

ID: 2016-02-1276-A-6066

Оригинальная статья

Россоловский А.Н., Попков В.М., Понукалин А.Н., Чехонацкая М.Л., Березинец О.Л., Основин О.В., Абрамова А.П., Седова Л.Н.,  
Великанова М.Г.**Динамическая оценка состояния почечной паренхимы у больных после дистанционной ударно-волновой литотрипсии**

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

**Резюме**

*Цель:* изучение влияния дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДЛТ) на почечную паренхиму у больных нефролитиазом. *Материал и методы.* Исследование включает результаты 167 пациентов с МКБ: в 1-ю группу включены 80 больных, которым потребовался 1 сеанс ДЛТ; 2-ю группу составили 87 больных МКБ, которым выполнено 2-4 сеанса ДЛТ за период лечения. Всем пациентам в периоперационном периоде проводилось дуплексное сканирование почечного кровотока, определялась концентрация креатинина сыворотки крови и проводили расчет скорости клубочковой фильтрации. Также методом ИФА исследовали в динамике содержание липокалина-2 (NGAL) и  $\beta$ 2-микроглобулина. Все исследования выполняли на 5-7-е, 10-14-е сутки и через 1-3 месяца после лечения. *Результаты.* Показано, что при ДЛТ возникает повреждение почечной паренхимы различной степени выраженности, усугубляющееся при увеличении числа сеансов. К ранним маркерам острого почечного повреждения у пациентов с МКБ следует относить увеличение экскреции с мочой  $\beta$ 2-МГ и NGAL. *Заключение.* Результаты динамического дуплексного сканирования позволяют раскрыть основные механизмы прогрессирования почечной дисфункции у больных после ДЛТ.

**Ключевые слова:** нефролитиаз, ДЛТ, почечное повреждение, NGAL**Введение**

В последние десятилетия значительно изменились подходы в диагностике и лечении мочекаменной болезни. Продолжают разрабатываться и совершенствоваться новые малоинвазивные хирургические пособия, позволяющие в большинстве случаев избежать открытых операций [1]. Несмотря на большое число современных методик, вошедших в урологическую практику за последнее десятилетие, метод дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДЛТ), возникший в 80-е годы прошлого века, не только не утратил своего значения, но и продолжает занимать одно из ведущих мест в лечении данного заболевания [2].

Общепризнано, что ДЛТ как не инвазивная процедура хорошо переносится пациентами и сопровождается низким процентом осложнений [3]. Однако позже многочисленными исследованиями доказано, что ударная волна, независимо от природы генератора, вызывает значительное число побочных эффектов. Суммируя данные различных авторов, изучавших влияние ДЛТ на почечную ткань, можно заключить, что к типичным изменениям после процедуры ДЛТ следует относить: нарушения почечной микроциркуляции, деструкцию почечной ткани в зоне клубочков, отек и интерстициальные нарушения медуллярного слоя почки, разрыв капилляров, тромбоз венул, кровоизлияние и частичный некроз канальцев с исходом в нефросклероз, а в более отдаленном периоде снижение функции и артериальную гипертензию [4].

Очевидно, что внедрение в клиническую практику новых информативных критериев оценки степени повреждения почечной паренхимы, сопоставимое по информативности с морфологическими исследованиями, могло бы послужить объективной основой регулирования параметров волнового воздействия и оптимизировать сроки проведения повторных процедур в ходе хирургического лечения нефролитиаза методом ДЛТ.

Для оценки степени выраженности почечного повреждения в настоящее время предложено большое число прямых и непрямых маркеров. При этом традиционные показатели почечной недостаточности, такие как уровень сывороточного креатинина (СКр), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и данные некоторых визуализирующих методов с определением толщины слоя действующей паренхимы, позволяют оценивать почечное повреждение на более поздних стадиях, когда значительная часть почечной паренхимы необратимо утрачивает свои функции. Так, измерение концентрации СКр не всегда отражает объем и степень повреждения, т.к. этот показатель отстает по времени от момента повреждающего воздействия [5], а также не позволяет дифференцировать острое почечное повреждение от прогрессирующего хронического почечного заболевания [6].

Одним из ключевых маркеров, используемых для разграничений стадий хронической болезни почек и прогнозирования темпов ее прогрессирования, является величина СКФ. Однако определение СКФ не всегда отражает степень истинного почечного повреждения. Например, при компенсаторной гипертрофии остаточных нефронов и их сохраненной фильтрационной способности редукции СКФ может не происходить [7]. Эти данные подтверждены и в работе Waikar S.S. и соавт., которые отметили, что снижение СКФ не всегда наблюдается даже в случаях тяжелого паренхиматозного повреждения почек [8].

