



УДК: 616.61-008.64.000.93

В. А. Королев, В. И. Молчанов

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМОВ

Представлены исторические аспекты развития понятия и изучения синдрома острой почечной недостаточности. Даны определения терминов «острая почечная недостаточность» и «острое повреждение почек». Представлены современные классификации этих болезней. При этом показано, что развитие почечной недостаточности сопряжено со значительным повышением летальности, не зависящим от возраста. В то же время основным биомаркером повреждения почек, имеющим особое значение при скрининге больных с ишемической болезнью сердца, остается креатинин.

58

This paper addresses the historical development of the renal failure concept from antiquity to the present. The authors define the term 'acute renal failure' and 'acute kidney injury'. The article presents a classification of these diseases. It is shown that the development of renal failure is associated with a significant increase in age-independent mortality. The main biomarker of a kidney injury, which may be elevated in patients with ischemic heart disease, is creatinine.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, исторический аспект.

Key words: acute renal failure, historical aspect.

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) — термин, предложенный сравнительно недавно и пришедший на смену *острой почечной недостаточности* (ОПН). ОПП может считаться важным детерминантом кардиоваскулярного риска, что лежит в основе развития так называемого кардиоренального синдрома [1]. Признаки и симптомы дисфункции почек могут появиться при развитии острой декомпенсации сердечной деятельности [2]. При этом кардиоренальный синдром определяется как одновременные дисфункции сердца и почек, независимо от того, какой орган является ведущим в поражении, и от их прежнего состояния [3]. В то же время плохой кардиоваскулярный резерв сопровождается развитием острого повреждения почек [4]. Исходы тяжелых вариантов ОПП остаются неудовлетворительными, а летальность при них может достигать 70 % и более. Главным основанием для введения понятия «острое повреждение почек» послужило накопление сведений о том, что даже незначительное транзиторное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови (Creat) ассоциируется с резким увеличением летальности. Такой рост смертности наблюдается как в раннем, так и отдаленном периодах. При этом летальный исход далеко не всегда определяется «почечными» причинами.



Цель данной работы — представление основных этапов формирования понятий об острой почечной недостаточности. При этом решались следующие **задачи**: 1) описать динамику клинических представлений об острой почечной недостаточности; 2) систематизировать данные о связи лекарственной нефротоксичности и ОПН; 3) осветить новые тенденции в классификации стадий ОПН, введение понятия острого повреждения почек.

Материалы и методы

Были проанализированы основные исследования по теме ОПН за 25-летний период. Анализировались ведущие работы по изучению почечной недостаточности, ОПН, связи ОПН и развития патологии в организме. При этом рассмотрено понятие «рабдомиолиз», прослежено становление понятия острого повреждения почек. Отдельно проанализированы источники, показывающие связь развития лекарственной нефротоксичности и ОПН, а также основные публикации по классификации ОПН и ОПП.

Источниками научно-медицинского поиска стали базы данных Библиотеки Конгресса США (Pubmed), Российской научной электронной библиотеки (elibrary.ru), Национальной библиотеки Украины им. В.И. Вернадского, Государственной центральной научно-медицинской библиотеки. Использовались также материалы съездов и конференций по нефрологии, материалы кафедры терапии и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Результаты и обсуждение

1. Формирование понятий, связанных с острой почечной недостаточностью

Острая почечная недостаточность (Acute renal failure) является одним из самых древних упоминаемых синдромов. Об этом свидетельствует находка, датированная XIII в. до н.э.: гигантская бронзовая почка, обнаруженная при строительстве храма недалеко от Китиона. Подобные находки были зафиксированы и в Месопотамии.

Исторические данные свидетельствуют о том, что о заболеваниях почек, клинически проявляющихся изменениями диуреза, человечество узнало еще в глубокой древности [5].

Фундамент клинической нефрологии заложил Гиппократ, описав симптомы некоторых почечных заболеваний.

Аристотель (IV в. до н.э.) также рассматривал вопросы, связанные с заболеваниями почек [5]. Упоминания о «пустом мочевом пузыре» (ишурия) встречаются и в трудах великого врача Античности — Галена из Пергамоса (II в. до н.э.), который, будучи наблюдательным анатомом ренальной системы, безошибочно предположил, что кровь очищается в почках. Крупнейший анатом и патолог Джованни Батиста Морганьи в 1796 г. пересмотрел понятия об ишурии, подразделив ее на *ishuria urethralis*, *ishuria vesicalis*, *ishuria ureterica*, *ishuria renalis*.



