

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»

На правах рукописи

ХИЛЬЧУК

Антон Андреевич

**МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО
ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ
БЕЗ ПОДЪЁМА СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

Абугов Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Современное представление о контраст-индуцированном остром почечном повреждении	10
1.2 Влияние рентгеноконтрастных средств на контраст-индуцированное острое почечное повреждение	13
1.3 Факторы риска и профилактика контраст-индуцированного острого почечного повреждения	17
1.4 Использование биомаркеров в ранней диагностике контраст- индуцированного острого почечного повреждения	24
1.4.1 Интерлейкин-6.....	25
1.4.2 Интерлейкин-8.....	26
1.4.3 Интерлейкин-18.....	27
1.4.4 Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин	27
1.4.5 Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты.....	29
1.4.6 Молекула повреждения почки-1	32
1.4.7 Белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста.....	33
1.4.8 α -1-микроглобулин	34
1.4.9 β -2-микроглобулин	34
1.4.10 Цистатин С.....	35
1.4.11 Комбинация биомаркеров	36
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство	44
2.3 Оценка биомаркеров острого почечного повреждения	47
2.4 Методы статистической обработки данных.....	48

2.5 Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца.....	49
2.6 Клиническая характеристика пациентов с хроническим коронарным синдромом	55
2.7 Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом	61
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	66
3.1 Диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после чрескожного коронарного вмешательства.....	66
3.1.1 Рентгенэндоваскулярные вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца	66
3.1.2 Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца ...	70
3.2 Диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с хроническим коронарным синдромом до и после чрескожного коронарного вмешательства.....	77
3.2.1 Рентгенэндоваскулярные вмешательства у пациентов с хроническим коронарным синдромом.....	77
3.2.2 Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с хроническим коронарным синдромом до и после чрескожного коронарного вмешательства	81
3.3 Диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом до и после чрескожного коронарного вмешательства.....	89
3.3.1 Рентгенэндоваскулярные вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом.....	89

3.3.2 Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств.....	94
3.4 Ранняя диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца	101
3.4.1 Алгоритмы ранней диагностики и стратификации рисков контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	104
3.5 Отсроченные послеоперационные результаты	106
3.5.1 Отсроченные послеоперационные результаты у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	106
3.5.2 Отсроченные послеоперационные результаты у пациентов с хроническим коронарным синдромом	107
3.5.3 Отсроченные послеоперационные результаты у пациентов с острым коронарным синдромом.....	109
3.6 Клинические примеры.....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
ВЫВОДЫ.....	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ежегодно растёт количество пациентов, получающих высокотехнологичную рентгенэндоваскулярную помощь, увеличивается расход рентгеноконтрастных средств (РКС), и соответственно возрастает частота встречаемости контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) [86, 110, 132, 166]. На основе почти мгновенной или быстрой реакции некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение (ОПП), определение их концентрации в моче или плазме с целью ранней диагностики КИ-ОПП является важным направлением исследования у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [3, 4, 79, 94, 143].

В число значимых биомаркеров ОПП входят нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), цистатин С (CysC), интерлейкины 6, 8, 18 (IL-6,8,18), альфа-2-микроглобулин (A2M), бета-1-микроглобулин (B1M), белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7) и тканевой ингибитор металлопротеиназ 2 (TIMP2) [72, 73, 76, 94, 101, 168, 140].

Необходимо детальное изучение реакции маркеров на субклиническое повреждение почек и прогностического значения уровней этих маркеров с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ОКС без подъёма ST электрокардиограммы после ЧКВ.

Цель исследования

Исследовать прогностическое значение маркеров почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST электрокардиограммы после рентгенэндоваскулярных вмешательств.

Задачи исследования

1. Изучить влияние рентгеноконтрастных средств на острое почечное повреждение у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST электрокардиограммы после рентгенэндоваскулярных вмешательств.
2. Оценить надёжность использования новых биомаркеров в диагностике контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST электрокардиограммы после рентгенэндоваскулярных вмешательств.
3. Разработать алгоритм ранней диагностики контраст-индуцированного острого почечного повреждения на основании измерения уровня биомаркеров почечного повреждения.
4. Оценить краткосрочный и отдалённый прогнозы тяжести контраст-индуцированного острого почечного повреждения на основании уровней новых биомаркеров острого почечного повреждения.

Научная новизна исследования

Впервые исследуется роль определённых биомаркеров почечного повреждения в ранней диагностике КИ-ОПП у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST подвергнутых ЧКВ в сравнении с пациентами, прооперированными по поводу хронического коронарного синдрома (ХКС).

Впервые определены пороговые значения двух перспективных маркеров КИ-ОПП, – тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-2) и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL); созданы автоматизированные алгоритмы ведения пациентов с ХКС и ОКС без подъёма сегмента ST в зависимости от сывороточных значений указанных маркеров до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты измерения концентрации биомаркеров в сыворотке крови были изучены и позволили на раннем этапе (до вмешательства у пациентов с ОКС и через 3 часа после вмешательства) спрогнозировать развитие КИ-ОПП, а также отсроченные неблагоприятные события.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» и отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и применяются при оказании медицинской помощи пациентам с ХКС и ОКС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ОКСбпСТ имеют повышенный риск развития КИ-ОПП по сравнению с пациентами с ХКС.
2. Риск развития КИ-ОПП выше при использовании большего объема РКС, при большей длительности ЧКВ, при ПИКС в анамнезе, а также при сниженной ФВ ЛЖ.
3. Использование TIMP-2 и NGAL в ранней диагностике КИ-ОПП позволяет достоверно спрогнозировать развитие ОПП у пациентов с ОКС (до выполнения ЧКВ) и ХКС (через 3 часа после ЧКВ), а также предсказать отсроченный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий – острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ), повторная реваскуляризация, хроническая болезнь почек (ХБП), летальный исход.

Степень достоверности и апробация материалов

Материалы диссертации доложены на конференции «Современный многопрофильный стационар: от ургентной медицины к высокотехнологичной реабилитации» (Санкт-Петербург, 2019); на XXII международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2019); на Объединённой конференции СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» (Санкт-Петербург, 2021); на XXIV международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2021); на Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2021); на VIII ежегодном трансрадиальном эндоваскулярном курсе (Москва, 2021).

Диссертационная работа апробирована 26 февраля 2021 года на научной конференции отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Достоверность полученных результатов диссертации определялась достаточным количеством пациентов в обеих группах, применением взаимодополняющих методов обследования изученной выборки, анализом фактического материала, а также применением современных методов статистической обработки полученных данных. Выводы и результаты исследования соответствуют цели и задачам.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки России для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведён обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем также выполнены: сбор материала, формирование базы данных с анализом непосредственных, госпитальных и отсроченных результатов рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с ХКС и ОКС, в том числе с оценкой биомаркеров ОПП, написание текста и оформление диссертации, самостоятельное выполнение КАГ и ЧКВ всем пациентам, включённым в исследование.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста, содержит 33 таблицы и проиллюстрирована 67 рисунками. Список литературы содержит 178 источников (4 отечественных, 174 зарубежных).

Работа выполнена в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» (заведующий отделением – к.м.н. Власенко С.В.) и в отделении рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (руководитель – д.м.н., профессор Абугов С.А.).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное представление о контраст-индуцированном остром почечном повреждении

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) или контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИ-ОПП) – это острое повреждение почечной паренхимы, вызванное внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (РКС), при отсутствии других альтернативных причин [80]. КИ-ОПП было впервые описано зарубежными авторами в серии клинических случаев 1950-х годов, где клинически протекала по типу летальной острой почечной недостаточности после внутривенной пиелографии у пациентов с миеломной болезнью [22, 81]. Несмотря на достижения современной медицины, КИ-ОПП является причиной более 30% случаев интрагоспитальной острой почечной недостаточности [65, 122]. Повреждение почек после выполнения коронароангиографии или чрескожного коронарного вмешательства может развиваться в 1-2% случаев общей популяции и у почти 50% пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП [35, 103, 132]. Основным и частым фактором, предрасполагающим к развитию контраст-индуцированного острого почечного повреждения, является уже имеющееся снижение почечной функции особенно у пациентов с сахарным диабетом [2, 32, 110, 116, 122].

Ежегодно растёт количество пациентов, получающих высокотехнологичную кардиологическую помощь, увеличивается расход контрастных веществ, и соответственно возрастает частота встречаемости контраст-индуцированного острого почечного повреждения. КИ-ОПП приводит к увеличению частоты и количества осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, длительной госпитализации, необходимости в заместительной почечной терапии, а также связана пятикратным увеличением внутригоспитальной смертности [1, 103, 110].

Полностью ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает данное заболевание доступным для всестороннего исследования с фокусировкой на патофизиологию заболевания, стратификацию риска, профилактику и лечение.

КИ-ОПП представляет собой ятрогенное осложнение внутрисосудистого введения РКС, удовлетворяющее одному из следующих критериев ОПП вне зависимости от этиологии [80]:

- повышение СКр на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов;
- повышение СКр более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней;
- снижение диуреза (олигурия $<0,5$ мл/кг/час) за 6 часов (не может рассматриваться как надежный диагностический критерий, поскольку после введения РКС в силу ряда причин часто не развивается).