С внедрением в практику дуплексной доплерографии почечного кровотока с цветным картированием потока крови появилась реальная возможность количественной оценки состояния микроциркуляторного русла почки, различные варианты изменений которого могут быть как проявлением адаптации почечной гемодинамики к изменениям внутрисосудистого давления при МКБ, так и следствием изменений структуры почечной паренхимы. Несмотря на широкое использование ультразвуковой дуплексной доплерографии, этот метод все еще не является общепринятой методикой оценки функционального состояния почки. Тем не менее, R. Ikee et al., 2005, считают, что индекс резистентности может непосредственно отражать как сосудистые, так и тубулоинтерстициальные изменения в почках [9]. Кроме того возраст, сывороточный креатинин, экскреция  $\beta$ 2-микроглобулина с мочой, и ряд морфометрических параметров, в том числе клубочковой склероз, интерстициальный фиброз, атрофия канальцев, лимфогистиоцитарная инфильтрация и артериолосклероз показали статистически значимые корреляции с индексом резистентности.

В последние годы предложен ряд биомаркеров, экскретирующихся с мочой и позволяющих дифференцировать острое и хроническое повреждение почек на самых ранних стадиях. Большинство этих маркеров представляют собой соединения,

экспрессирующихся в канальцевом аппарате почек и в повышенных количествах выделяющихся в мочу при условии повреждения данного органа. К ним относятся интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула почечного повреждения-1, нейтрофил – гелиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL или липокалин- 2 (Л-2)), а также ряд ферментов, в норме обычно локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев [10].

Липокалин-2 регистрируемый в моче ранее, чем накопление креатинина сыворотки [11], является также перспективным маркером прогрессирования хронической болезни почек: он обратно пропорционален СКФ при почечной дисплазии, обструктивной уropатии и гломерулярных заболеваниях почек. Известна теория «горящего леса», объясняющая связь между NGAL и СКФ [12]. Рост NGAL согласно этой теории, есть не только пассивное следствие снижения почечного клиренса, но результат «горящих» (поврежденных) тубулярных клеток, тогда как рост концентрации креатинина и снижение СКФ есть всего лишь пассивный результат потери функционирующих нефронов. Отсюда, NGAL является индикатором в реальном времени активного повреждения почечной паренхимы при хронической болезни почек.

Клиническое значение этих показателей при различных патологических состояниях только начинает оцениваться.

**Цель исследования:** оценка степени травматичности малоинвазивной процедуры – ДЛТ с применением стандартных и современных маркеров почечного повреждения.

#### Материал и методы

Обследовано 167 пациентов с МКБ, оперированных в клинике уронефрологии Клинической больницы им. С.П. Миротворцева СГМУ. Группу контроля составили 40 практически здоровых добровольцев. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 80 больных, которым потребовался 1 сеанс ДЛТ для достижения эффективной фрагментации конкремента за один период нахождения больного в стационаре. Плотность камней по данным компьютерной томографии у пациентов данной группы в среднем составила 800-1100 НУ, количество импульсов за сеанс 2000-3000, мощность генератора 12-15,5 кв.

Вторая группа включала 87 больных МКБ с камнями средней и высокой плотности (800-1300 НУ и более), которым выполнено 2-4 сеанса ДЛТ за период лечения 1-3 мес., а количество импульсов составляло 2500-4000 за один сеанс, мощность генератора 14-18 кв. Данная группа, в отличие от 1-й, включала значительную часть пациентов (57,5%) с анамнезом МКБ  $\geq 5$  лет и длительным течением хронического калькулезного пиелонефрита. Степень освобождения полостной системы от конкремента после первого сеанса в данной группе в среднем составила 52,9% и существенно зависела от плотности, размера, месторасположения и химического состава и конкремента, а также длительности анамнеза МКБ.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет, острый пиелонефрит, обструкция мочевыводящих путей, почечная недостаточность в острой и терминальной стадиях, внепочечная локализация конкрементов, а также тяжелая сопутствующая патология, в том числе выраженная артериальная гипертензия, морбидное ожирение, сахарный диабет и онкологические заболевания.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование почек и их сосудов на аппарате SonoAce-9900 Prime (Medison) с использованием конвеканного многочастотного датчика частотой от 3,0 до 5,0 МГц. При оценке состояния внутривисочечной гемодинамики у больных МКБ использовали дуплексное сканирование почечного кровотока с определением систолической ( $V_{ps}$ ) и диастолической ( $V_{pd}$ ) скоростей, индекса резистентности ( $R_i$ ) и пульсового индекса ( $P_i$ ).