Определенный фундамент для развития современной клинической нефрологии заложил выдающийся британский врач Ричард Брайт, описавший развитие почечных болезней у аборигенов в разных частях мира. Труды Р. Брайта, созданные в конце XIX в., позволили ввести понятие «острая Брайтова болезнь».

Немало данных для развития представлений об острой почечной недостаточности получено в ходе военных конфликтов. Так, во время Первой мировой войны был накоплен значительный медицинский опыт; тогда же получил распространение термин «окопный нефрит», который проявлялся острым нефритическим синдромом, включающим гематурию (дисморфные эритроциты, эритроцитарные цилиндры), олигоурию, азотемию, артериальную гипертензию и отеки. При этом типичным примером острого нефритического синдрома является полисиндромный вариант острого (постстрептококкового) гломерулонефрита (рис. 1).

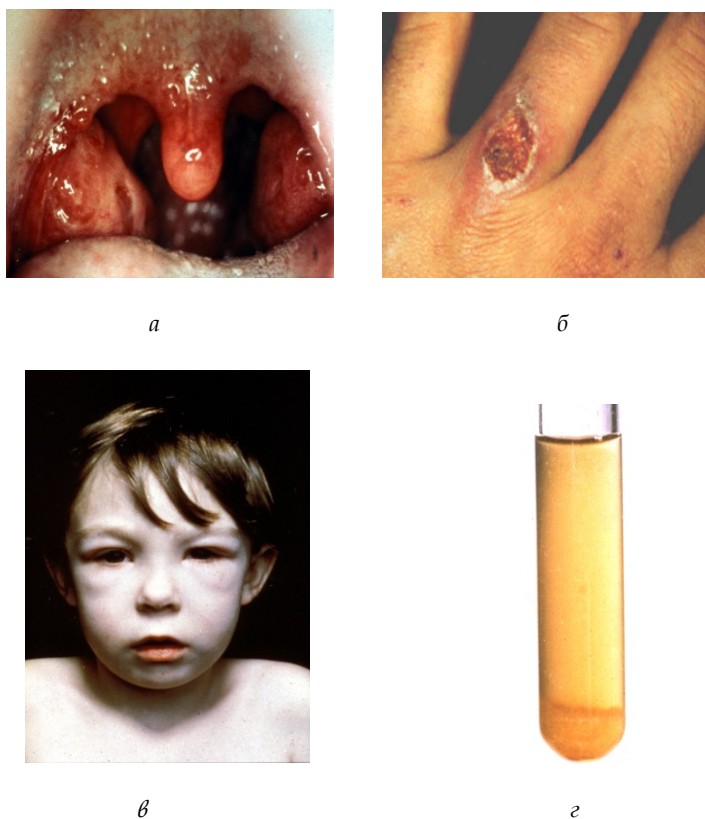


Рис. 1. Причины развития и основные симптомы острого постстрептококкового гломерулонефрита:
а, б — источники бета-гемолитического стрептококка группы А: острый и хронический фаринго-тонзиллит (а) и стрептодермия (б);
в, z — основные симптомы острого гломерулонефрита: отечность лица, особенно в области век (в), и осадок в моче (z)



В 1941 г. Е. Байуотерс (E. Bywaters) и Д. Билл (D. Beall) сообщили о четырех случаях так называемого краш-синдрома [6], который сопровождался патологическими изменениями в почках, характеризующимися наличием выраженных повреждений канальцев с отложением миоглобина (рис. 2) и присутствием пигментных цилиндров в просвете почечных канальцев.

