</sub> , мл/мин	107,72 ± 1,47	99,09 ± 1,59*
Клиренс крови (мин)	18,30 ± 0,56	22,42 ± 0,51*
СКФ <sub>ЛЕВ</sub> (мл/мин)	49,96 ± 1,11	45,15 ± 1,56*
СКФ <sub>ПР</sub> (мл/мин)	57,72 ± 0,91	52,12 ± 1,04*
Липокалин, нг/мл	67,02 ± 6,64	171,65 ± 20,10*
Цистатин С, нг/мл	722,05 ± 29,77	916,66 ± 63,49**

Примечания. Данные представлены в виде  $M \pm SE$ ; КШ – коронарное шунтирование; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* и \*\* - достоверность различий по отношению к дооперационному значению ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно).

уровня цистатина С может быть информативно уже на ранних стадиях нарушения функции почек [36]. Было показано, что увеличение в крови концентрации цистатина С опережает повышение концентрации креатинина крови на 1-2 сутки и расценивается как признак I - II стадий ОПП у больных в послеоперационном периоде [37]. Несмотря на это, существует ряд вопросов относительно возможности применения цистатина С в качестве индикатора ОПП. Так, результаты ряда исследований показали, что концентрация цистатина С в сыворотке у одного и того же индивидуума может варьировать значительно сильнее, чем СКр, а среди факторов, влияющих на его концентрацию, указывают возраст, пол, рост, вес, курение, сывороточный уровень С-реактивного белка, терапию стероидами, ревматоидный артрит [38 - 40]. В исследовании Svensson A.S. с соавт. было показано, что процессы, не связанные с функцией почек, в частности, острое воспаление,

оказывают существенное влияние на послеоперационные изменения уровня цистатина С, что может ошибочно интерпретировать как развитие ОПП [41]. Следовательно, в настоящее время нельзя считать доказанным преимущества определения цистатина С для диагностики почечной дисфункции.

Таким образом, радионуклидный метод не уступает по своей диагностической значимости и информативности биохимическим маркерам в оценке ранней послеоперационной дисфункции почек, является обоснованным с точки зрения доказательной медицины, прост в применении и легкодоступен в широкой клинической практике.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2004; 109: 1004-1009. doi: 10.1161/01.cir.0000116764.53225.A9
2. Беленков Ю.Н., Сторожаков Г.И., Терещенко С.Н., Карпов Ю.А. Модификация факторов риска и предупреждение органных поражений – преимущества ингибиторов АПФ. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2003; 1: 34-37.
3. Eriksen R., Vegsundvaag J., Hole T., Morsto T.H. Hepatic and renal haemodynamics changes in congestive heart disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006; 6: 743-746.
4. Mangos G.J., Brown M.A., Chan W.Y., Horton D., Trew P., Whitworth J.A. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med*. 1995; 25: 284-289.
5. Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G., Aggarwal A., Herskowitz A., Mangano D.T. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 194-203. doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00005
6. Thakar C.V., Arrigain S., Worley S., Yared J.P., Paganini E.P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (1): 162-168. doi: 10.1681/ASN.2004040331

7. Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart*. 2003; 89: 963-964. doi:10.1136/heart.89.9.963
8. Bellomo R., Kellum J., Ronco C. Acute renal failure: Time for consensus. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1685-1688.
9. Ryckwaert F., Colson P., Ribstein J., Voccaro G., Guillon G. Haemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat during coronary artery bypass graft surgery in patients with ischemic heart dysfunction. *Br J Anaest*. 2001; 86 (2): 169-175. doi: 10.1093/bja/86.2.169
10. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2004; 4: 83-90.
11. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br J Radiol*. 2003; 76: 513-518. doi: http://dx.doi.org/10.1259/bjr/26964464
12. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.
13. Chen L.L., Guh J.Y., Wu K.D., Chen Y.M., Kuo M.C., Hwang S.J. et al. Modification of diet in Renal Disease (MDRD) Study and CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equations for Taiwanese Adults. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99645. doi: 10.1371/journal.pone.0099645
14. Brantley A.J.W., Vervoort G., Wetzels J.W.M. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 707-711. doi: 10.1093/ndt/gfh719
15. Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; 38: 1933-1953.
16. Тареев Е.М. Основы нефрологии. М., Издательство Медицина, 1972.
17. Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 221-226. doi:10.1053/ajkd.2002.34487
18. Rickli H., Benou K., Ammann P., Fehr T., Brunner-La Rocca H.P., Petridis H. et al. Time course of cystatin levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol*. 2004; 61: 9098-9102.
19. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med*. 2011; 31: 72-80. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.2.72.
20. Mori K., Lee H.T., Rapoport D., Drexler I.R., Foster K., Yang J. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005; 115: 610-621. doi: 10.1172/JCI200523056
21. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клиническая нефрология*. 2009; 1: 5-9.
22. Mishra J., Ma Q., Kelly C., Mitsniefes M., Mori K., Barasch J. et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 856-863.
23. 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; 54 (6): 1012-1024. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.
24. Веснина Ж.В. Радионуклидная диагностика в нефрологии и урологии. В кн.: Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Ю.Б. Лишманова и В.И. Чернова. Томск, Издательство СТТ, 2010. С. 190-215.
25. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004; 76 (6): 39-46.
26. Ix J.H., Shlipak M.G., Chertow G.M., Whooley M.A. Association of Cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease. *Data From the Heart and Soul Study. Circulation*. 2007; 115: 173-179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644286
27. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J., Baik S.H., Seo H.S., Choi D.S. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158 (2): 203-207. doi: 10.1530/EJE-07-0633.
28. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G., Donato V., Campo S., Fazio M.R. et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (2): 337-344. doi: 10.2215/CJN.03530708
29. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E., Malyszko J.S., Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 295-296. doi: 10.1093/ndt/gfl408
30. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsniefes M.M., Barasch J. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*. 2007;11(6):R127. doi: 10.1186/cc6192
31. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y., Kalandadze A., Cohen D.J., Devarajan P. et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 407-413.
32. Shipak M.G., Samak M.J., Katz L.F., Fried L.F., Seliger S.L., Neuman A.B. et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2049-2060. doi: 10.1056/NEJMoa043161
33. Galteau M.M., Guyon M., Gueguen R., Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39 (9): 850-857. doi: 10.1515/CCLM.2001.141
34. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsniefes M.M., Ma Q., Kelly C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005; 365: 1231-1238. doi:10.1016/S0140-6736(05)74811-X
35. Abu-Omar Y., Ratnaunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion*. 2006; 21 (4): 209-213. doi: 10.1191/0267659106pf8700a
36. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002; 48: 699-707.
37. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., Story D., Matalanis G., Dragun D. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study *Crit Care Med*. 2009; 37: 553-560. doi: 10.1097/CCM.0b013e318195846e
38. Podracka L., Feber J., Lepage N., Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ

transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005; 9 (1): 28–32. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00235.x

39. Risch L., Herklotz R., Blumberg A., Huber A.R. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients. *Clin Chem*. 2001; 47: 2055–2059.

40. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelmann D., Hillege H.L., de Zeeuw D., Curhan G.C. et al. Factors influencing serum cystatin

C levels other than renal function and the impact on the renal function measurement. *Kidney Int*. 2004; 65: 1416–1421. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x

41. Svensson A.S., Kvitting J.E., Kovesdy C.P., Cederholm I., Szabó Z. Changes in serum cystatin C, creatinine, and C-reactive protein after cardiopulmonary bypass in patients with normal preoperative kidney function. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 22. doi: 10.1111/nep.12630. [Epub ahead of print]