Основным фактором в постановке диагноза и определении степени тяжести нефропатии является относительный или абсолютный рост СКр в первые 48–72 часа после введения контрастного препарата.

Слабая сторона данного определения состоит в низкой чувствительности к малым колебаниям СКр, которые связаны с субклиническим повреждением почечной паренхимы, а также в отсутствии функциональной оценки состояния функции почек [77, 107, 148, 170, 174].

Согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO), КИ-ОПП классифицируется на три группы [80] (таблица 1).

Проблема использования СКр, как биомаркера почечного повреждения, состоит в том, что повысившийся на фоне введения РКС уровень СКр характеризует уже состоявшееся снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а не клеточное повреждение. Повышение уровня СКр наблюдается лишь через 48-72 часа после введения контрастного препарата и не представляет клинической ценности на фоне уже свершившегося ОПП [103, 165]. Тем не менее, небольшое исследование Ribichini et al. доказало, что увеличение показателей СКр на 5% через 12 часов после введения РКС является маркером острого почечного

повреждения с чувствительностью 75% и специфичностью 72% [137]. Кроме того, такая динамика роста СКр может быть использована для оценки 30-ти дневного прогноза ухудшения почечной функции [25].

Таблица 1 – Степени тяжести КИ-ОПП согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO, Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury)

Стадия КИ-ОПП	СКр	Диурез
1	Повышение в 1,5-1,9 раза или $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6-12 часов
2	Повышение в 2,0–2,9 раза	$< 0,5$ мл/кг/ч > 12 часов
3	Повышение в 3 раза от исходного или $\geq 353,6$ мкмоль/л (4,0 мг/дл) выше исходного или необходимость в заместительной терапии или снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ² у пациентов младше 18 лет	$< 0,3$ мл/кг/ч > 24 часов или анурия ≥ 12 часов
Примечание – КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКр – сывороточный креатинин.		

Тем не менее в клинической практике и в большинстве крупных основополагающих исследований, посвященным КИ-ОПП, часто используемым является именно первое определение, как более простое и превосходно коррелирующее с конечными клиническими точками [32, 36, 38, 110, 111, 112, 139, 161, 172].

1.2 Влияние рентгеноконтрастных средств на контраст-индуцированное острое почечное повреждение

Говоря о КИ-ОПП, нельзя не рассмотреть основную её причину – РКС, широко используемые в современной интервенционной радиологии. Первые работы, посвященные РКС, были опубликованы в 1896 году E. Haschek и O. Lindenthal [59]. В то время висмутовые, свинцовые и бариевые соли использовались при ангиографии сосудов ампутированной конечности, но были небезопасны для прижизненной диагностики. В начале 1920-х годов Osborne et al. обнаружил, что моча пациента, страдающего сифилисом, после длительного лечения йодсодержащими препаратами приобретает рентгеноконтрастные свойства [125]. Данное наблюдение привело исследователей к первой успешной пиелограмме, выполненной в стенах клиники Mayo в 1923 году. Внутрисосудистые йодсодержащие РКС были введены в клиническую практику урологом Moses Swick в 1928 году, что положило начало длительным экспериментам с модификацией структуры контрастных веществ с целью уменьшить их токсичность и повысить эффективность [95].

В современной рентгенэндоваскулярной хирургии йодсодержащие РКС остаются препаратами выбора, несмотря на нефротоксичный эффект, ввиду практически полного отсутствия альтернатив.

Повреждающее действие РКС на почечную паренхиму обусловлено двумя основными механизмами [13, 64, 99, 105, 145, 146]:

1. Прямой цитотоксический эффект на эндотелий клубочков (с развитием вазоконстрикции афферентных артериол) и эпителий канальцев.
2. Опосредованное действие на вязкость крови и мочи с последующим повышением внутриканальцевого давления и снижением СКФ.

Повреждение эпителия канальцев приводит к окислительному стрессу и образованию свободных радикалов. При генерации свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК) происходит чрезмерное потребление молекул

оксида азота II (NO) и, как следствие, снижается его вазодилатирующий эффект [13]. Как следствие, устойчивый спазм сосудов, наблюдающийся в течение нескольких часов после введения РКС, ведет к изменению реологических свойств крови, гипоперфузии почек и снижению СКФ [13, 64, 99]. Изменение гиперосмолярности среды по мере фильтрации РКС от проксимальной к дистальной части канальца ведет к потере жидкости и увеличению вязкости, и как следствие увеличиваются внутриканальцевое и интерстициальное давления, уменьшается скорость образования мочи и прогрессирует гипоперфузия и ишемия паренхимы почки. Снижение СКФ далее ведет к росту объема и концентрации РКС в канальцах, тем самым увеличивая их цитотоксическое действие [64, 99]. Патофизиологическая основа КИ-ОПП представлена на рисунке 1.



КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; PG – простагландины.

Рисунок 1 – Патофизиология КИ-ОПП

Способность РКС вызывать повреждение почечной ткани определяется такими факторами, как ионный состав, осмолярность и вязкость (таблица 2).

Низко- или изоосмолярные РКС признаны стандартом в рентгенэндоваскулярной хирургии, что подтверждено множественными исследованиями, в то время как ионные высокоосмолярные РКС из-за выраженной нефротоксичности используются сегодня редко [15, 44, 56, 57, 129, 139, 146, 150].

Таблица 2 – Сравнение РКС

Показатель	Плазма крови	иРКС (Йодиксанол)	нРКС (Йогексол)	вРКС (Диатризоат)
Осмоляльность, мОсм/кг Н ₂ О	290	290	890	2100
Вязкость, мПа с	3-4	8,8	6,8	4,1
Ионный состав	–	Неионные	Неионные	Ионные
Молекулярный состав	–	Димер	Мономер	Мономер
Риск развития КИ-ОПП	–	Низкий	Низкий	Высокий
Примечание – РКС – рентгеноконтрастные средства; иРКС – изоосмолярные рентгеноконтрастные средства; нРКС – низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства; вРКС – высокоосмолярные рентгеноконтрастные средства; КИ-ОПП, контраст-индуцированное острое почечное повреждение.				

Исследование NERHRIC, сравнивающее использование изоосмолярного Йодиксанола с низкоосмолярным Йогексолом в группах пациентов высокого риска развития нефропатии, имевших сахарный диабет и исходное нарушение почечной функции, показало снижение риска развития КИ-ОПП в 9 раз в группе Йодиксанола [12]. В исследовании RECOVER также было продемонстрировано снижение частоты КИ-ОПП в группе пациентов, которым вводился изоосмолярный Йодиксанол, по сравнению с группой низкоосмолярного Йоксалгата [70]. Применение изоосмолярных РКС наиболее оправдано в клинической практике, особенно у пациентов высокого риска, которым строго противопоказано применение высокоосмолярных РКС.

Объём вводимого РКС является независимым фактором риска развития КИ-ОПП и даже в малых дозах (до 30 мл) может спровоцировать неблагоприятные

почечные события у пациентов высокого риска развития. Следовательно, в процессе рентгенэндоавскулярного вмешательства стоит руководствоваться принципом разумной достаточности – то есть во время диагностического или лечебного этапа должен быть введён минимально возможный для достижения удовлетворительного качества снимков объём РКС. Например, для диагностической коронароангиографии (КАГ) оптимальное количество РКС составляет не более 30 мл, тогда как для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – около 100 мл [69, 102, 103, 169]. Максимально допустимая доза контраста рассчитывается по формуле «5 мл РКС × вес тела [кг]/исходный СКр [мг/дл]» [39] и не должна превышать полученные значения.

Говоря об альтернативах йодсодержащим РКС, в первую очередь стоит упомянуть контрастные вещества с гадолинием, использование которых, не продемонстрировало превосходства над йодсодержащими РКС у пациентов с умеренным снижением почечной функции [45, 115]. По данным некоторых исследователей гадолиниевые РКС увеличивали риск развития нефрогенного системного фиброза (также известного как нефрогенная фиброзирующая дермопатия) – тяжёлого инвалидизирующего склерозирования кожи и внутренних органов [60, 126], хотя в большинстве исследований это наблюдение не было подтверждено [30, 115, 149].

Альтернативой йодсодержащим РКС является углекислый газ (диоксид углерода), но его использование противопоказано при внутриартериальном введении выше уровня диафрагмы (грудная аорта, брахиоцефальные и коронарные артерии). В настоящее время CO² используется в диагностических и лечебных эндоваскулярных процедурах ниже уровня диафрагмы (брюшная аорта, сосуды нижних конечностей) посредством специальных систем введения и переносных баллонов с углекислым газом [33, 114, 135].

Кроме прямого воздействия РКС, существуют другие факторы, способствующие развитию КИ-ОПП, например, эмболизация атеросклеротическим содержимым из аортальных атеросклеротических бляшек при работе через бедренный доступ [8], перипроцедурная

гипотензия и кровотечение, вызывающие ишемическое повреждение почек. Эти механизмы сами по себе могут вызывать ОПП и усиливать вредное воздействие РКС, особенно при сложном ЧКВ у пациентов высокого риска [8, 16, 69, 103, 104, 119].