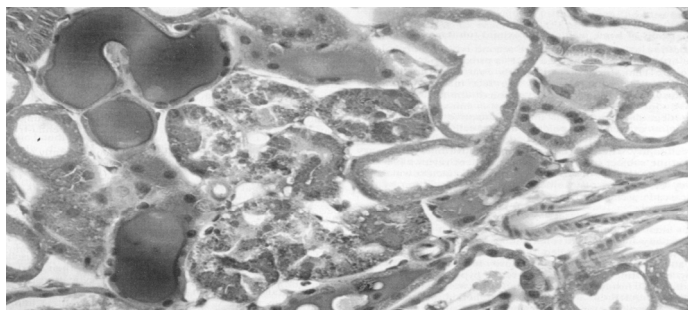


Рис. 2. Острая почечная недостаточность и рабдомиолиз

Фактически с этого периода было введено понятие ОПН, укоренившееся в медицинской лексике на пять десятилетий. Считается, что термин «острая почечная недостаточность» ввел Х. Смит (H.W. Smith), который впервые употребил его в 1951 г. в главе «Острая почечная недостаточность, связанная с травматическими поражениями» своего руководства «Почка — строение и функция у здорового человека и при заболеваниях». В том же году проблеме ОПН был посвящен целый номер «Журнала клинических исследований» (*Journal of Clinical Investigation*) [7].

Следует подчеркнуть, что исход ОПН практически не зависит от возраста пациентов. Как в молодом, так и в старческом возрасте заболевание может закончиться либо выздоровлением, либо летальным исходом.

В 1970–1980-х гг. прошлого столетия подробно изучался генез ОПН. Этот синдром в зависимости от причин его возникновения был разделен на несколько больших групп [11]. Основной причиной ОПН назван острый канальцевый некроз, составляющий почти половину всех случаев данного синдрома (рис. 3).



Рис. 3. Основные варианты острой почечной недостаточности [9]



Среди распространенных причин ОПН следует также выделить преренальную азотемию, обструкцию мочевых путей камнями, опухолями, аденомой предстательной железы. Было сформулировано определение, что ОПН — это синдром острого нарушения почечных функций, выражающихся гидремией, гипергидратацией, дисэлектролитемией, азотемией, нарушением кислотно-щелочного равновесия. При этом олигоанурическая ОПН встречается в 25 % случаев, а неолигоанурическая — в 75 % [10; 11]; последняя известна как осложнение после хирургических операций и ассоциируется с высокой смертностью [12]. Первый признак ОПН — повышение концентрации азотистых компонентов крови; второй — олигурия (наблюдается в 50–70 % случаев). Наиболее распространенной причиной ОПН является острый канальцевый некроз, встречающийся примерно в 44 % случаев, — и это самый частый вариант ОПН во всех возрастных группах. Чаще всего комбинацией, приводящей к развитию ОПН, выступают сочетания лекарственных препаратов и сепсиса (25 % случаев), лекарственных препаратов и гипоневропатий (25 %), лекарственных препаратов и хирургических вмешательств (20 %). Летальность при ОПН в целом около 50 %; при ятрогенной ОПН она доходит до 70 %.

Преренальная ОПН (преренальная азотемия) обычно рассматривается в контексте снижения доставки крови к почкам. Основными причинами преренальной азотемии являются тяжелая диарея, сниженный пероральный прием жидкости и пищи в течение длительного времени, шок и острая кровопотеря. Кроме того, к преренальному повреждению почек может привести воздействие некоторых лекарственных препаратов и химических агентов. Например, отмечено нарушение почечной сосудистой регуляции при воздействии нестероидных противовоспалительных препаратов, йодированных контрастов, способных вызвать преренальное повреждение почек.

Внутренние болезни почек можно разделить на сосудистые, клубочковые, интерстициальные и канальцевые. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, нефротический синдром, острый интерстициальный нефрит и острый канальцевый некроз, множественная миелома — примеры внутреннего поражения почек. Постренальная (или обструктивная) ОПН чаще всего вызвана патологией предстательной железы (гиперплазия или рак) и метастатическим раком [13].

Весьма существенным патологическим состоянием, приводящим к развитию ОПН, является сепсис, в зависимости от тяжести которого отмечается следующая частота синдрома: 1) умеренный сепсис — 19 %; 2) тяжелый сепсис — 23 %; 3) септический шок — 51 %. В то же время в 48 % случаев ОПН развивается вне связи с сепсисом. При этом смертность септических пациентов с ОПН составляет 73 %, несептических — 45 % [14].

Частота ОПН неятрогенного генеза — менее 1 %; ятрогенного — 5–15 %. Основные факторы риска развития ятрогенной ОПН: пожилой возраст, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, недавняя травма.