Всем пациентам в образцах мочи методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (США) были исследованы содержания: маркера острого почечного повреждения – липокалина-2 (NGAL) с помощью тест наборов реактивов фирмы Biosource (США), общепринятого показателя канальцевого состояния почек –  $\beta_2$ - микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ) с помощью тест наборов реактивов фирмы Orgentec Diagnostica GmbH (Германия). Забор мочи для анализа проводился в динамике: при поступлении, на 5-7-е, 10-14-е сутки и через 1-3 месяца после операции.

Концентрация креатинина сыворотки крови измерялась с использованием стандартных лабораторных методов. Расчет СКФ проводился с использованием уравнения Cockcroft-Gault и формулы, полученной в исследовании Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD).

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов StatSoft Statistica 7.0.

#### Результаты

При оценке функционального состояния почек традиционными методами у больных 1-й группы на дооперационном этапе не выявлено значительных изменений, сопровождающихся азотемией. Так, у большинства пациентов 1-й группы имелась 2-я стадия ХБП (81%) и у 19% была выявлена 1-я стадия ХБП. В раннем послеоперационном периоде (5-7-е сутки) у пациентов данной группы отсутствовало клинически значимое повышение сКр и снижение СКФ, что свидетельствует о минимальном воздействии на фильтрационную способность почек после однократного сеанса ДЛТ, определяемую стандартными методами (рис.1).

При этом на 10-14-е сутки отмечалось снижение сКр ниже исходного уровня, а через 1-3 месяца после вмешательства у больных 1-й группы происходит нормализация уровня сКр и СКФ. Так, сКр у больных после 1 сеанса ДЛТ через 1-3 месяца составил в среднем 79 мкмоль/л, а СКФ<sub>CG</sub> составила 115 мкмоль/л и СКФ<sub>MDRD</sub> = 85 мкмоль/л. Прирост СКФ через 1-3 месяца после вмешательства составил 11,7%.

Таким образом, после сеанса ДЛТ с применением указанных вышеуказанных параметров не происходит достоверно значимого изменения функциональной способности почек, а улучшение фильтрационной способности происходит уже к 10-14-м суткам после процедуры и через 1-3 месяца после лечения отмечается незначительное повышение СКФ.

Вместе с тем у пациентов 1-й группы изменения почечного кровотока в раннем послеоперационном периоде (3-5-е и 7-10-е сутки) характеризовались снижением  $V_{pd}$  и повышением  $R_i$  и  $P_i$  на уровне сегментарных артерий и дуговых артерий. На 14-21-е сутки послеоперационного периода у пациентов 1-й группы отмечается снижение  $R_i$  и  $P_i$  на уровне сегментарных артерий. В то же время на уровне дуговых артерий не отмечается полной нормализации параметров кровотока и через 1-3 месяца после вмешательства с преимущественной редукцией венозной составляющей. Наибольшие значения повышения  $P_i$  и  $R_i$  после ДЛТ отмечены у пациентов с внутривисочечным строением чашечнолоханочной системы (рис.2).

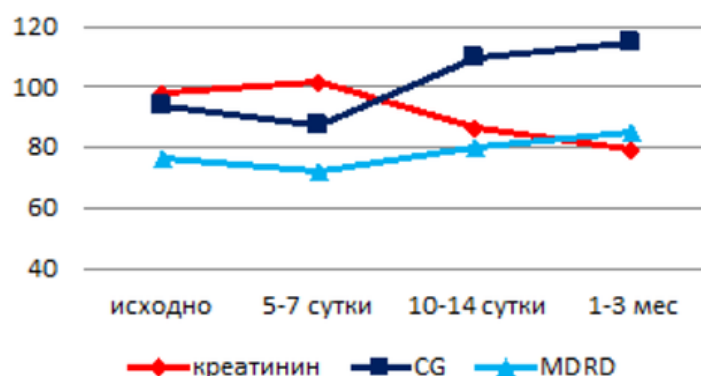


Рисунок 1. Динамика показателей функционального состояния почечной паренхимы у больных МКБ при однократном сеансе ДЛТ