1.3 Факторы риска и профилактика контраст-индуцированного острого почечного повреждения

Риск развития у пациента ОПП при проведении рентгенэндоваскулярного вмешательства должен быть определен заблаговременно для решения вопроса о необходимости тактики предоперационной подготовки и выбора типа РКС.

Существует несколько доказанных факторов риска развития КИ-ОПП:

1. Исходное нарушение функции почек наиболее сильный предиктор развития КИ-ОПП, что доказано большинством проведенных исследований [2, 47, 62, 142, 143, 161]. Так, пациенты с существенно сниженным до процедуры клиренсом креатинина (менее 40 мл/мин) в 10 раз чаще страдают КИ-ОПП в сравнении с группой пациентов, имеющих нормальную почечную функцию [153].
2. Наличие СД с диабетической нефропатией предрасполагает к развитию неблагоприятных почечных осложнений при введении РКС, в то время как СД с нормальной почечной функцией практически не оказывает влияние на развитие КИ-ОПП [2, 14, 63, 116, 153].

Другие факторы риска развития КИ-ОПП представлены в таблице 3.

Учитывая, что пациенты с ХБП, имеющие СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² изначально подвержены высокому риску развития КИ-ОПП, всем кандидатам на исследование с введением РКС в обязательном порядке должна быть определена СКФ. Так как КИ-ОПП является следствием многих факторов, изолированное её определение достоверно не определяет риск развития ОПП, поэтому рядом

исследователей разработаны системы расчёта риска на основе кумулятивного эффекта множества факторов [23, 47, 64, 96, 109, 147, 163]. В клинической практике наиболее часто используются несколько систем определения предполагаемого риска развития КИ-ОПП.

Таблица 3 – Факторы риска развития КИ-ОПП

Фактор	Немодифицируемые	Модифицируемые
Факторы пациента	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст • Женский пол • СД • Гипертензия • ХБП • ХСН • Миеломная болезнь • Альбуминурия 	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Гиповолемия • Нефротоксичные препараты • Гипоальбуминемия • Гипергликемия • Гиперлипидемия
Факторы вмешательства	<ul style="list-style-type: none"> • Экстренный и неотложный порядок выполнения вмешательства 	<ul style="list-style-type: none"> • Перипроцедуральная гипотензия • Большой объём РКС • Использование вРКС • Кровопотеря • ВАБК
<p>Примечание – КИ-ОПП – контрастиндуцированное острое почечное повреждение; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; РКС – рентгеноконтрастные средства; вРКС – высокоосмолярные рентгеноконтрастные средства; ВАБК, внутриаортальная баллонная контрпульсация.</p>		

Согласно расчётам M. Maioli et al. [96] при стратификации риска важно учитывать 7 основных параметров (таблица 4). Наличие каждого параметра оценивается баллами, которые в результате дают распределение пациентов по группам низкого, среднего, высокого и очень высокого рисков. Учитываются введение РКС в предыдущие 72 часа, низкая фракция выброса левого желудочка

(ФВ ЛЖ), разница между СКр перед процедурой и исходно, повышенный исходный СКр, СД, возраст старше 73 лет и сниженная СКФ.

Таблица 4 – Стратификация риска развития КИ-ОПП по Maioli et al.

Фактор риска				Баллы
Введение РКС в предыдущие 72 часа				3
ФВ ЛЖ <45%				2
СКр перед процедурой > исходного СКр				2
Исходный СКр >132,6 мкмоль/л (1,5 мг/дл)				2
СД				2
СКФ <44 мл/мин				2
Возраст >73				1
Результат	0-3	4-6	7-8	>9
Риск КИ-ОПП	Низкий 1,1%	Средний 7,5%	Высокий 22,3%	Очень высокий 52,1%
Примечание – КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентгеноконтрастные средства; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКр – сывороточный креатинин; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.				

R. Mehran et al. разработали систему расчёта с восемью переменными (таблица 5) [109]. В дополнение к распределению пациентов по группам низкого, среднего, высокого и очень высокого рисков, рассчитывается также вероятность диализа и риск летального исхода. В баллах оцениваются гипотензия, ХБП, внутриартериальная баллонная контрпульсация (ВАБК), наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), СД, возраст старше 75 лет, наличия анемии и объём введенного РКС.

Таблица 5 – Стратификация риска развития КИ-ОПП по Mehran et al.

Фактор риска				Баллы
Стойкая гипотензия (САД < 80 мм рт. ст. или > 1 часа инотропной поддержки)				5
ВАБК				5
ХСН (NYHA III/IV или недавний отёк лёгких)				5
Возраст > 75				4
СД				3
Анемия (муж: НСТ < 0,39, жен: НСТ < 0,36)				3
СКФ < 20 мл/мин/1,73м ²				6
СКФ 20–40 мл/мин/1,73м ²				4
СКФ 40–60 мл/мин/1,73м ²				2
Объём РКС				1 балл за каждые 100 мл
Результат	0-3	4-6	7-8	>9
Риск КИ-ОПП	Низкий 7,5%	Средний 14%	Высокий 26,1%	Очень высокий 57,3%
Риск диализа	0,04%	0,12%	1,09%	12,6%
Примечание – КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; САД – систолическое артериальное давление; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association; СД – сахарный диабет; НСТ – гематокрит; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; РКС – рентген-контрастные средства.				

Наиболее современной, но ограниченно применяемой в клинической практике является система D. Tziakas et al. [161] (таблица 6), использующая 5 переменных, включая наличие ХБП, постоянный приём метформина, анамнез ранее выполненного ЧКВ, наличие у пациента заболеваний периферических артерий (ЗПА) и интраоперационный объём введенного РКС. Сумма баллов распределяется по трём группам низкого, среднего и высокого риска развития КИ-ОПП.

Таблица 6 – Стратификация риска развития КИ-ОПП по Tziakis et al.

Фактор риска			Баллы
ХБП			2
Приём метформина			2
Ранее выполненное ЧКВ			1
Наличие ЗПА			2
Объём РКС ≥ 300 мл			1
Результат	0-1	2-3	>4
Риск КИ-ОПП	Низкий 3-11%	Средний 11-27%	Высокий 27-83%
Примечание – КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЗПА – заболевания периферических артерий; РКС – рентгеноконтрастные средства.			

Определив предполагаемый риск развития КИ-ОПП, необходимо начать подготовку пациента к рентгенэндоваскулярному вмешательству. Профилактику КИ-ОПП следует начинать с отмены принимаемых пациентом нефротоксичных препаратов из групп нестероидных противовоспалительных, противогрибковых, противовирусных, противоопухолевых препаратов, а также иммуносупрессантов и некоторых антибиотиков, особенно аминогликозидового ряда за 24 часа до исследования. Пациентам, страдающим СД, приём метформина отменяют за 48 часов до и ограничивают приём на 48 часов после введения РКС. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), ввиду потенциального вреда и недостаточности данных об их положительном эффекте на канальцевую гемодинамику и СКФ, следует исключить из терапии за сутки до вмешательства, хотя, согласно консенсусу KDIGO, это утверждение доказано не в полной мере [74, 80].

На данный момент внутривенная нагрузка физиологическим раствором (0,9% NaCl) до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств является единственной доказано эффективной мерой профилактики КИ-ОПП [12, 15, 19, 27, 31, 97, 153, 172, 173]. Несмотря на ранее указанное превосходство использования внутривенного бикарбоната натрия, его роль в профилактике нефропатии сравнима

с 0,9% NaCl на основе результатов нескольких рандомизированных исследований [8, 16, 45, 135]. Хотя в одном исследовании и была продемонстрирована польза высоких концентраций бикарбоната натрия (833 мэкв/л) [154], в клинических рекомендациях по профилактике КИ-ОПП этот факт отражения не нашёл.

N-ацетилцистеин (N-АЦЦ) ранее широко использовался для профилактики КИ-ОПП у пациентов высокого риска на основе нескольких положительных наблюдений в дозировке 600 мг дважды в день, за два дня до запланированной процедуры [157]. Последующие исследования (около 40 клинических исследований и 13 мета-анализов), в которых использовались как высокие пероральные дозы N-АЦЦ, так и внутривенное введение препарата, показали противоречивые результаты. Применение N-АЦЦ не вызывает побочных эффектов (за исключением анафилактикоидных реакций на высокие внутривенные дозы) и в целом не противопоказано для профилактики КИ-ОПП [19, 121, 153, 167, 170, 171, 172].

Предсердный натриуретический пептид, допамин, фенолдопам не продемонстрировали положительных эффектов в профилактике КИ-ОПП, а форсированный диурез маннитолом или фуросемидом противопоказан из-за своего повреждающего действия [19, 153].

Обосновано применение специализированных систем для контролируемой гидратации. Система RenalGuard (RenalGuard Solutions, США) – устройство, которое позволяет оптимизировать внутривенную гидратацию путём регулировки вводимого объёма раствора и контроля диуреза пациента. За час до операции внутривенно вводится фуросемид и по достижении диуреза, равного 300 мл/час, выполняется ЧКВ. Контролируемая объёмом диуреза сопоставимая внутривенная гидратация продолжается во время операции и 4 часа после. В результате достижения высокого диуреза концентрация РКС значительно разводится, и, следовательно, его токсическое воздействие на почки снижается. Рандомизированные исследования, в которых сравнивается гидратация, отрегулированная с помощью RenalGuard, со стандартными протоколами

гидратации, показали снижение частоты КИ-ОПП на 53% у пациентов со средней и тяжёлой формами ХБП, которым выполнялись КАГ и ЧКВ [29].