2. Лекарственная нефротоксичность и ОПН

Классические комбинации факторов риска ОПН:

1) хроническая болезнь почек (пожилой возраст, сахарный диабет) в сочетании с введением контрастирующих препаратов, атеросклерозом, сердечно-сосудистой недостаточностью, хирургическими вмешательствами;

2) назначение ингибиторов АПФ в сочетании с диуретиками на фоне сосудистых заболеваний;

3) назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при наличии хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии;

4) гиповолемия в сочетании с приемом аминогликозидов, контрастирующих препаратов.

Потенциально *тубулонефротоксическими* лекарственными препаратами являются: 1) антимикробные препараты (аминогликозиды, ванкомицин, цефалоспорин); 2) противоопухолевые химиопрепараты; 3) рентгеноконтрастные вещества; 4) соли лития; 5) парацетамол. Нефротоксичность этих лекарственных препаратов обусловлена разными механизмами действия. Так, аминогликозиды могут вызывать острый канальцевый некроз у 10–20 % пациентов; в большинстве случаев продолжительность течения этого расстройства – менее недели и не требует диализа. Нестероидные противовоспалительные препараты обычно вызывают поражения по типу острого интерстициального нефрита, сопровождающегося выраженной протеинурией; при назначении НПВП (наиболее часто – ибупрофена), особенно в сочетании с диуретиками, высок риск развития ОПН. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) часто приводит к гемодинамическим изменениям в почках (стеноз почечных артерий) и, как следствие, к ОПН. Допустимое повышение креатинина крови в начале лечения ингибиторами АПФ не должно быть более 30 % от исходного уровня.

Потенциально *вазонефротоксическими* лекарственными препаратами являются: 1) нестероидные противовоспалительные препараты; 2) иммуносупрессивные препараты; 3) ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов; 4) рентгеноконтрастные препараты.

Потенциально *нефротоксические* лекарственные препараты, которые могут привести к острому интерстициальному нефриту: 1) нестероидные противовоспалительные препараты; 2) антибиотики (пенициллины, сульфаниламиды, цефалоспорины, ванкомицин, триметоприн, рифампицин, этамбутол, миноциклин); 3) антиподагрические препараты (аллопуринол, сульфинпиразон); 4) противосудорожные препараты (фенитоин); 5) противоязвенные препараты (циметидин, ранитидин, омепразол).



Медикаменты, которые способны вызвать ОПН, делятся на семь групп. Первая включает сосудоактивные препараты: 1) НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин, меклофенемат, аспирин, пироксикам); 2) ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл), антагонисты ангиотензивных рецепторов (лозаратан). Вторая группа содержит антибиотики – аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин), противогрибковый препарат амфотерицин В, цефалоспорины (ципрофлоксацин), тетрациклины (тетрациклин, демеклоциклин), пенициллины (пентамидин), полимиксины (рифампицин), сульфаниламиды, ванкомицин. Третья группа включает иммуносупрессанты: циклоспорин А, такролимус (FK506). В четвертую группу входят химиотерапевтические вещества: адриамицин, группа цисплатина (метотрексат, митомицин С), нитроксилоны. Пятая группа объединяет рентгеноконтрастные препараты – ионные и неионные (метризамид). Шестая группа – противовирусные препараты: ацикловир, цидавир, фоскарнет, валациклоvir. Седьмую группу составляют другие лекарственные препараты: ацетаминофен, галотан, метоксифлюран, циметидин, гидралазин, соли лития, ловастатин, маннитол, пенилламин, прокаинамид, тиазиды, линдан.

Таким образом, можно выделить пять ведущих нефротоксинов: рентгеноконтрастные препараты, иммуносупрессоры, аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы АПФ.

