

# Кардиоренальный синдром при острой ишемической болезни сердца

Н.П. Митьковская, А.Н. Колядко, Д.М. Торопилов  
Белорусский государственный медицинский университет,  
УЗ «4-я ГКБ им. Н.Е. Савченко»

Почечная недостаточность является одним из основных осложнений, сопровождающих сердечно-сосудистую патологию. Однако если в отношении поражения почек на фоне хронической сердечной недостаточности проведено большое количество исследований, то влияние острой коронарной патологии на почечную ткань изучено недостаточно. Основная задача данного обзора - обобщить имеющиеся в литературе разрозненные данные клинических и экспериментальных исследований о патогенезе, клинических проявлениях, а также диагностике, лечении и профилактике синдрома острой почечной недостаточности при ишемическом повреждении миокарда. Ключевые слова: кардиоренальный синдром, ишемическая болезнь сердца, острая почечная недостаточность.

<!--[if Данный XML-элемент]>

<![endif-->

Острая почечная недостаточность (ОПН) является достаточно частым осложнением, встречающимся в клинике внутренних болезней. Почки, являясь органом, участвующим в важных метаболических процессах, гуморальной регуляции, процессах микроциркуляции, подвергаются острым и хроническим воздействиям при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и влияют на формирование сердечно-сосудистой патологии. Ежегодно в США по самым приблизительным оценкам состояние около 17 миллионов пациентов осложняется ОПН, что увеличивает затраты в сфере здравоохранения на 10 млрд. долларов [28].

Примерно четверть всех случаев ОПН приходится на пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Чаще всего ОПН осложняет течение хронической сердечной недостаточности, несколько реже ишемической болезни сердца. При этом отмечается, что даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти и, наоборот, снижение сократительной функции миокарда отражается на работе почек самым негативным образом [2,3].

Для того чтобы обозначить подобное взаимное влияние сердечно-сосудистой системы и почек было введено понятие «кардиоренальный синдром». Определение и классификация этого состояния были представлены Ronco et al. на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 году [30]. Согласно предложенному определению кардиоренальный синдром – патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого [1,24].

Предложено подразделять данный синдром на 5 типов (табл. 1).

Таблица 1. Классификация кардиоренального синдрома

Тип	Определение	Патофизиологическая характеристика	Нозологические формы и синдромы
I	острый кардиоренальный синдром	резкое ухудшение функции сердца, ведущее к повреждению почек	острый инфаркт миокарда, осложненный

			кардиогенным шоком, декомпенсация хронической сердечной недостаточности.
Тип	Определение	Патофизиологическая характеристика	Нозологические формы и синдромы
II	хронический кардиоренальный синдром	хронические нарушения кровообращения, вызывающие прогрессирующую и потенциально перманентную хроническую почечную недостаточность	хроническая сердечная недостаточность
III	острый ренокардиальный синдром	резкое ухудшение функции почек, вызывающее острое нарушение работы сердца (острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда)	ишемия почек, острый гломерулонефрит
IV	хронический ренокардиальный синдром	хроническое заболевание почек, вносящее вклад в ухудшение функции сердца, гипертрофию миокарда и/или в увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы	хронический гломерулонефрит, врожденная патология почек
V	вторичный кардиоренальный синдром	системное заболевание, вызывающее дисфункцию как почек так и сердца	сепсис, аутоиммунная патология

Наименее изученным на сегодняшний день остается первый тип из представленной классификации, а именно снижение фильтрационной функции почек на фоне острой сердечной недостаточности различного генеза. Важность данного вопроса несомненна, поскольку по свидетельствам различных групп исследователей даже небольшое ухудшение почечной функции на фоне острой коронарной патологии может давать около 10-20% увеличения летальности среди этой группы больных [2,28].

Впервые данная проблема была рассмотрена группой скандинавских исследователей, отметивших снижение фильтрации Cr-ЭДТА в 1,5 раза спустя 3 недели после неосложненного ост-рого инфаркта миокарда (ОИМ) [11]. Анализ регистров больных ОИМ с подъемом сегмента ST по исследованиям TIMI-10B, TIMI-14 (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase 10B, Phase 14) и InTI-ME-II (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early) показал, что ухудшение функционального состояния почек сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности на 52%

[17,36]. Нарастание концентрации сывороточного креатинина на  $\geq 0,5$  мг/дл в течение первых суток в период госпитализации, связанной с ОИМ, увеличивает риск смерти в течение последующих 12 мес. Установлено, что умеренное снижение креатинина сыворотки крови до 1,5-2,4 мг/дл сопровождается увеличением риска смерти в течение первого года с момента развития ИМ в 2-3 раза [19].

Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) значительно ухудшает прогноз при ОКС. По данным канадского регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), у 11774 больных ИМ с подъемом сегмента ST, не-Q ИМ и нестабильной стенокардией СКФ в диапазоне 30-60 мл/мин увеличивала риск смерти в 2,09 раза; при СКФ  $< 30$  мл/мин вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза [31]. У 13307 пациентов-участников в исследованиях TIMI при ОКС без подъема ST, снижение СКФ способствовало росту смертности в течение первых 30 дней на 19%, в течение первых 6 месяцев - на 16% [13].

Снижение функции почек предрасполагает к неблагоприятным исходам реваскуляризации миокарда. Интраоперационная смертность при аортокоронарном шунтировании (АКШ) у больных со стойким ухудшением функции почек возрастает более чем в 7 раз [18]. Влияние СКФ на смертность больных, перенесших АКШ, также остается значимым и при длительном ( $> 15$  лет) наблюдении [35].

Имеются данные о том, что функция почек может влиять на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ОКС. По результатам крупного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования OASIS-5 (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes-5), в котором участвовали 20078 больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, 13% пациентов имели СКФ  $< 58$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; частота крупных кровотечений была достоверно меньше в группе фондапаринукса, применение которого ассоциировалось с меньшей частотой смерти / крупных кровотечений / ИМ / рефрактерной стенокардии на 9-й, 30-й день и через 180 дней. У пациентов со СКФ  $> 58$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> различия были недостоверны. В качестве возможных причин различий обсуждаются фармакокинетические особенности фондапаринукса [13].

Патогенез кардиоренального синдрома. На сегодняшний день большинство исследователей разделяют следующую точку зрения на патогенез острого повреждения почек при ишемических атаках в сердце. Основной особенностью ответной реакции почек на падение перфузионного давления является ауторегуляция – поддержание нормальных кровотока и скорости клубочковой фильтрации даже при среднем артериальном давлении равном 80 мм рт.ст. Ауторегуляторная реакция при гипоперфузии заключается в первую очередь в снижении сосудистого сопротивления афферентных артериол, медиаторами которого выступают простагландины. Помимо этого давление в клубочковых капиллярах, а именно оно является движущей силой процесса фильтрации, поддерживается увеличением тонуса эфферентных артериол. За данную фазу ауторегуляции ответственны вазоконстрикторные субстанции, в частности ангиотензин II [5]. Приведенная схема касается случаев, когда процесс ауторегуляции не нарушен. Однако во многих случаях защитные механизмы не срабатывают, и гипоперфузия почек запускает каскад взаимосвязанных патологических реакций, что в конечном итоге приводит к острой почечной недостаточности, даже при нормальном уровне артериального давления [4].

Подобное развитие событий можно наблюдать у пациентов с распространенным атеросклерозом, артериальной гипертензией, когда гиалиноз и миоинтимальная

гиперплазия вызывают структурное сужение артериол [20]. Некоторые специалисты связывают невозможность адекватного снижения сосудистого сопротивления с истощением эндогенных сосудорасширяющих веществ. Вазоконстрикторы, секретируемые в кровь при состояниях, сопровождающихся гипоперфузией почек, действуют практически без всякого ограничения, которое в норме обеспечивали бы эндогенные вазодилататоры, например простагландины.