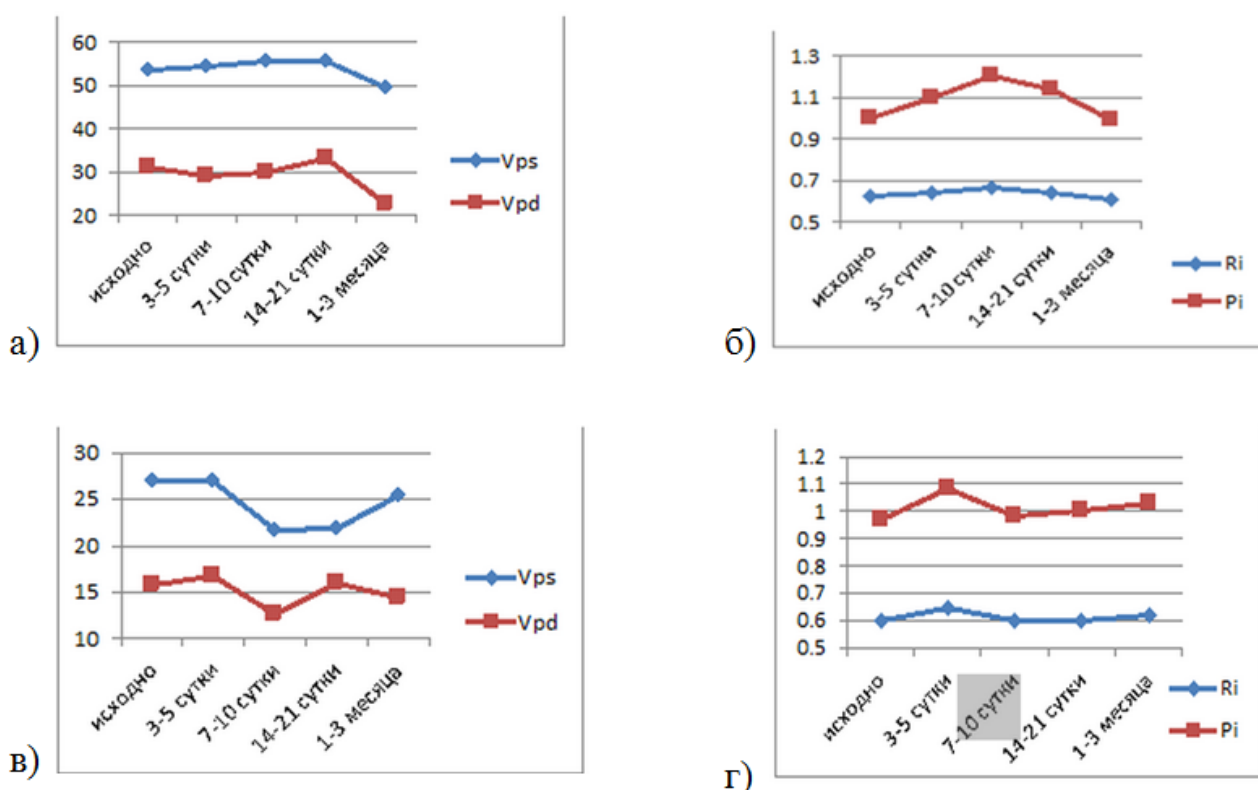


Рисунок 2. Динамика параметров внутрпочечного кровотока после сеанса ДЛТ у больных нефролитиазом: а) и б) на уровне сегментарных артерий; в) и г) на уровне дуговых артерий

Подобные изменения у больных 1-й группы с минимально инвазивной оперативной процедурой свидетельствуют о нарушении процессов микроциркуляции в периоперационном периоде, превосходящие исходные изменения внутрпочечного кровотока. Показатели доплерографии, используемые в качестве маркеров почечного повреждения демонстрируют большую чувствительность по сравнению с такими стандартными методами оценки как СКр и СКФ.

Изучение маркеров острого почечного повреждения (ОПП) в моче у больных 1-й группы выявило, что пики активности uNGAL совпадают с эпизодами повышения концентрации  $\text{u}\beta_2\text{-MG}$ . При этом на 5-7-е сутки после процедуры ДЛТ происходит значительное повышение данных показателей. В то же время уже к 10-14-м суткам после лечения исследуемые показатели снижаются до исходных значений, а в дальнейшем через 1-3 месяца отмечается быстрое снижение данных величин практически до контрольных значений (рис.3).

Кратковременное повышение концентрации маркеров ОПП после операционной травмы указывает на незначительный объем повреждения почечной паренхимы на фоне однократного сеанса ударно-волнового воздействия. Кроме того, данная работа подтверждает мнение ряда исследователей, что у представленной когорты больных (1 группа) морфофункциональные изменения, возникающие в почках в течение недели после травматизации нефрона ударной волной, являются локальными и обратимыми.