3. Вопросы классификации стадий ОПН

В 2004 г. инициативная рабочая группа по обеспечению качества диализа (The Acute Dialysis Quality Initiative Work Group) предложила многоуровневую классификацию этапов острого поражения почек, названную RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage of kidney disease) [16]. Расшифровывается это название следующим образом:

1) *риск* (Risk) – увеличение креатинина крови в 1,5 раза, или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 25 %, или снижение диуреза на 0,5 мл/кг в час при 6-часовом измерении;

2) *повреждение* (Injury) – увеличение креатинина сыворотки в 2 раза, или снижение СКФ на 50 %, или уменьшение диуреза на 0,5 мл/кг в час при 12-часовом измерении;

3) *недостаточность* (Failure) – увеличение креатинина сыворотки крови в 3 раза, или снижение СКФ на 75 %, или увеличение креатинина сыворотки выше 4 мкмоль/л в день, снижение диуреза менее 0,3 мл в час при 2-часовом измерении или анурии в течение 12 часов;

4) *потеря функции почек* (Loss) – персистирование или выпадение функции в течение более 4 недель;

5) *терминальная стадия* (End-stage) – потеря почечной функции на срок более 3 месяцев.

Термин «острое повреждение почек» (ОПП) пришел на смену старому термину «острая почечная недостаточность» (ОПН), что было



продиктовано рядом причин, в том числе попыткой унифицировать критерии диагностики и стратификации тяжести острого поражения/дисфункции почек.

ОПП является более широким понятием, чем острая почечная недостаточность, поскольку даже незначительные изменения почечной функции оказывают существенное влияние на результаты лечения — как ближайшие, так и отдаленные. Возникновение ОПП увеличивает риск летального исхода, сроки госпитализации и стоимость лечения. В 2007 г. сеть, объединяющая специалистов в области острого повреждения почек (Acute Kidney Injury Network — AKIN) [17], а затем в 2011 г. группа по глобальному улучшению исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes — KDIGO) [18] предложили усовершенствованные критерии RIFLE для повышения их чувствительности благодаря контролю даже небольших отклонений концентрации креатинина в крови (см. табл.).

**Классификация острого повреждения почек
в соответствии с рекомендациями специалистов AKIN и KDIGO**

Стадия	СКФ	Темп диуреза
Первая	Увеличение креатинина крови в 1,5–2 раза или $\geq 0,3$ мг/дл	$< 0,5$ мл/кг в час в течение 6 часов
Вторая	Увеличение креатинина крови в 2 раза	$< 0,5$ мл/кг в час в течение 12 часов
Третья	Увеличение креатинина крови в 3 раза или концентрации креатинина крови ≥ 4 мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с быстрым ростом ($\geq 0,5$ мг/дл)	$< 0,3$ мл/кг в час в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов

Необходимость новых критериев RIFLE обосновывалась данными, в соответствии с которыми даже незначительные изменения абсолютно значения концентрации креатинина оказывают влияние на количество осложнений и летальность. Было также предложено относить любого больного, получающего заместительную терапию почек, к третьей стадии 3 ОПП.

Биомаркеры контроля почечной функции

С 1950 г. основным биомаркером контроля почечной функции был уровень креатинина крови. Нормальными его значениями считаются показатели до 88 мкмоль/л [19].

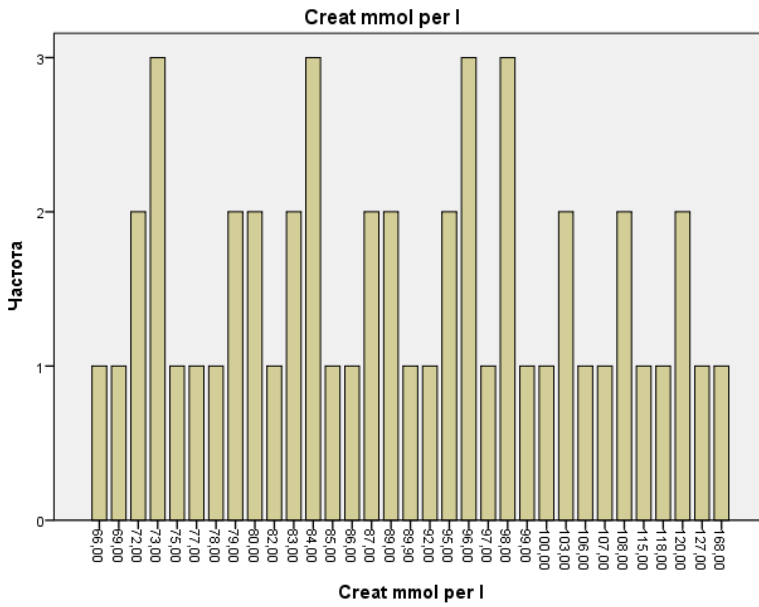
В последние годы разработаны многочисленные новые биомаркеры почечного повреждения, среди которых особо следовало бы выделить два [20]: цистатин С и нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL).