## References:

- McAlister F.A., Ezekowitz J., Tonelli M., Armstrong P.W. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2004; 109: 1004–1009. doi: 10.1161/01.cir.0000116764.53225.A9
- Belenkov Yu.N., Storozhakov G.I., Tereshenko S.N., Karpov Yu.A. Modifikatsiya faktorov riska i preduprezhdenie organnykh porazheniy – preimushchestva inhibitorov APF. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost* 2003; 1: 34–37 (in Russian).
- Eriksen R., Vegsundvaag J., Hole T., Morsto T.H. Hepatic and renal haemodynamics changes in congestive heart disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 6: 743–746.
- Mangos G.J., Brown M.A., Chan W.Y., Horton D., Trew P., Whitworth J.A. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med*. 1995; 25: 284–289.
- Mangano C.M., Diamondstone L.S., Ramsay J.G., Aggarwal A., Herskowitz A., Mangano D.T. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 194–203. doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00005
- Thakar C.V., Arrigain S., Worley S., Yared J.P., Paganini E.P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (1): 162–168. doi: 10.1681/ASN.2004040331
- Ritz E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart* 2003; 89: 963–964. doi:10.1136/heart.89.9.963
- Bellomo R., Kellum J., Ronco C. Acute renal failure: Time for consensus. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1685–1688.
- Ryckwaert F., Colson P., Ribstein J., Boccara G., Guillon G. Haemodynamic and renal effects of intravenous enalaprilat during coronary artery bypass graft surgery in patients with ischemic heart dysfunction. *Br J Anaesth* 2001; 86 (2): 169–175. doi: 10.1093/bja/86.2.169
- Papayan A.V., Arkhipov V.V., Beresneva E.A. Markers of renal function and assessment of progression of renal failure. *Terapevticheskiy arkhiv* 2004; 4: 83–90 (in Russian).
- Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76: 513–518. doi: http://dx.doi.org/10.1259/bjr/26964464
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31–41.
- Chen L.I., Guh J.Y., Wu K.D., Chen Y.M., Kuo M.C., Hwang S.J. et al. Modification of diet in Renal Disease (MDRD) Study and CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equations for Taiwanese Adults. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99645. doi: 10.1371/journal.pone.0099645
- Branten A.J.W., Vervoort G., Wetzels J.W.M. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 707–711. doi: 10.1093/ndt/gfh719
- Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; 38: 1933–1953.
- Tareev E.M. *Osnovy nefrologii*. M., Medicina, 1972 (in Russian).
- Dharnidharka V.R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 221–226. doi:10.1053/ajkd.2002.34487
- Rickli H., Benou K., Ammann P., Fehr T., Brunner-La Rocca H.P., Petridis H. et al. Time course of cystatin levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin Nephrol*. 2004; 61: 9098–9102.
- Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med*. 2011; 31: 72–80. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.2.72.
- Mori K., Lee H.T., Rapoport D., Drexler I.R., Foster K., Yang J. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005; 115: 610–621. doi: 10.1172/JCI200523056
- Mukhin N.A., Arutyunov G.P., Fomin V.V. Albuminuria as a marker of kidney injury and cardiovascular risk. *Klinicheskaya nefrologiya* 2009; 1: 5–9 (in Russian).
- Mishra J., Ma Q., Kelly C., Mitsnefes M., Mori K., Barasch J. et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 856–863.
- 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; 54 (6): 1012–1024. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.020.
- Vesnina Zh.V. *Natsionalnoe rukovodstvo po radionuclidnoi diagnostike*. Tomsk, STT, 2010. P. 190–215 (in Russian).
- Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Moiseev S.V., Fomin V.V. Cardioresnal interactions: clinical implication and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76 (6): 39–46 (in Russian).
- Ix J.H., Shlipak M.G., Chertow G.M., Whooley M.A. Association of Cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease. *Data From the Heart and Soul Study*. *Circulation*. 2007; 115: 173–179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644286
- Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J., Baik S.H., Seo H.S., Choi D.S. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158 (2):



203–207. doi: 10.1530/EJE-07-0633.

28. Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G., Donato V., Campo S., Fazio M.R. et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4 (2): 337–344. doi: 10.2215/CJN.03530708

29. Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J., Sitniewska E., Malyszko J.S., Dobrzycki S. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 295–296. doi: 10.1093/ndt/gfl408

30. Dent C.L., Ma Q., Dastrala S., Bennett M., Mitsnefes M.M., Barasch J. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care.* 2007; 11 (6): R127. doi: 10.1186/cc6192

31. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y., Kalandadze A., Cohen D.J., Devarajan P. et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 407–413.

32. Shipak M.G., Samak M.J., Katz L.F., Fried L.F., Seliger S.L., Newman A.B. et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2049–2060. doi: 10.1056/NEJMoa043161

33. Galteau M.M., Guyon M., Gueguen R., Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med.* 2001 ;39 (9): 850–857. doi: 10.1515/CCLM.2001.141

34. Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M.M., Ma Q., Kelly C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231–1238. doi:10.1016/S0140-6736(05)74811-X

35. Abu-Omar Y., Ratnaunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion.* 2006; 21 (4): 209–213. doi: 10.1191/0267659106pf870oa

36. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48: 699–707.

37. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., Story D., Matalanis G., Dragun D. et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study *Crit Care Med.* 2009; 37: 553–560. doi: 10.1097/CCM.0b013e318195846e

38. Podracka L., Feber J., Lepage N., Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005; 9 (1): 28–32. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00235.x

39. Risch L., Herklotz R., Blumberg A., Huber A.R. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients. *Clin Chem.* 2001; 47: 2055–2059.

40. Kniht E.L., Verhave J.C., Spiegelmann D., Hillege H.L., de Zeeuw D., Curhan G.C. et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on the renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65: 1416–1421. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x

41. Svnsson A.S., Kvitting J.E., Kovesdy C.P., Cederholm I., Szabó Z. Changes in serum cystatin C, creatinine, and C-reactive protein after cardiopulmonary bypass in patients with normal preoperative kidney function. *Nephrology (Carlton)* 2015; 22. doi: 10.1111/nep.12630. [Epub ahead of print]