После завершения этапа первичного повреждающего действия гипоперфузии запускается активация различных гормональных систем, действие которых, направленное на компенсацию сниженного кровотока, еще больше усугубляет почечную недостаточность. Наиболее активным действующим агентом в данной ситуации, большинство исследователей считают ангиотензин II [23], реализующий свой основной эффект через повышение сосудистого сопротивления выносящих артериол. С увеличением тяжести и продолжительности ишемии увеличивается вероятность перехода процесса в следующую стадию – структурного повреждения канальцев, что еще больше усугубляет ухудшение функции почек. Поврежденные клетки эпителия, а также остатки апикальной мембраны скапливаются в просвете канальцев и формируют цилиндры, которые закупоривают просвет, вызывая феномен «обратного тока» клубочкового фильтрата через поврежденный эпителий в кровеносное русло. Нарушенная реабсорбция калия ведет к увеличению его концентрации внутри канальца, что запускает полимеризацию белка Тамма-Хорсфолла, который в норме секретируется в петле Генле, превращая его в гель и также способствуя обструкции просвета канальца [8]. Усугубляющаяся ишемия и истощение запасов кислорода приводят к полному израсходованию внутриклеточного АТФ, что способствует дальнейшим критическим изменениям метаболизма в клетках эпителия. Нарушения в энергетическом обмене выражаются в постепенной дислокации белков цитоскелета, разрушении межклеточных соединений, в результате чего остатки клеток эпителия в еще большем количестве устремляются в просвет канальца, загромождая его просвет. Огромное значение при ишемии имеет баланс между эндогенными вазодилатирующими веществами, к которым можно отнести оксид азота, с одной стороны и циркулирующими радикалами кислорода, с другой. Большим количеством работ подтверждено, что различные формы радикалов кислорода вызывают сосудосуживающий эффект, оказывают угнетающее действие на натрийурез и способствуют задержке жидкости [7]. При ишемических явлениях в любых тканях организма соотношение кислородных радикалов и эндогенных вазодилататоров резко смещается в сторону первых, вызывая так называемый оксидативный стресс [38]. Почечная ткань не является исключением из данного правила. Помимо оказываемого сосудосуживающего эффекта, активные формы кислорода активируют протеазы и фосфолипазы, вносящие огромный вклад в разрушение клеточных структур, молекул ДНК, белков, липидов и углеводов, которые в свою очередь, являются активными медиаторами воспаления, вызывая миграцию к месту повреждения лейкоцитов и макрофагов [8]. Важную роль в запуске воспалительной реакции играет ангиотензин II, реализующий свой провоспалительный эффект через сигнальную молекулу нуклеарный фактор Каппа В, которая запускает продукцию хемокинов и молекул адгезии. После завершения всех вышеописанных процессов наступает фаза репарации, которая чаще всего завершается очаговым гломерулосклерозом и компенсаторной гиперфункцией оставшейся почечной ткани [7].

Диагностика кардиоренального синдрома. Для диагностики поражения почек при острой коронарной патологии необходимо понимание, что подразумевается под острой почечной недостаточностью. До недавнего времени существовали десятки определений данного состояния, что естественно не способствовало его точной диагностике и своевременному лечению. Данная ситуация привела к тому, что ряд авторитетных специалистов из общества специалистов по интенсивной терапии, Американского общества нефрологов, Итальянского общества нефрологов сформировали в 2002 году определение и классификацию синдрома острой почечной недостаточности. Данная классификация под названием RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage kidney disease) определяет острую почечную недостаточность как острое (1-7 дней) и продолжительное (>24 часов) снижение клубочковой фильтрации, скорости мочеотделения либо обоих указанных параметров (табл. 2) [6].

Таблица 2. Классификация острой почечной недостаточности на основании критериев RIFLE

Критерий	Критерии по уровню сывороточного креатинина	Критерии по уровню мочеотделения
Риск (Risk)	Увеличение сывороточного креатинина в 1.5 раза либо снижение клубочковой фильтрации на >25%	Мочеотделение менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов
Дисфункция (Injury)	Увеличение сывороточного креатинина в 2 раза либо снижение клубочковой фильтрации на >50%	Мочеотделение менее 0,5 мл/кг/час за 12 часов
Недостаточность (Failure)	Увеличение сывороточного креатинина в 3 раза либо снижение клубочковой фильтрации на >75%	Мочеотделение менее 0,3 мл/кг/час за 24 часа, либо анурия 12 часов
Несостоятельность (Loss of function)	Стойкая ОПН = необходимость в заместительной терапии в течение более 4 недель	
Терминальная почечная недостаточность (End stage kidney disease, Chronic Kidney Disease IV)	Необходимость в гемодиализе в течение более 4 месяцев	

Предложенная классификация доказала свою ценность в качестве инструмента для определения риска краткосрочных и отдаленных осложнений у пациентов с ишемическим повреждением почек. К примеру, в многочисленных исследованиях, посвященных острой почечной недостаточности после кардиохирургических вмешательств, уровень нарушения функции почек по вышеописанной классификации достоверно коррелировал с процентом смертности [15,18].