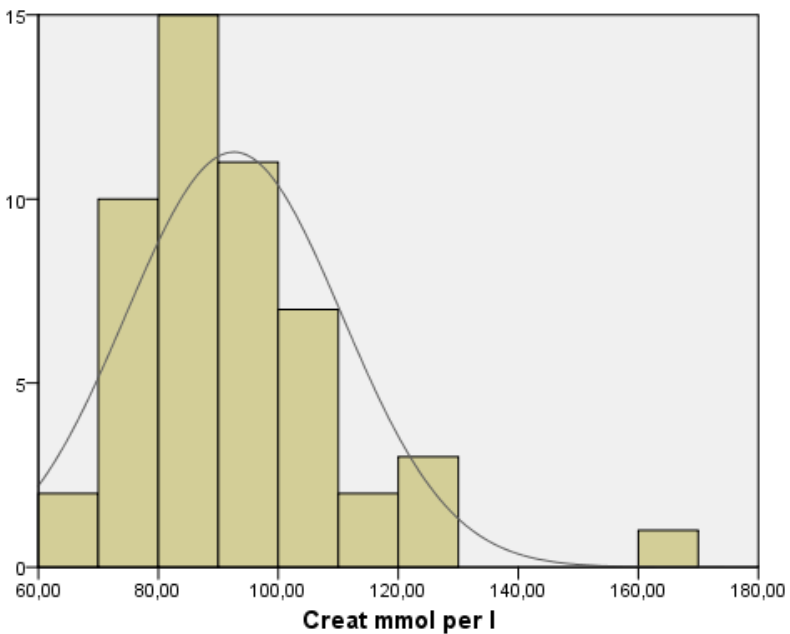
Цистатин С – негликозилированный белок с молекулярной массой 13,4 кДа и изоэлектрической точкой при рН 9,3. Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен постгамма-глобулину (post-gamma-globulin); впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи. Это белок, который: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану; 3) полностью метаболизируется в почках; 4) не секретируется проксимальными почечными канальцами. Сравнение сывороточных уровней белка цистатина С, идентифицированного в моче и спинномозговой жидкости в 1979 г., со скоростью клубочковой фильтрации («золотой стандарт») дали основания считать этот маркер достаточно точным для определения скорости клубочковой фильтрации и предложить формулу расчёта СКФ по уровню цистатина С [21].

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) – новый биомаркер для диагностики острого повреждения почек, особенно после кардиохирургических операций, – впервые описан в 1993 г. [22]. Это небольшая белковая молекула (молекулярная масса – 25 кDa), синтезируемая в разных органах и клетках, в том числе в проксимальных канальцах почек, находящихся в состоянии стресса (воспаление, ишемия и др.). NGAL – очень чувствительный и ранний маркер почечного повреждения. Установлено, что экскреция NGAL возрастает параллельно с прогрессированием уровня альбуминурии от нормоальбуминурии до микроальбуминурии (МАУ) и далее от стадии МАУ к макроальбуминурии. Однако в США, например, как утверждает президент Американской ассоциации клинической химии Г. Миллер [23], на сегодняшний день в практической работе уровень креатинина крови остается основным биомаркером почечного повреждения.

Для подтверждения возможности развития ОПП, обусловленного уровнем креатининемии, мы обследовали 51 больного в возрасте от 44 до 88 лет с ишемической болезнью сердца – стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом, фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью функционального класса II. У большинства пациентов была выявлена гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Четырем больным выполнено аортокоронарное шунтирование, и еще четверем – стентирование. Пациенты наблюдались амбулаторно в поликлинике. Наряду с клинико-параклиническими исследованиями изучались их основные показатели, отражающие гомеостаз организма, в том числе: гликозилированный гемоглобин (определяемый иммунохимическим методом), глюкоза крови (радиоиммуноферментным способом), общий белок, холестерин и его фракции, билирубин, АСТ, АЛТ, С-реактивный белок, креатинин, мочевины. Обнаружено, что средний уровень креатинина крови был выше нормы и составил $92,59 \pm 18,04$ ммоль/л (рис. 4). В то же время у больных, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству (аортокоронарное шунтирование, стентирование), уровень креатинина был заметно выше и составил $102,50 \pm 4,20$ ммоль/л (рис. 5).