Некоторые стратегии интраоперационного снижения объёма РКС представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Стратегии снижения объёма РКС при ЧКВ

Использование диагностических катетеров диаметром 5F без боковых отверстий.
Возврат к уже выполненным ангиограммам, избегать новых снимков без необходимости
Использование, по возможности, двухпроекционной (бипланарной) ангиографии
Использование разведённого РКС; ограничение его объёма
Использование методов субтракционной визуализации стента: StentViz и StentVesselViz (GE Healthcare, Франция), StentBoost (Phillips, Нидерланды) и др. для минимизации контрольных съёмки после этапов стентирования
Использование увеличенной частоты кадров (15 или 30/сек) для повышения качества ангиограмм и для оценки результата ЧКВ
Снижение объёма РКС в проводниковом катетере путём забора перед введением инструмента
Использование ИКУЗ и/или ОКТ с декстраном; измерение ФПК/FFR или мБС/iFR.
Примечание – РКС – рентгеноконтрастное средство; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИКУЗ – интракоронарный ультразвук; ОКТ – оптическая когерентная томография; ФПК – фракционный резерв кровотока; FFR – fractional flow reserve; мБС – мгновенное безволновое соотношение; iFR – instantaneous wave-free ratio.

Пациенты, уже находящиеся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), не требуют поддержки внутривенным объёмом перед рентгенэндоваскулярным вмешательством, а ЗПТ сразу после вмешательства необходим только в случае выраженной жидкостной перегрузки. Что касается гемофильтрации, то польза в группах высокого риска не подтверждена, несмотря на успехи ряда авторов в применении у пациентов очень высокого риска с ХБП 5 стадии перед и после рентгеноконтрастного исследования [36, 38, 136, 151].

Время безопасного повторного введения больших (>100мл) объёмов РКС точно не определено, но согласно среднему времени восстановления почечной функции при КИ-ОПП, составляющему 3 недели, именно этот срок рекомендуется для повтора контрастного исследования.

Пациентам высокого риска показан ежедневный контроль СКр в течение 5 дней, а при возникновении олигурии, ведение пациентов соответствует таковому при других причинах ОПП, включая постоянный контроль кислотно-основного состояния, электролитного и водного баланса. В тяжёлых случаях может потребоваться временный гемодиализ, в крайне редких – постоянный [26, 54, 66, 103, 141, 142].

1.4 Использование биомаркеров в ранней диагностике контраст-индуцированного острого почечного повреждения

Для адекватной диагностики повреждения органа-мишени «идеальный» биомаркер должен быть высоко специфичным – уровень маркера должен пропорционально отражать степень клеточного повреждения и выявляться в максимально ранние сроки после введения РКС. Мониторинг концентрации биомаркера должен быть воспроизводимым во всех последующих исследованиях, а при прекращении повреждающего воздействия агента на орган-мишень концентрация маркера должна немедленно падать. Проблема использования СКр, как биомаркера КИ-ОПП, в том, что возросший после фоне введения РКС уровень СКр характеризует уже состоявшееся клиническое событие. Сама концентрация СКр зависит от множества факторов, таких как возраст, пол, мышечная масса, скорость метаболизма, степень гидратации, приёма некоторых лекарственных препаратов. Учитывая увеличение частоты выполнения ЧКВ, и практику ранней выписки из стационара после ЧКВ, скорейшее выявление и прогностическая оценка ОПП с помощью новых биомаркеров является перспективным

направлением исследования. Значимость проблемы и диагностические ограничения, связанные с определением СКр, требуют поиска новых клинически и диагностически значимых биомаркеров ОПП.

Консенсус по использованию биомаркеров в клинической практике подчёркивает разнообразие их рутинного использования с целью стратификации риска, постановки диагноза, определения причины повреждения и прогноза исхода КИ-ОПП [24, 120, 131]. Определение комбинации маркеров достоверно улучшает качество оказания медицинской помощи пациентам с КИ-ОПП за счёт ранней диагностики, стратификации риска и начала профилактических и лечебных мероприятий [37, 42, 51, 72, 120].

В контексте КАГ и ЧКВ было проведено множество исследований клинической и диагностической значимости некоторых перспективных маркеров ОПП [37, 48, 93, 98, 120, 129, 130, 159, 162]:

1. интерлейкины-6, 8, 18 (IL-6, 8, 18);
2. нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL);
3. белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP);
4. тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2);
5. белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-7);
6. α -1-микроглобулин (α 1M);
7. β -2-микроглобулин (β 2M);
8. цистатин С (CysC).

1.4.1 Интерлейкин-6

IL-6 – это плеiotропный цитокин, обладающий как про- так и противовоспалительными свойствами. IL-6 секретируется эндотелиальными клетками в больших количествах в ответ гипоксию, тканевое повреждение, нарушение функции внутренних органов и синтез фактора некроза опухоли- α

(TNF- α), наблюдающиеся, в том числе, при почечном повреждении. В клетках мишенях IL-6 соединяется с рецептором IL-6R, который прямым путём активирует гликопротеин 130 (gp130) и ведет к включению JAK-белков, с последующей активацией сигнального белка STAT3.

Ряд исследователей оценивали сывороточную концентрацию и концентрацию в моче IL-6 у пациентов со стабильной ИБС после ЧКВ и после кардиохирургических вмешательств [55, 67, 75, 177]. Было показана польза раннего определения маркера сыворотки при прогнозировании госпитального развития КИ-ОПП, но на сегодняшний день нет исследований, оценивавших связь повышения концентрации IL-6 в контексте КИ-ОПП у пациентов с ОКС.

1.4.2 Интерлейкин-8

IL-8, также известный как фактор хемотаксии, имеет две первичные функции – запускает процессы хемотаксиса и миграции нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов к месту инфекции и воспаления. Цитокин секретируется любыми клетками с толл-подобными рецепторами, которые вовлечены в процесс врождённого иммунного ответа. Как мономер, так и димер IL-8 являются активаторами рецепторов CXCR1 и CXCR2, являющихся хемокинными агентами для лимфоцитов.

Данные о связи IL-8 с ОПП у пациентов с ОКС крайне ограничены. Одно исследование продемонстрировало зависимость уровня IL-8 мочи с продолженной дисфункцией почечного аллотрансплантата из-за реперфузионного повреждения [162]. Динамика уровня IL-8 плазмы может служить предикторами развития ОПП у пациентов с сепсисом, а среди тяжелобольных пациентов с ОПП высокие уровни IL-8 плазмы являлись предикторами смерти [162].

На сегодняшний день нет исследований, оценивавших связь повышения концентрации ИЛ-8 в контексте КИ-ОПП у пациентов с ОКС или с ХКС.

1.4.3 Интерлейкин-18

IL-18 – провоспалительный цитокин, секретируемый клетками канальцевого эпителия. Играет важную роль в патогенезе различной почечной патологии, в процессе активации макрофагов и, в отличие от NGAL, является нейтрофил-независимым биомаркером. В активную форму IL-18 конвертируют внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспасазы-1. Активная форма цитокина далее экскретируется клеткой и после активации в проксимальных канальцах попадает в интерстициальное пространство и в мочу [113].

Ling et al. оценили динамику IL-18 у 150 пациентов с выполненной КАГ. У тринадцати пациентов (8,7%) развилось КИ-ОПП. У этих больных уровень IL-18 был значимо повышен через 24 часа после процедуры (площадь под кривой, ППК – 0,75, $p=0,011$, ОШ 10,7) [93]. Также было обнаружено, что уровень IL-18 через 24 часа после введения РКС являлся независимым предиктором отдаленных значимых сердечно-сосудистых событий (ОР 2,09, $p<0,01$).

Malyszko et al. обнаружили значимое повышение IL-18 через 2 часа после КАГ ($p<0,05$) с достижением максимума концентрации через 24 часа ($p<0,01$) [98]. Более позднее исследование He et al., напротив, не выявило статистически значимого различия уровня IL-18 в группах с КИ-ОПП и без таковой через 24 и 72 часа после введения РКС ($p<0,05$), при частоте КИ-ОПП 9,5% [61].

1.4.4 Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

NGAL является протеазорезистентным полипептидом, связанным с ферментом желатиназой в специфических гранулах нейтрофилов. NGAL синтезируется и экспрессируется клетками, находящимися в состоянии стресса, участвует в процессах апоптоза, подавлении бактериального роста и модуляции воспалительных процессов [43]. В почках NGAL участвует в механизмах

восстановления после ишемического повреждения, регулирует почечный транспорт железа, процессы дифференцировки эпителиальных клеток почечных канальцев, а также вовлечен в транспорт липофильных веществ, таких как витамина E и арахидоновой кислоты [43, 92].