Оценка функционального состояния почек на дооперационном этапе у больных 2-й группы выявила некоторое исходное снижение функции почек ( $\text{СКФ}_{\text{CG}}=88,7$ ,  $\text{СКФ}_{\text{MDRD}}=67,6$  мл/мин (рис.4.). Так у 34,5% больных данной группы по результатам формулы MDRD была выявлена 3-я стадия ХБП, а у 65,5% диагностирована ХБП 2.

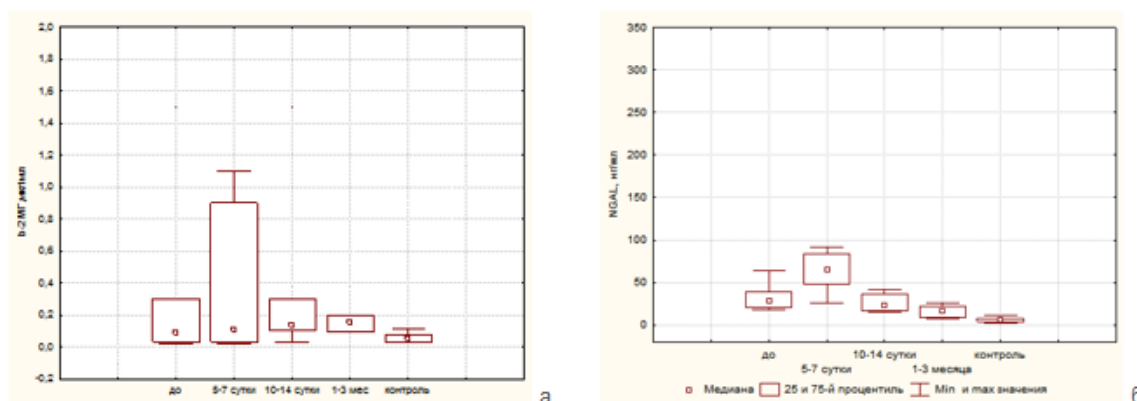


Рисунок 3. а)  $u\beta_2$ - МГ в оценке ОПП у больных МКБ после сеанса ДЛТ; б) динамика  $uNGAL$  в моче у больных МКБ после ДЛТ

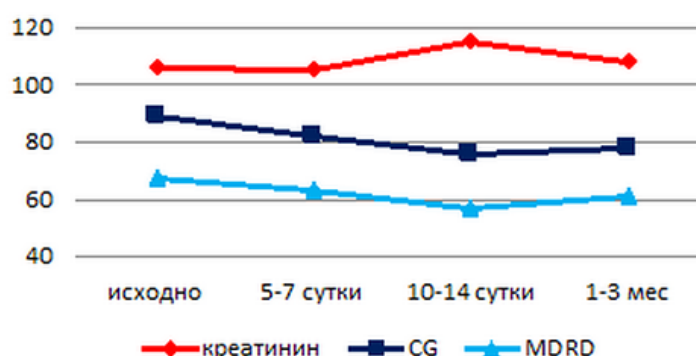


Рисунок 4. Динамика показателей функционального состояния почечной паренхимы у больных МКБ в периоперационном периоде (ДЛТ 2 и более сеансов)

В то же время, несмотря на отсутствие значимого изменения функции на 5-7-е сутки после лечения, т.е. после выполнения первого сеанса литотрипсии, на 10-14-е сутки, когда у большинства пациентов 2-й группы проводились повторные сеансы, отмечается повышение уровня СКр и соответствующее снижение СКФ (СКФ<sub>CG</sub>=76, СКФ<sub>MDRD</sub>=57 мл/мин). При этом через 1-3 месяца после лечения сохраняется снижение функции почек у большинства пациентов. Так, через 1-3 месяца после нескольких процедур ДЛТ СКФ<sub>CG</sub> в среднем составила 78 мл/мин, а СКФ<sub>MDRD</sub>=61 мл/мин (снижение СКФ составило 10% от исходной) ( $p \leq 0,05$ ). При этом уровень СКр у больных данной группы после ДЛТ не превышал значений, которые ассоциируются у больных с МКБ с нормальной функцией почек (в среднем 110 мкмоль/л). Кроме того, степень снижения СКФ через 1-3 месяца после лечения коррелировала с числом ударных волн ( $r=0,6$ ;  $p=0,05$ ) (рис.4).