На настоящий момент в клинической практике наиболее широко распространена методика диагностики острой почечной недостаточности на основе уровня

сывороточного креатинина. На данном показателе основаны большинство имеющихся классификаций ОПН и шкал для определения риска последующих осложнений. К сожалению, креатинин имеет достаточно низкую чувствительность и специфичность и не всегда дает достоверную информацию об изменениях функции почек [10]. Во-первых, уровень креатинина может варьироваться в связи с возрастом, полом, уровнем метаболизма в мышечной ткани, принимаемыми медикаментами, водно-солевым обменом. Во-вторых, концентрация креатинина может не меняться, несмотря на то, что достаточно большой объем почечной ткани выключен из работы, благодаря большому функциональному резерву почек. В-третьих, при ухудшении клубочковой фильтрации, происходит компенсаторное усиление канальцевой секреции креатинина, в результате чего происходит переоценка функции почек. В-четвертых, при каких-либо острых изменениях функции почек сывороточный креатинин недостаточно точно отражает реальную картину до тех пор, пока не достигается некоторая стабилизация состояния, что чаще всего случается только спустя два-три дня после инициирующего поражения. Ряд экспериментальных исследований указывает на тот факт, что ОПН нуждается в эффективном вмешательстве именно в тот момент, когда уровень сывороточного креатинина еще даже не начал увеличиваться [32].

Гораздо более точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки скорости клубочковой фильтрации были разработаны два варианта формулы MDRD (Modification Diet in Renal Disease): полная и сокращенная. Для расчета СКФ по полной (оригинальной) формуле требуется ряд биохимических показателей сыворотки крови: альбумин, азот мочевины и креатинин. Для использования сокращенной формулы MDRD необходимы только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень креатинина сыворотки.

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

для женщин результат умножают на 0,742, для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210.

Результаты, получаемые при применении обеих формул, сопоставимы. Несмотря на некоторую неточность данной формулы при оценке функции почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, СКФ, рассчитанная данным методом, является независимым предиктором летального исхода у больных с дисфункцией левого желудочка [14]. При применении формулы MDRD значения СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> считаются патологическими (уровень доказанности I,B) [26]. Для скрининга на наличие почечного повреждения рекомендуется использовать отношение Альбумин/Креатинин в моче, которое принято считать патологическим при превышении 30 мг/г (уровень доказанности IIa, B) [9,27].

В качестве более точных и более специфичных показателей поражения почек в настоящее время внедряются несколько биохимических маркеров, которые в будущем могут составить так называемый пул маркеров острой почечной недостаточности: цистатин-С, интерлейкин-18 (ИЛ-18), нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин.

Нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин. Нейтрофильный липокалин, белок связанный ковалентно с желатиназой, был изначально обнаружен в цитоплазме нейтрофилов, за что и получил свое название. В малых количествах может

быть найден практически во всех тканях организма, при этом количество нейтрофильного липокалина значительно возрастает в поврежденных клетках эпителия. Большая ценность его в диагностике острых ишемических поражений почек, доказываемая рядом исследований, посвященных острой почечной недостаточности, возникшей на фоне кардиохирургических вмешательств. В рамках одного из них изучалось влияние операций с использованием искусственного кровообращения на функцию почек у детей. В итоге проведенной работы у 28% из прооперированных в раннем послеоперационном периоде была диагностирована острая почечная недостаточность (определялась как 50% увеличение уровня сывороточного креатинина согласно критериям RIFLE). Однако уровень креатинина вырос лишь на 1-3 сутки после операции, тогда как уровень нейтрофильного липокалина вырос в десять и более раз уже спустя 2-6 часов после вмешательства [25].

<!--[if !mso]-->

<!--[endif]--> <!--[if !mso]-->

<!--[endif]--> Интерлейкин-18. Экспериментально установлена роль провоспалительного цитокина интерлейкина-18 в реакции повреждения канальцевого эпителия, в процессе которой провоспалительный цитокин в больших количествах выделяется с мочой [10]. ИЛ-18 выявляется в моче пациентов с острой почечной недостаточностью ишемического происхождения в самых ранних сроках (4-6 ч, достигая пика к 12 ч) после воздействия повреждающего фактора [29]. Кроме диагностической функции, ИЛ-18 может иметь прогностическое значение в отношении продолжительности ОПН и сроков восстановления почечной функции.