NGAL в основном синтезируется в клетках канальцевого эпителия и высвобождается в ответ на клеточное повреждение с быстрым повышением его уровня в крови и в моче [43, 58, 92]. Кроме того, NGAL секретируется активированными нейтрофилами (как компонент системного воспалительного ответа), и клетками различных тканей (печени, легких, ободочной кишки). Последнее свойство ограничивает прогностическую ценность сывороточного NGAL из-за конкурирующей роли ОПП и системного воспалительного ответа в повышении уровня этого биомаркера [5, 43].

Ценность измерения концентрации NGAL для выявления КИ-ОПП после диагностической КАГ или ЧКВ исследовалась у пациентов с доказанной предшествующей ХБП и без таковой. Потенциальная значимость определения NGAL в качестве раннего биомаркера КИ-ОПП была выявлена в исследовании с участием ста пациентов с нормальным исходным СКр, подвергнутых ЧКВ. Частота КИ-ОПП составила 11%, сывороточный NGAL был значительно повышен через 2 (p<0,05) и через 4 часа (p<0,01). NGAL мочи значимо повышался через 4 (p<0,05) и через 8 часов (p<0,001) после проведения ЧКВ. В итоге концентрация сывороточного NGAL через 2 часа и NGAL мочи через 4 часа являлись независимыми предикторами развития КИ-ОПП в течение последующих 48 часов [17].

Malyszko et al. провели сравнение пациентов с СД и нормальной исходной функцией почек, и пациентов без СД [98]. В обеих группах частота КИ-ОПП была одинаковой (14% и 10% соответственно, p=0,67), но концентрация сывороточного NGAL в группе пациентов с СД через 2 часа (p<0,05), 4 (p<0,01) и через 8 часов (p<0,01) была значимо выше. Стоит отметить, что динамика как сывороточного NGAL, так и NGAL мочи была более быстрой, чем динамика других известных биомаркеров КИ-ОПП (CysC, KIM-1, IL-18 и L-FABP, см. ниже), а повышенные

значения NGAL сыворотки и мочи сохранялись у пациентов с КИ-ОПП в течение 48 часов после введения РКС, в отличие от пациентов без ОПП.

Bachorzewska-Gajewska et al. исследовали концентрации NGAL у 25 пациентов без СД с нормальным СКр, подвергнутых ЧКВ. Был обнаружен значимый рост концентрации NGAL сыворотки и мочи через 2 и 4 часа соответственно, с сохранением высокой концентрации до 48 часов после ЧКВ, несмотря на отсутствие динамики СКр [5]. В другом исследовании концентрация сывороточного NGAL оценивалась через 24 часа после диагностической КАГ (частота КИ-ОПП 8,7%) и была достоверно выше, чем у пациентов без клинически значимой КИ-ОПП [93].

Согласно исследованию Qureshi et al. достоверной разницы в концентрации NGAL сыворотки и мочи в ранние сроки и через 24 часа после ЧКВ у пациентов с имеющейся ХБП выявлено не было [134]. Таблица 8 суммирует наиболее значимые исследования NGAL в отношении КИ-ОПП.

1.4.5 Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP), синтезируется в больших количествах в тканях, участвующих в их метаболизме. Идентифицировано два типа – печеночный и сердечный (L-FABP, H-FABP). H-FABP широко исследовался в отношении ишемии миокарда при остром коронарном синдроме, и в настоящий момент его диагностическое значение при КИ-ОПП ограничено. L-FABP локализован в том числе в цитоплазме клеток проксимальных канальцев почек [108], он селективно связывается со свободными цитоплазматическими жирными кислотами и продуктами перекисного окисления липидов при гипоксическом клеточном повреждении. Несмотря на то, что повышенные уровни L-FABP могут наблюдаться на фоне незначительного печеночного повреждения, L-FABP является специфическим маркером именно в отношении почечного повреждения [46, 133].

Таблица 8 – Исследования NGAL

Количество пациентов	Характеристика пациентов	Частота КИ-ОПП, %	Время взятия маркера, ч	Заключение	Статистика	Авторы
100	СКФ>60мл	11%	0, 2, 4, 8, 24	Значимое повышение NGAL уже через 2 часа	Повышение NGAL сыворотки через 2 часа ($p<0,05$), через 4 часа ($p<0,01$), через 8 часов ($p<0,05$), повышение NGAL мочи через 4 часа ($p<0,05$), через 8 часов ($p<0,001$), через 12 часов ($p<0,05$)	[58]
140	СД/без СД, СКФ>60мл	14% (СД) 10% (без СД)	0, 2, 4, 8, 24	Значимое повышение NGAL в обеих группах, более значимо в группе СД	$p<0,05$ для обеих групп по сравнению с уровнем маркеров до введения контраста, $p<0,001$ для СД по сравнению с группой без СД	[17]
25	Без СД, СКФ>60мл	0%	0, 2, 4, 12	Отсутствие КИ-ОПП. Значимое повышение NGAL уже через 2 часа	Повышение NGAL сыворотки через 2 часа ($p<0,05$), через 4 часа ($p<0,01$), повышение NGAL мочи через 4 и 12 часов ($p<0,05$).	[74]
150	СКФ>60мл	8,7%	0, 24	Значимое повышение NGAL в течение первых 24 часов	$p<0,05$ по сравнению с группой контроля	[18]

Продолжение таблицы 8

Количество пациентов	Характеристика пациентов	Частота КИ-ОПП, %	Время взятия маркера, ч	Заключение	Статистика	Авторы
208	СД + СКФ>60мл	18,8%	0, 2, 4, 12-24	Значимое повышение NGAL уже через 2 часа	p=0,03 (2 ч), p=0,007 (4 ч), p=0,0015 (12-24 ч)	[93]
Примечание – NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет.						

Одно из исследований, проведенных у пациентов после ЧКВ, продемонстрировало ранний ответ L-FABP на почечное повреждение [18] – концентрация маркера значительно повышалась через 4 часа ($p < 0,001$) и оставалась повышенной в течение 48 часов ($p < 0,001$) после вмешательства. Обнаруженные данные, однако, не были подтверждены Malyszko et al., показавшими повышение уровня L-FABP у пациентов с КИ-ОПП лишь через 24 часа [98].

Manabe et al. исследовали пациентов со стабильной ХБП, перенесших КАГ [100]. Концентрация L-FABP оценивалась до, через 24 и через 48 часов после вмешательства. Независимыми предикторами развития КИ-ОПП являлись исходный уровень L-FABP $> 24,5$ пг/г, исходно повышенный СКр, ФВ ЛЖ менее 40% и постоянный приём иАПФ. L-FABP сыворотки через сутки ($p = 0,014$) и двое суток ($p = 0,003$) после процедуры был значимо повышен в группе пациентов с КИ-ОПП. Чувствительность и специфичность тестов составили 82% и 69% соответственно ($p = 0,002$) при частоте КИ-ОПП 8,6%.

Две группы исследователей обнаружили похожую закономерность с увеличением концентрации L-FABP через сутки и двое суток после плановой КАГ с выполнением ЧКВ и без. Через 14 дней после процедуры на фоне нормализации СКр у пациентов из группы КИ-ОПП концентрация L-FABP оставалась повышенной, в то время как в группе без КИ-ОПП концентрация была нормальной [9, 176].

1.4.6 Молекула повреждения почки-1

Молекула повреждения почки-1 – трансмембранный гликопротеин, вовлечённый в дифференцировку Т-хелперов, принадлежащий к суперсемье иммуноглобулинов, и не экспрессирующийся в здоровых клетках почечного эпителия. Повышение концентрации КИМ-1 за счёт синтеза в проксимальных канальцах происходит в ответ на ишемию, при воздействии нефротоксичных

препаратов, и при ХБП [24, 48, 91, 164, 176]. Патофизиологическая роль KIM-1 при КИ-ОПП, вероятнее всего, связана с дедифференцировкой и редукцией остатков канальцевых клеток и следующими за ними обструкцией канальцев и фагоцитозу клеточного детрита [9].

Liao et al. изучили изменение концентрации KIM-1 у 240 пациентов после КАГ и ЧКВ и выяснили, что значимое повышение концентрации маркера выявляется только через 24 ($p < 0,05$) и 48 часов ($p < 0,05$) после введения РКС, уступая в диагностической значимости NGAL и IL-18 [91]. На сегодняшний день KIM-1 практически не исследовался в контексте КИ-ОПП после ЧКВ у пациентов с ОКС.

1.4.7 Белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста

IGFBP-7 является белком, принадлежащим к суперсемейству IGFBP, который служит транспортным звеном для инсулиноподобного фактора роста 7. IGFBP-7 экспрессируется в широком спектре тканей человека, включая печень, поджелудочную железу, толстый кишечник, почки и предстательную железу. IGFBP-7 индуцируют остановку клеточного цикла G1, который, как предполагается, предотвращает преждевременное саморазрушение клеток подвергающихся апоптозу, в том числе клеток тубулярного эпителия почек [38, 71]. Высвобождение IGFBP-7 в ответ на повреждение почечных канальцев может являться значимым фактором в диагностике КИ-ОПП.