Таким образом, выявленное с помощью расчетных методик снижение фильтрационной способности почек является значительным и сохраняется у больных 2-й группы через 1-3 месяца после вмешательства и также требует дальнейшего наблюдения и лечения и на амбулаторном этапе.

У пациентов 2-й группы исходные изменения почечного кровотока были более выраженными. На уровне дуговых артерий у пациентов 2-й группы  $R_i$  составил в среднем 0,66 против 0,6 у пациентов 1-й группы. Такая закономерность вероятно обусловлена продолжительным анамнезом МКБ (у большинства пациентов более 5 лет) и длительным течением хронического калькулезного пиелонефрита. В раннем послеоперационном периоде (3-5-е и 7-10-е сутки) отмечалось незначительное улучшение параметров гемодинамики по сравнению с исходными значениями и улучшение скоростных показателей, а также снижение  $R_i$  и  $P_i$  на уровне сегментарных и дуговых артерий (рис.5).

В то же время на 14-21-е сутки после вмешательства у пациентов 2-й группы вновь отмечается повышение  $R_i$  и  $P_i$  на всех уровнях, достигая своего максимума ( $R_i=0,74$ ). Нарушения процессов микроциркуляции продолжают нарастать и сохраняются через 1-3 месяца после операции (рис.5).

По сравнению с пациентами 1-й группы, у больных 2-й группы через 1-3 месяца после операции отмечалось диагностически значимое повышение  $R_i$  на сегментарных и дуговых артериях по сравнению с исходными показателями (0,7 и 0,69 против 0,61 и 0,62 соответственно).

Данная тенденция, по-видимому, обусловлена повторными ударно-волновыми воздействиями, с минимальными интервалами между процедурами, что приводит к увеличению площади повреждения паренхимы почки у больных 2-й группы. Значительно замедляют процесс нормализации кровотока обструктивные изменения в послеоперационном периоде, что крайне важно для пациентов, которым необходимы повторные сеансы литотрипсии.

Подобные изменения свидетельствуют о значительном нарушении процессов микроциркуляции на фоне операционной травмы, превосходящие исходные изменения внутривисцерального кровотока. Кроме того, подобные нарушения у пациентов 2-й группы значительно прогрессируют на фоне многократных процедур литотрипсии, что может способствовать снижению функциональной способности почечной паренхимы в отдаленном периоде за счет снижения массы перитубулярных капилляров.