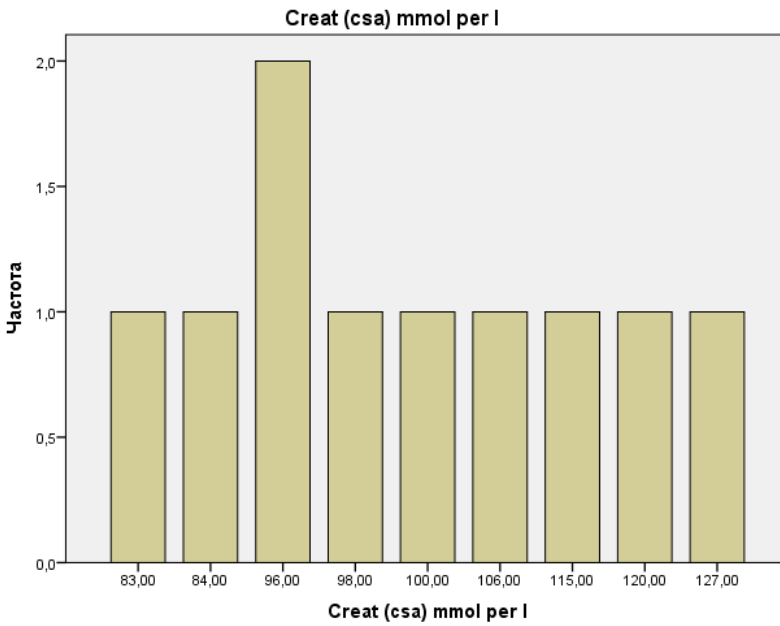


а

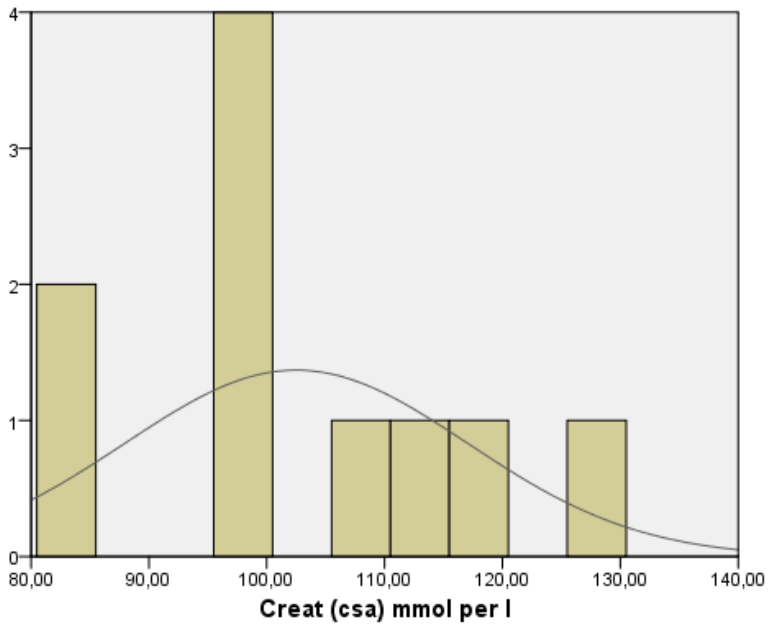


б

Рис. 4. Уровень креатинина крови (ммоль/л) у обследованных больных с ишемической болезнью сердца:
а – частота уровней; б – среднее значение



a



б

Рис. 5. Уровень креатинина крови (ммоль/л) у обследованных больных с ишемической болезнью сердца, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству:
a – частота уровней; *б* – среднее значение



Выводы

Острая почечная недостаточность и острое повреждение почек представляют собой эволюционные понятия острого нарушения почечных функций. При этом эти два состояния широко распространены в клинической практике, определяя риск неблагоприятного исхода. В то же время основным биомаркером почечного повреждения остается уровень креатинина крови.