Цистатин С - белок с низким молекулярным весом, ингибитор протеаз, характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции, его концентрация не зависит от возраста, весо-ростовых показателей и мышечной массы. В ряде исследований показана эквивалентность цистатина С и креатинина в оценке функции почек. Опубликованы данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ [34]. Измерения СКФ, сделанные с помощью цистатина С были сопоставимы с исследованиями почечной функции, проведенными с использованием радионуклидной диагностики. У пожилых больных цистатин С оказался лучшим предиктором развития сердечной недостаточности по сравнению с уровнем креатинина [21,22].

Экскреция белка с мочой. В норме экскреция белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут, Альбумина - 10 мг/сут, персистирующая повышенная их экскреция является маркером повреждения почки. В моче выявляются  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 2-микроглобулины и образующийся в мочевом тракте белок Тамм-Хорсфалля

Лечение кардиоренального синдрома. В связи с тем, что механизм кардиоренального взаимодействия до конца не ясен, пока не существует четкой позиции относительно способа, позволяющего эффективно воздействовать на пути развития кардиоренального синдрома. Однако в большинстве исследований делалось заключение о необходимости влияния на все предполагаемые звенья патогенеза кардиоренального синдрома, о которых говорилось ранее.

Для этого необходима коррекция гемодинамически значимых показателей и восстановление адекватной перфузии почек, а также поддержание нормального электролитного баланса [33]. Ингибиторы АПФ являются важным звеном в лечении кардиоренального синдрома из-за их тормозящего эффекта на ренин-ангиотензин-

альдостероновую систему, однако авторами некоторых исследований рекомендуется уменьшение их доз до минимально эффективных, поскольку, блокируя ангиотензин II, они не позволяют ему компенсаторно повысить сосудистое сопротивление эфферентных артериол, что в ряде случаев приводит к усугублению почечной недостаточности [4,12]. В исследовании Captopril and Thrombolysis Study (CATS) в группах пациентов, которым был назначен каптоприл, удалось добиться сохранения фильтрационной функции почек на уровне доинфарктного периода, тогда как у контрольной группы скорость клубочковой фильтрации значительно снизилась [16]. Помимо снижения дозы иАПФ важную роль имеет прекращение приема больными нестероидных противовоспалительных средств, применение которых влечет за собой истощение эндогенных вазодилататоров – простагландинов и спазм приносящих артериол. В тех ситуациях, когда перечисленные выше мероприятия не имеют эффекта и происходит нарастание азотемии, а также развивается неконтролируемая гипергидратация, применяются методы почечно-заместительной терапии. В условиях отделения интенсивной терапии и реанимации преимущество отдается низкопоточным методам, например гемофильтрации.

Таким образом, несмотря на ощутимый прогресс, достигнутый в изучении кардиоренального синдрома, существует множество нерешенных вопросов в отношении путей патогенеза, диагностики, а также лечебных мероприятий, необходимых для эффективной терапии этого состояния.

#### Литература

1. Моисеев, В. С. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) / В.С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Клинический фармакологический журнал. 2002. № 11(3). С. 16–8.
2. Мухин, Н. А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Тер архив. 2004. № 6. С. 39–46.
3. Мухин, Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н. А. Мухин // Тер архив. 2007. № 6. С. 5–10.
4. Abuelo Gary, J. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure / J. Gary Abuelo // N Engl J Med. 2007. № 357. P. 797–805.
5. Baigent, C. Study of Heart and Renal Protection (SHARP) / C. Baigent, M.J. Landray // Kidney Int. 2003. № 63. (Suppl 84). P. 207–10.
6. Bellomo, R. Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference / R. Bellomo [et al.] // Curr Opin Crit Care. 2002. № 8(6). P. 505–508.
7. Bongartz, L.G. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' / L.G. Bongartz et al. // Eur Heart J. 2005. № 26(1). P. 11–17.
8. Brady, H.R. Acute renal failure / H.R. Brady, M.R. Clarkson, W. Lieberthal // In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders. 2004. P. 1215–1292.
9. Brosius, F.C. III AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease / F.C. Brosius, T.H. Hostetter, E. Kelepouris // Circulation. 2006. № 114. P. 1083–1087.
10. Devarajan, P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney Injury / P. Devarajan // Expert Opin Med Diagn. 2008. № 2(4). P. 387–398.