Chao Liu et al. провели мета-анализ 9 клинических исследований, включавших данные 1 886 пациентов, перенесших КИ-ОПП. Авторы пришли к выводу, что показатель уровня IGFBP-7 в моче демонстрирует удовлетворительную диагностическую точность – чувствительность 0,83 (95% ДИ 0,75-0,89), специфичность 0,72 (95% ДИ 0,56-0,84) [94]. В тоже время, исследование J. Schiefer et al., не выявило раннюю прогностическую ценность

мочевому IGFBR-7 в развитии КИ-ОПП. Клинически значимое повышение маркера наблюдалось менее чем у 30% пациентов ($p=0,72$) [143]. На сегодняшний день сывороточный IGFBR-7 практически не исследовался в контексте ранней диагностики КИ-ОПП у пациентов с ИБС.

1.4.8 α 1-микроглобулин

α 1-микроглобулин (α 1M) – низкомолекулярный сывороточный белок, семейства липокалинов, который синтезируется печенью и частично связывается с IgA. В несвязанном виде белок свободно фильтруется и почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством активного канальцевого транспорта [72, 88]. В моче α 1M остаётся стабильным в широком диапазоне pH и легко распознаётся, что делает его предпочтительным маркером канальцевой функции [84].

На сегодняшний день отсутствуют исследования, которые оценивали связь повышения сывороточной концентрации α 1M в контексте КИ-ОПП после ОКС [53, 82]. Robles et al. исследовали изменение уровня α 1-микроглобулина в моче, с целью дифференциальной диагностики хронической интерстициальной нефропатии [140]. Пациенты с расчетной СКФ <60 мл/мин показали более высокую экскрецию α 1M в моче (18,75–40 мг/сутки).

1.4.9 β 2-микроглобулин

β 2-микроглобулин (β 2M) представляет собой белок-шаперон для комплекса основного класса гистосовместимости (MHC-I). β 2M также образует комплексы со многими молекулами, подобными MHC-I, такими как CD1, MR1, HLA-E

и HFE/HLA-H, которые участвуют в формировании иммунитета слизистых оболочек почечных лоханок [10]. Также $\beta 2$ -микроглобулин экспрессируется в почках, где способствует выведению как иммуноглобулинов, так и альбумина. Хотя низкие уровни $\beta 2M$ обнаруживаются в моче и сыворотке у здоровых людей, значительный рост $\beta 2M$ наблюдается после повреждения почек из-за снижения реабсорбции.

Rahade et al. в небольшом исследовании 68 пациентов с множественной миеломой, которые подверглись компьютерной томографии (КТ) с контрастированием, продемонстрировали чувствительность $\beta 2M$, как маркера контраст опосредованного почечного повреждения. Было отмечено, что высокий уровень $\beta 2$ -микроглобулина в моче коррелировался с развитием КИ-ОПП у 12 пациентов в течение 7 дней ($p < 0,01$) [127].

На сегодняшний день сывороточный $\beta 2M$ практически не исследовался в контексте ранней диагностики КИ-ОПП у пациентов с ИБС.

1.4.10 Цистатин С

CysC – эндогенный цистеин-протеиназный ингибитор, синтезируемый во всех ядродержащих клетках. Он играет важную роль во внутриклеточном катаболизме различных пептидов и белков. CysC продуцируется и высвобождается в плазму в относительно постоянном количестве, не имеет связывающего белка, практически полностью (на 99%) элиминируется в процессе клубочковой фильтрации, и не секретируется проксимальными почечными канальцами [3, 21, 48]. Его уровень не зависит от расы, возраста, пола, мышечной массы, наличия инфекции, болезни печени, воспаления или приёма глюкокортикостероидов [50].

Пациенты, у которых развилось КИ-ОПП после КАГ, имели исходно повышенный уровень CysC по сравнению с пациентами без КИ-ОПП ($1,36 \pm 0,28$ мг/л против $1,08 \pm 0,22$, $p = 0,007$), что подтверждает гипотезу о влиянии

исходно сниженной почечной функции на риск развития КИ-ОПП после КАГ или ЧКВ [88].

1.4.11 Комбинация биомаркеров

Возможность использования комбинации биомаркеров ОПП является перспективной темой исследования и подлежит глубокому изучению. Endre et al. [51] отмечали крайне небольшое количество публикаций в данной области, а сложности в поиске определения клинической значимости единой панели биомаркеров связаны с широкой вариабельностью возможной их комбинации. В теории, комбинирование нескольких маркеров, отражающих различные механизмы развития ОПП, имеет существенное значение в диагностике КИ-ОПП [20, 72, 84, 129].

Использование готовой панели определенных биомаркеров может увеличить чувствительность и специфичность ранней диагностики КИ-ОПП. J. Vanda et al. обнаружили, что комбинация NGAL, KIM-1 и NAG (N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза) увеличивает площадь под кривой (ППК) для выявления ОПП до 0,80 при заборе маркеров сразу и до 0,84 при заборе через 3 часа после кардиохирургического вмешательства [20]. Данная комбинация биомаркеров показала преимущества в выявлении ОПП по сравнению с любым из этих маркеров по отдельности.

Еще одно подтверждение приемлемости такого подхода в диагностике ОПП получено в исследовании, сравнивавшем прогностическую значимость CysC после плановых рентгенэндоваскулярных вмешательств [90]. Определение одного CysC показало чувствительность и специфичность 71% и 92% соответственно, а комбинация NGAL, CysC, IL-18, NAG и ретинол-связывающего белка (RBP) продемонстрировала лучшие результаты с чувствительностью и специфичностью 93% и 92% соответственно с ППК 0,98 ($p < 0,001$).

Показано, что использование критериев на основе СКр и расчётной СКФ, для включения в исследование дает разнородные исследуемые группы, состоящие из пациентов с различными рисками исследуемого события [72, 80, 117]. Изолированное определение СКр на сегодняшний день считается несовершенным методом диагностики ОПП, поскольку его значения не отражают субклиническое повреждение почек [6, 80, 85, 117]. По мере роста стоимости клинических испытаний важной целью стало повышение эффективности за счет выявления группы высокого риска, которая наверняка извлечет пользу из вмешательства. Новые чувствительные биомаркеры повреждения и восстановления могут помочь выявлять людей, которые с большей вероятностью столкнутся с исследуемыми событиями, представляющими собой результаты исследования, тем самым придавая клиническим испытаниям прогностическую ценность [85, 117].

Предыдущие проспективные когортные исследования продемонстрировали, что биомаркеры сыворотки и мочи можно использовать для стратификации риска ОПН у пациента [40]. В условиях КИ-ОПП исследования показали, что биомаркеры могут иметь прогностический и диагностический потенциал [9, 40, 101]. Однако данные исследования были ограничены по размеру и в основном были одноцентровыми исследованиями или им недоставало наблюдения для серьезных неблагоприятных клинических результатов [9, 40, 101]. В результате отсутствует информация о том, как биомаркеры мочи и плазмы могут помочь в стратификации риска пациентов с КИ-ОПП и связанными с ними побочными эффектами, предоставлять информацию для разработки клинических испытаний и способствовать разработке методов лечения.

При отсутствии профилактики и ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в заместительной почечной терапии, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной смертности [6, 103, 110, 116, 121]. Ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает исследования в области его ранней диагностики крайне актуальными. Определенные биомаркеры ОПП доказали свою эффективность в

нескольких исследованиях, но необходимо детальное изучение возможности их комбинирования с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ОКС после ЧКВ.

Глава 2

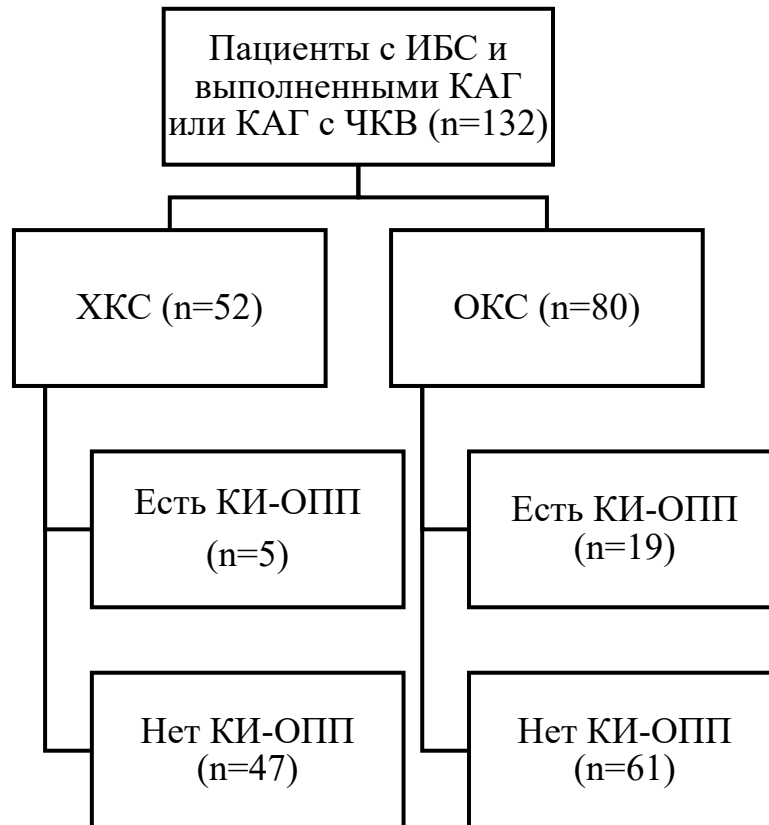
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» и в отделении рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

2.1 Дизайн исследования

В основу данной работы положен проспективный анализ рентгенэндоваскулярного лечения 132 пациентов. Материал исследования был набран в период с августа 2018 по март 2020 гг. в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района».