Список литературы

1. Rea M.E., Dunlap M.E. Renal hemodynamics in heart failure: implications for treatment // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. Vol. 17(1). P. 81 – 92.
2. Ronco C., McCullough P.A., Chawia L.S. Kidney attack versus heart attack: evolution of classification and diagnostic criteria // *Lancet.* 2013. Vol. 382(9896). P. 939 – 940.
3. Casado C.J., Perez C.J. Organ damage and cardiorenal syndrome in acute heart failure // *Med. Clin.* 2014. Vol. 142. P. 26 – 31.
4. Saratzis A., Shakespeare J., Jones O. et al. Pre-operative functional cardiovascular reserve is associated with acute kidney injury after intervention // *Eur. J. Endovasc. Surg.* 2017. Vol. 53(5). P. 717 – 724.
5. Marketos S.G., Eftychiadis A.G., Diamandopoulos A. Acute renal failure according to ancient Greek and Byzantine medical writers // *J. R. Soc. Med.* 1993. Vol. 86(5). P. 290 – 293.
6. Bywaters E., Beall D. Crush injuries and renal function // *BMJ.* 1941. Vol. 1. P. 427 – 432.
7. Oliver J., Mac O.M., Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode // *J. Clin. Invest.* 1951. Vol. 30. P. 1307 – 1439.
8. Srisawat N., Hoste E.E., Kellum J.A. Modern classification of acute kidney injury // *Blood Purif.* 2010. Vol. 29(3). P. 300 – 307.
9. Liaño F., Pascual J. The Madrid ARF Study Group: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study // *Kidney Int.* 1996. Vol. 50. P. 811 – 818.
10. Loo C.S., Zainal D. Acute renal failure in teaching hospital // *Singapore Med. J.* 1995. Vol. 36(3). P. 278 – 281.
11. Porush J.G. New concepts in acute renal failure // *Am. Fam. Physician.* 1986. Vol. 33(3). P. 109 – 118.
12. Kron I.L., Joob A.W., Meter C. van. Acute renal failure in the cardiovascular surgical patient // *Ann. Thorac. Surg.* 1985. Vol. 39(6). P. 590 – 598.
13. Reichel R.R. Acute Kidney Injury: Quoi de Neuf? // *Ochsner. J.* 2014. Vol. 14(3). P. 359 – 368.
14. Schor N. Acute renal failure and sepsis syndrome // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 764 – 776.
15. Гуревич К.Я. Острая почечная недостаточность. СПб., 2007.
16. Ricci Z., Cruz D., Ronco C. The RIFLE criteria mortality in an injury: A systematic review // *Kidney intern.* 2008. Vol. 73. P. 538 – 546.
17. Cruz D.N., Ricci Z., Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal // *Crit. Care.* 2009. Vol. 13(3). P. 211 – 220.
18. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012. URL: www.webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/kdigorus.pdf (дата обращения: 13.06.2017).



19. *Нефрология* : учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е. М. Шилова. М., 2007.

20. *Лебедева Н. О., Викулова О. К.* Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом I типа // *Сахарный диабет*. 2012. №2. С. 38–45.

21. *Волков А. С., Нестеренко О. В., Шевченко О. В.* Маркеры состояния почечных функций у больных с кардиальной патологией // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. №5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10405> (дата обращения: 17.06.2017).

22. *Kjeldsen L., Anders H., Johnsen A. H. et al.* Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 10425–10432.

23. *Миллер Г.* От хаоса к порядку: гармонизация клинико-лабораторных результатов // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2012. №3. С. 20–26.

70

Об авторах

Виталий Александрович Королев — д-р мед. наук, городская больница №1 им. Н. И. Пирогова, Севастополь.

E-mail: korolew71@yandex.ru

Виктор Иванович Молчанов — д-р мед. наук, проф., городская больница №1 им. Н. И. Пирогова, Севастополь.

E-mail: molchanov_kfu@mail.ru

About the authors

Prof. Vitalii Korolev, Nikolay Pirogov City Hospital No. 1, Sevastopol.

E-mail: korolew71@yandex.ru

Prof. Victor Molchanov, Nikolay Pirogov City Hospital No. 1, Sevastopol.

E-mail: molchanov_kfu@mail.ru