11. Efendigil, M.C. Changes in glomerular filtration rate following myocardial infarction / M.C. Efendigil [et al.] // *Cardiovasc Res*. 1975. № 9(6). P. 741–744.
12. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology / *Eur Heart J*. 2004. № 25. P. 1454–7140.
13. Fox, K.A.A. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes / K.A.A. Fox, J.-P. Bassand, S.R. Mehta // *Ann Intern Med*. 2007. № 147. P. 304–310.
14. Gardner, R.S. Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease equations, and outcome in patients with advanced heart failure / R.S. Gardner [t al.] // *Eur Heart J*. 2007. № 28(24). P. 2960–2961.
15. Goldberg, A. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction / A. Goldberg [et al.] // *Am Heart J*. 2005. № 150. P. 330–337.
16. Hillege, H.L. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial / H.L. Hillege, W.H. van Gilst, D.J. van Veldhuisen // *Eur Heart J*. 2003. № 24(5). P. 412–20.
17. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early. InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction // *European Heart Journal*. 2000. № 21(24). P. 2005–2013.
18. Kuitunen, A. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification / A. Kuitunen [et al.] // *Ann Thorac Surg*. 2006. № 81(2). P. 542–546.
19. Lee, S.H. Clinical outcomes and therapeutic strategy in patients with acute myocardial infarction according to renal function: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry / S.H. Lee [et al.] // *Circ J*. 2008. № 72(9). P. 1410–1418.
20. Mancia, G. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak // *J Hypertens*. 2007. № 25. P. 1105–1187.
21. Melnikov, V.Y. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury / V.Y. Melnikov B.A. Molitoris // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008. № 19(4). P. 537–544.
22. Menon, V. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease / V. Menon, M. G. Shlipak, X. Wang // *Ann Intern Med*. 2007. № 147(1). P. 19–27.
23. Mento, P.F. Renal hemodynamics in rats with myocardial infarction: selective antagonism of angiotensin receptor subtypes / P. F. Mento, M. E. Maita, B. M. Wilkes // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1996. № 271. P. 2306–2312.
24. Mielniczuk, L.M. Estimated Glomerular Filtration Rate, Inflammation, and Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome / L.M. Mielniczuk, M.A. Pfeffer, E.F. Lewis // *Am Heart J*. 2008. № 155(4). P. 725–31.
25. Mishra, J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi // *Lancet*. 2005. № 365. P. 1231–1238.
26. Moe, S. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving

Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe, T. Drueke, J. Cunningham // *Kidney Int.* 2005. № 67. P. 2089–2100.

27. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007. № 49. (Suppl. 2). P. L–180.

28. Parikh, C.R. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. / C.R. Parikh [et al.] // *Arch Intern Med.* 2008. № 168(9). P. 987–995.

29. Parikh, C.R. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / C.R. Parikh, J. Mishra, H. Thiessen-Philbrook // *Kidney Int.* 2006. № 70(1). P. 199–203.

30. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // *Intensive Care Med.* 2008. № 34. P. 957–962.

31. Santopinto, J. J. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) / J. J. Santopinto [et al.] // *Heart.* 2003. № 89. P. 1003–1008.

32. Schrier, R.W. Need to intervene in established acute renal failure / R.W. Schrier // *J Am Soc Nephrol.* 2004. № 15. P. 2756–2758.

33. Schrier, R.W. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. / R.W. Schrier [et al.] // *J Clin Invest.* 2004. № 114(1). P. 5–14.

34. Seliger, S.L. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk / S.L. Seliger, C. DeFilippi // *Medscape* [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.medscape.com/> – Date of access : 04.12.2008.

35. Stevens, A.L. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate / A.L. Stevens [et al.] // *N Engl J Med.* 2006. № 354. P. 2473–2483.

36. Thrombolysis In Myocardial Infarction 10A - Phase 1 trial. *Circulation.* 1996. № 93. P. 843–846.

37. Vassalotti, J.A. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation / J.A. Vassalotti, L.A. Stevens, A.S. Levey // *Am J Kidney Dis.* 2007. № 50(2). P. 169–180.

38. Zou, A.P. Production and actions of superoxide in the renal medulla / A.P. Zou, N. Li, A.W. Cowley Jr. // *Hypertension.* 2001. 37(2 Part 2). P. 547–53.