Дизайн исследования был разработан с учётом положений Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также в соответствии с регламентами локального этического комитета СПб ГБУЗ «Городской больницы № 40 Курортного района» и локального комитета по медицинской и биологической этике ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (рисунок 2).



ИБС – ишемическая болезнь сердца; КАГ – коронарная ангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХКС – хронический коронарный синдром; НС – нестабильная стенокардия; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение.

Рисунок 2 – Дизайн исследования и состав групп

Критериями включения являлись:

- ХКС;
- ОКС без элевации сегмента ST, диагностированные на основании клинической картины и лабораторно-инструментальных обследований;
- исходный сывороточный креатинин (СКр) менее 110 мкмоль/л для мужчин и менее 95 мкмоль/л для женщин.

Критериями исключения являлись:

- возраст старше 75 лет;
- ОКС с элевацией сегмента ST;
- кардиогенный шок;

- исходно повышенный СКр;
- ХБП любой стадии;
- анемии средней и тяжёлой степени любой этиологии;
- стойкая гипотензия;
- СД любого типа;
- поликистозная болезнь почек;
- инфекция мочевыводящих путей в стадии обострения;
- гипертиреозидизм, гипотиреозидизм;
- регулярный приём глюкокортикоидов, НПВС, любых нефротоксичных препаратов.

Помимо информированного согласия на инвазивные вмешательства, все пациенты подписывали добровольное согласие на участие в настоящей исследовательской работе.

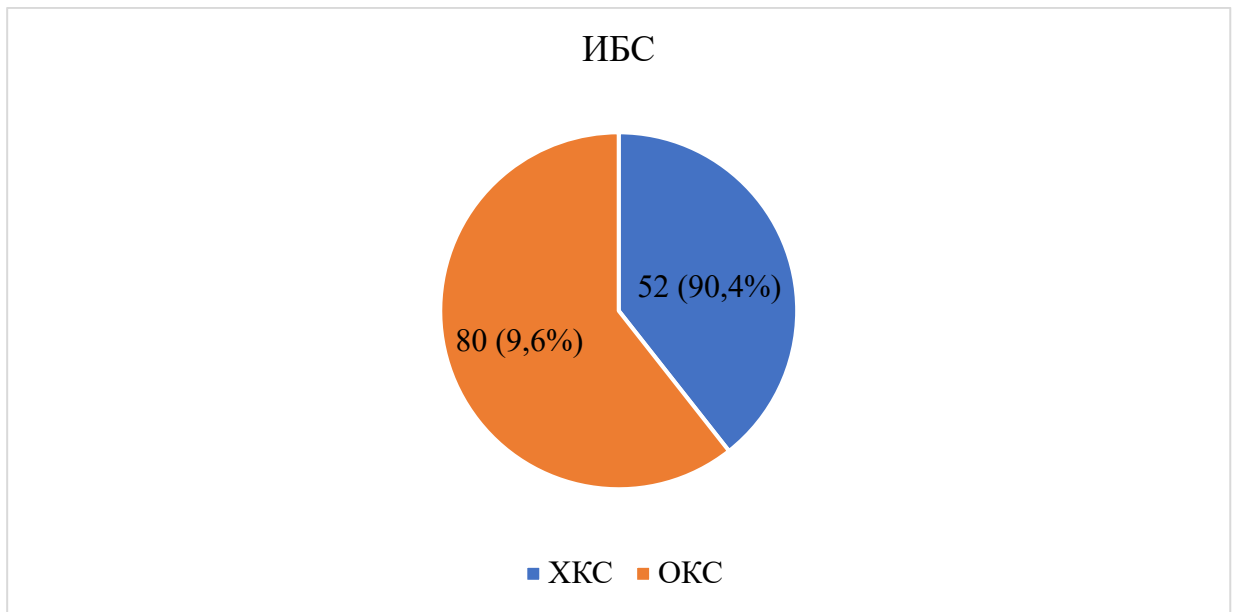
Исходя из профиля основного заболевания, пациенты составили 2 основные группы:

- группа I (n=52) включала пациентов, пролеченных по поводу ХКС;
- группа II (n=80) включала пациентов, пролеченных по поводу ОКСбпСТ.

Группу I составили 52 пациента с ХКС, госпитализированные в кардиологическое отделение для выполнения планового рентгенэндоваскулярного вмешательства. Группу II составили 80 пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «ОКС» (рисунок 3).

Пациенты с ХКС принимали ОМТ как минимум 3 месяца до стресс-теста и им заранее были определены показания к ЧКВ по результатам нагрузочного теста и КАГ, в ходе индексной госпитализации выполнялось только ЧКВ. Пациенты с ОКС поступали в стационар экстренно, после обследования и выявления показаний к инвазивному вмешательству им проводилась КАГ или КАГ с одномоментным ЧКВ. Набор пациентов осуществлялся с августа 2018 года по март 2020 года. В исследование включались все больные при наличии критериев включения,

согласия на инвазивные вмешательства, согласия на участие в исследовании и при отсутствии критериев исключения.



ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХКС – хронический коронарный синдром;
ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 3 – Распределение пациентов с ИБС по группам

Всем пациентам была выполнена КАГ. КАГ у пациентов с ХКС выполнялась в период прошлых госпитализаций после верификации ишемии миокарда неинвазивными стресс-тестами (тредмилл-тест, стресс-ЭхоКГ). На основании выполненной КАГ, данных стресс-тестов и клинической картины врачом кардиологом и врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению принималось решение о необходимости выполнения планового ЧКВ. У пациентов с ОКС КАГ выполнялась в ранний период индексной госпитализации (первые сутки) на основании клинической картины, лабораторно-инструментальных исследований и стратификации риска инвазивного рентгенэндоваскулярного вмешательства.

ХКС у пациентов был представлен симптомными клиническими вариантами:

- пациенты со стенокардией и/или одышкой и подозрением на ИБС;

- пациенты с недавно возникшей сердечной недостаточностью (СН) или снижением ФВ ЛЖ и подозрением на ИБС;
- пациенты со стабильными симптомами менее 1 года после ОКС или пациенты с недавней реваскуляризацией;
- пациенты с симптомами менее 1 года после установки диагноза или реваскуляризации.

Диагноз «ОКСбпST» выставлялся на догоспитальном этапе и, согласно рекомендациям по лечению ОКСбпST 2020 года [41], подразумевал термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ или НС, в ранние сроки которого на ЭКГ отсутствовал стойкий (длительностью более 20 минут) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и не было остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). ОКС мог быть как проявлением дестабилизации ХКС, так и первым признаком поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо жалоб.

ОИМ у пациентов с ОКСбпST подтверждался согласно четвёртому универсальному определению ИМ [158]: выявление подъема и/или снижения уровней сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхнего референсного предела в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков:

- симптомы острой ишемии миокарда;
- новые изменения на ЭКГ, характерные для ишемии;
- появление патологических зубцов Q;
- выявление с помощью визуализирующих методов новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения сократимости, характерных для ишемии;
- выявление тромба в коронарной артерии во время ангиографии, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование, или аутопсии.

Согласно рекомендациям международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO) КИ-ОПП определялось, как повышение СКр на 26,5 мкмоль/л в

течение 48-72 часов или повышение более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней [80].

Степени тяжести КИ-ОПП приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Степени тяжести КИ-ОПП согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO, Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury)