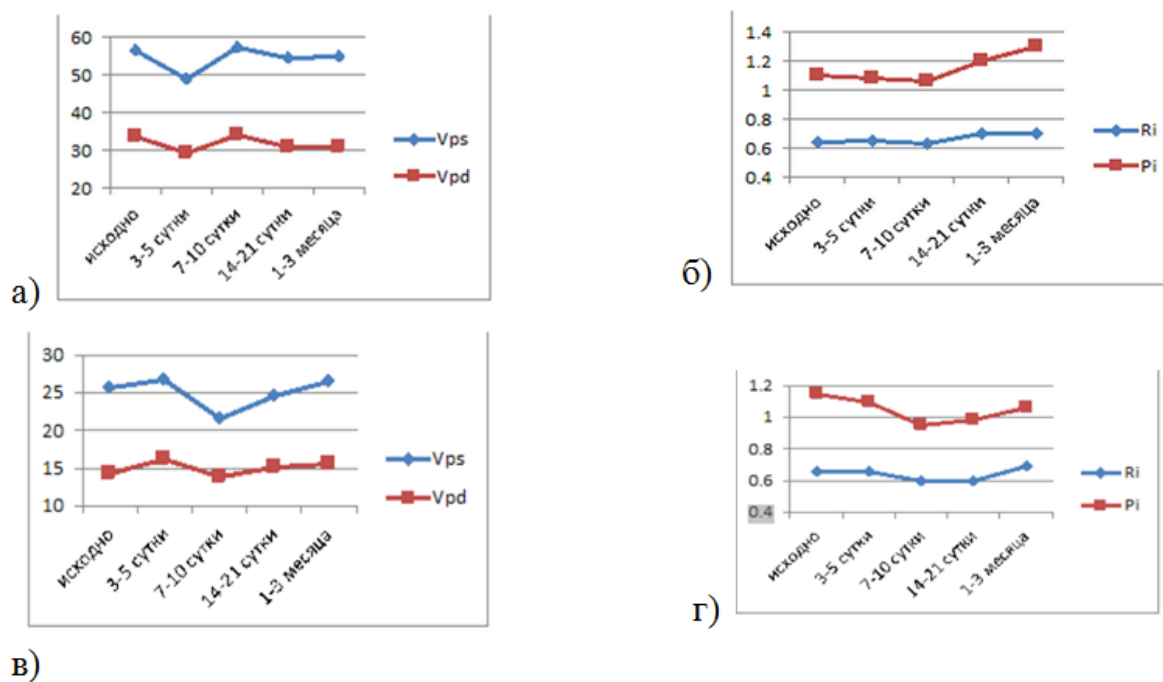


Рисунок 5. Динамика параметров внутривнепочечного кровотока после нескольких сеансов ДЛТ у больных нефролитиазом: а) и б) на уровне сегментарных артерий; в) и г) на уровне дуговых артерий

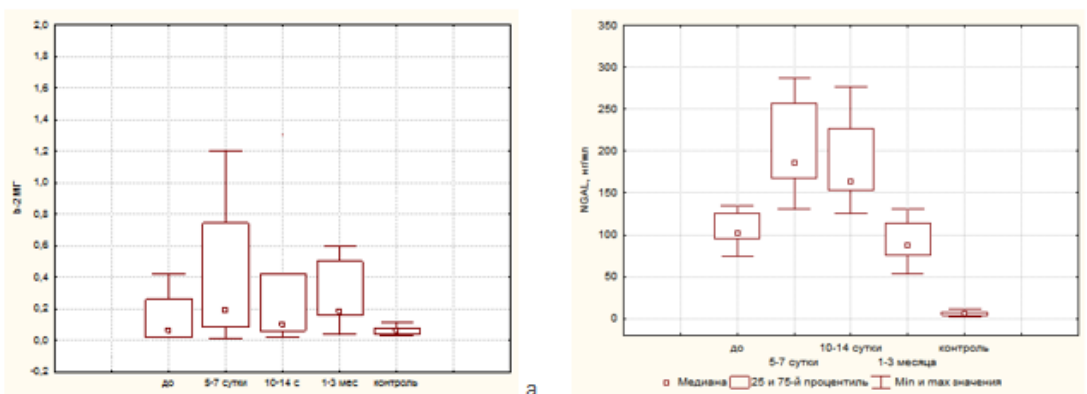


Рисунок 6. а) Уровни  $u\beta_2$ -МГ в оценке ОПП у больных МКБ после нескольких процедур ДЛТ; б) изменение концентрации uNGAL в моче у больных МКБ после нескольких сеансов ДЛТ

У больных 2-й группы на 5-7-е сутки после операции происходит значительное повышение концентрации  $u\beta_2$ -МГ, сохраняющееся практически неизменным и на 10-14-е сутки после операции, что обусловлено дополнительной альтерацией канальцев на фоне повторных оперативных вмешательств (рис.6).

Кроме того через 1-3 месяца после лечения у пациентов не только не происходит нормализации данного показателя, но и возникает незначительное повышение концентрации  $u\beta_2$ -МГ. Сохраняющееся через 1-3 месяца после операции канальцевое повреждение указывает на необходимость коррекции сроков повторных вмешательств и применения нефропротективных препаратов на данный период времени, а также более продолжительное амбулаторное наблюдения нефрологом данной категории больных.

Максимальное повышение uNGAL у больных 2-й группы также отмечалось на 5-7-е сутки после вмешательства и в отличие от пациентов 1-й группы практически не изменялось к 10-14-м суткам послеоперационного периода ( $165 \pm 96$  нг/мл и  $157 \pm 89$  нг/мл соответственно) (рис.6). При этом средние значения uNGAL на 10-14-е сутки после первоначального вмешательства у больных 2-й группы значительно превосходят данный показатель у пациентов 1-й группы (более чем в 2 раза). Кроме того концентрация u-NGAL через 1-3 месяца после вмешательства у больных 2-й группы остается повышенной и не снижается до нормальных значений ( $87 \pm 24,3$  нг/мл и  $35 \pm 7,4$  нг/мл у больных 1-й и 2-й групп соответственно).

Таким образом, площадь повреждения во время многократных процедур ДЛТ значительно увеличивается по сравнению с однократным воздействием. При этом восстановление поврежденной почечной паренхимы у больных 2-й группы происходит достаточно медленно, на что указывает отсутствие достоверного снижения концентрации маркеров ОПП через 1-3 месяца по сравнению с дооперационными показателями. Кроме того уровни маркеров ОПП через 1-3 месяца после нескольких сеансов ДЛТ остаются повышенными по сравнению с контролем. Изучение в динамике концентрации маркеров ОПП в послеоперационном

периоде у больных 2-й группы позволяет определить наименее благоприятные с точки зрения последующих повторных воздействий интервалы времени.

#### Обсуждение

Таким образом, несмотря на относительную малоинвазивность описываемых в исследовании вмешательств, у больных 1-й и 2-й групп отмечалось различной степени выраженности повреждение почечной паренхимы, приводящее у пациентов 2-й группы к снижению почечной функции через 1-3 месяца. По данным стандартных и дополнительных методов обследований были выявлены выраженные изменения почечной паренхимы на фоне операционной травмы, послужившей причиной значительной активации у исследуемых пациентов процессов нефрофиброза. Таким образом, колебания концентраций маркеров ОПП и показателей состояния микроциркуляторного русла отражают сущность патофизиологических изменений в результате альтерации почечной паренхимы и позволяют более четко представить механизмы нарушения почечной функций на фоне операционной травмы.

Можно заключить, что использование сКр у пациентов 2-й группы в качестве основного маркера почечного повреждения может привести к неоправданному «завышению» оценки функциональной способности почек, существенно ухудшая при этом отдаленные результаты лечения. Имея представления об истинных значениях функциональной способности почек на дооперационном этапе, определяемых на основании уравнения MDRD, пациенты данной группы нуждаются в дополнительных рекомендациях. В частности, необходимо активно выявлять и нивелировать факторы, приводящие к снижению почечной функции (ликвидация воспаления, бактериурии, нормализация уродинамики).

Очевидно, что наличие информативных критериев оценки степени повреждения почечной паренхимы в ходе хирургического лечения нефролитиаза могло бы служить ориентиром для определения оптимальных режимов волнового воздействия и объективизировать сроки проведения повторных процедур у больных нефролитиазом.

#### Выводы

1. Существующие методы хирургического лечения нефролитиаза, такие как ДЛТ приводят к повреждению почечной паренхимы различной степени выраженности, возрастающей с увеличением количества сеансов дробления.
2. Использование дуплексного сканирования почечного кровотока является высокоинформативным методом оценки нарушения микроциркуляции почечной паренхимы у больных после ДЛТ, лежащей в основе прогрессирования ХБП.
3. К ранним маркерам острого почечного повреждения у пациентов с МКБ следует относить увеличение экскреции с мочой  $\beta$ 2-МГ и NGAL, достоверно отражающих наличие ренальных повреждений в периоперационном периоде. Высокий уровень NGAL является наиболее информативным индикатором в реальном времени активного повреждения почечной паренхимы на фоне имеющейся ХБП.

#### Литература

1. Саенко, В. Ведение больных мочекаменной болезнью в послеоперационном периоде / В. Саенко, В. Руденко, Н. Сорокин // Врач. – 2008. – N 1. – С. 76-79.
2. Коган, М.И. Роль перкутанной нефролитотомии в лечении больных с коралловидным нефролитиазом / М.И. Коган, А.В. Хасигов, И.И. Белоусов. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, N 2, прил. – С. 170.
3. McAteer, J. A. The acute and long-term adverse effects of shock wave lithotripsy / J. A. McAteer, A. P. Evan // Semin. Nephrol. – 2008. – Vol. 28. – P. 200-213.
4. Гулямов, С.М. Диагностика, профилактика и лечение повреждения почки при дистанционной ударно-волновой литотрипсии : дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.40 / Гулямов Саидмурод Махмадалиевич. – СПб., 2004. – 140 с.
5. Lameire, N, Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure / N. Lameire, E. Hoste // Curr Opin Crit Care. – 2004. – Vol. 10. – P. 468–477.
6. Bonventre, J.V. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure / J.V. Bonventre, J.M. Weinberg // J Am Soc Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 2199–2210.
7. Becker G. J. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure / G. J. Becker, T. D. Hewitson // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2000. – Vol. 9. – P. 133-138.
8. Waikar, S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M.Chertow // Diagnosis Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. –Vol. 3(3). – P. 844–861.
9. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology / R. Ikee [et al] // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 603-609.
10. Melnikov V. Y. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury / V. Y.Melnikov, B. A. Molitoris // Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. – 2008. – Vol. 4, N 19. – P. 537-544.
11. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery/ G. Wagener [et al.] // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 485-491.
12. Mori K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage / K. Mori, K. Nakao // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71. – P. 967-970.