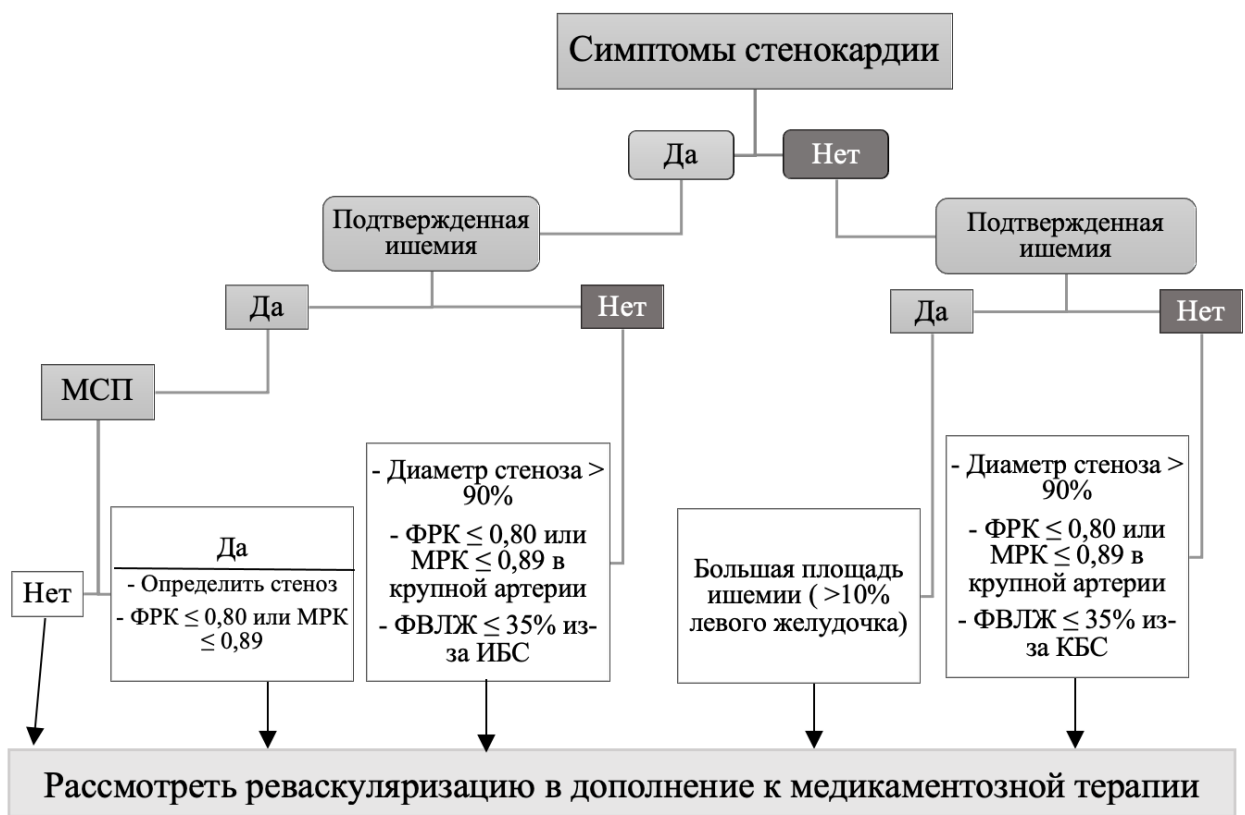
Стадия КИ-ОПП	СКр	Диурез
1	Повышение в 1,5-1,9 раза или $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6-12 часов
2	Повышение в 2,0-2,9 раза	$< 0,5$ мл/кг/ч > 12 часов
3	Повышение в 3 раза от исходного или $\geq 353,6$ мкмоль/л (4,0 мг/дл) выше исходного или необходимость в заместительной терапии или снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ² у пациентов младше 18 лет	$< 0,3$ мл/кг/ч > 24 часов или анурия ≥ 12 часов
Примечание – КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКр – сывороточный креатинин.		

2.2 Коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство

КАГ и ЧКВ выполнялись в рентгеноперационной на ангиографической установке Innova IGS 530 (GE Healthcare, Франция). Предпочтительным артериальным доступом являлся лучевой, при невозможности выполнить диагностику или вмешательство лучевым доступом использовался доступ через общую бедренную артерию. При проведении КАГ и ЧКВ использовался Йогегксол (Омнипак 300), относящийся к группе неионных мономерных низко-осмолярных (647 мосм/кг H₂O) РКС. Для оценки анатомии и ангиографической значимости стенозов выполнялось минимум пять проекций для ЛКА и минимум две проекции для ПКА. При пограничных значениях стенозов коронарных артерий по данным

КАГ, для оценки физиологической значимости стенозов выполнялось внутрисосудистое измерение фракционированного резерва кровотока (ФРК/FFR) или мгновенное безволновое соотношение (мБС/iFR). Всем пациентам имплантировались стенты с лекарственным покрытием (СЛП).

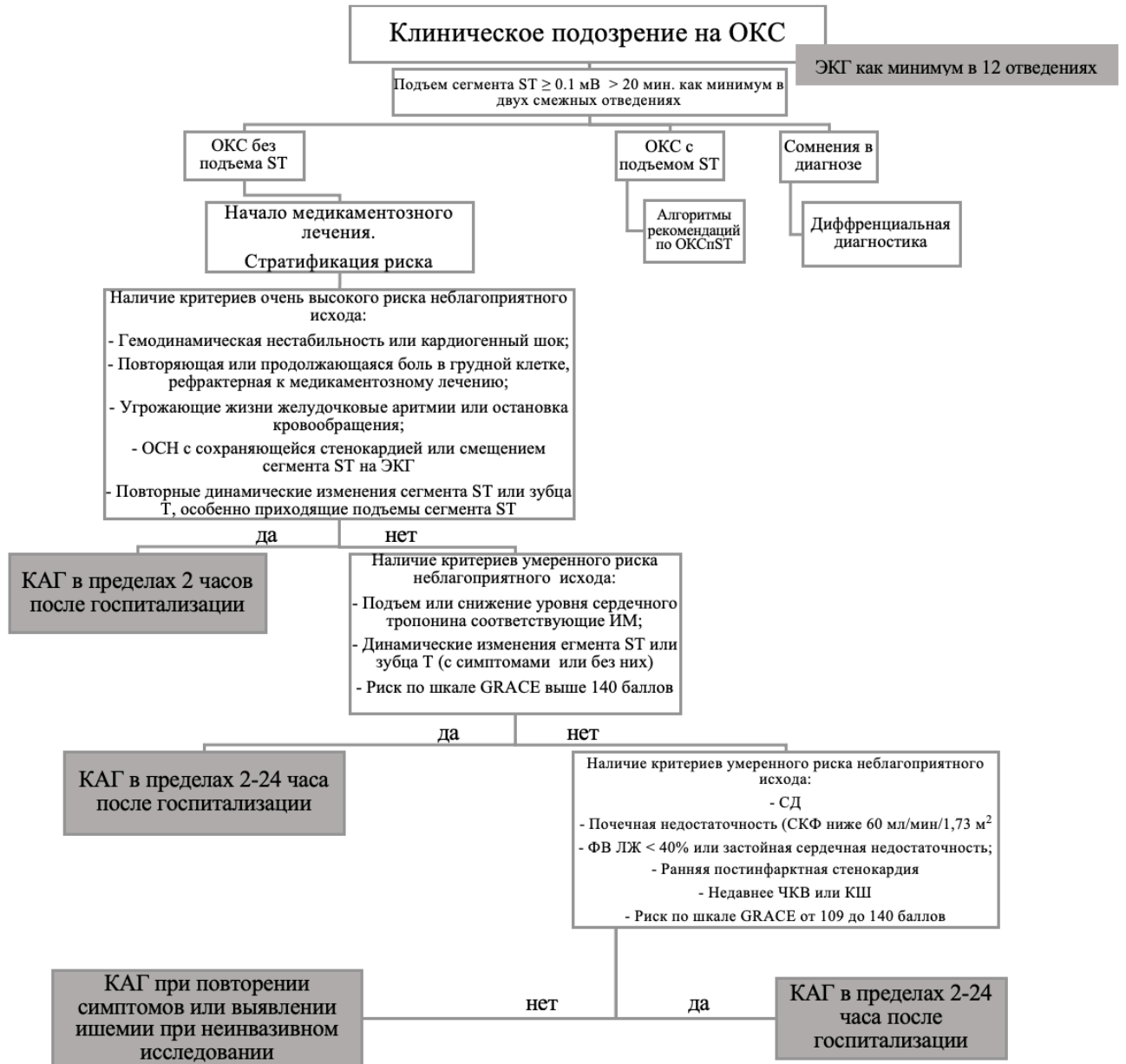
Показания к ЧКВ у пациентов с ХКС и ОКСбпСТ выставлялись согласно рекомендациям по ведению пациентов с указанными синдромами [41, 83]. Схема принятия решения о реваскуляризации миокарда у пациентов с ХКС представлена на рисунке 4.



МСП – многососудистое поражение; ФРК – фракционированный резерв кровотока; МРК – моментальный резерв кровотока; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 4 – Схема принятия решения о необходимости реваскуляризации у пациентов с ХКС согласно Рекомендациям ESC по диагностике и лечению ХКС [123]

Схема принятия решения о необходимости КАГ с возможным ЧКВ у пациентов с ОКС представлена на рисунке 5.



ОКС – острый коронарный синдром; ЭКГ – электрокардиограмма;

ОСН – острая сердечная недостаточность; КАГ – коронарная ангиография;

ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; МСП – многососудистое поражение;

ФРК – фракционированный резерв кровотока; МРК – моментальный резерв кровотока;

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 5 – Схема принятия решения о необходимости инвазивной стратегии лечения у пациентов с ОКС согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ОКСбпST [41]

Под техническим успехом ЧКВ подразумевались баллонная ангиопластика (БАП) и стентирование симптом-связанной коронарной артерии без признаков

значительного замедления кровотока (0 и I градации согласно классификации TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction), диссекции, пара- и/или экстравазации к моменту завершения операции.

2.3 Оценка биомаркеров острого почечного повреждения

У всех пациентов в обеих группах изучалась роль биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании КИ-ОПП. Исследовались: интерлейкин-6 (IL-6); интерлейкин-8 (IL-8); тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP-2); белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-7); нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL); α -1-микроглобулин (α 1M); β -2-микроглобулин (β 2M); цистатин-С (CysC).

Концентрации белковых биомаркеров в сыворотке были проанализированы методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с использованием панелей реагентов MILLIPLEX MAP (Merck Millipore, США) (таблица 10).

Таблица 10 – Панели реагентов, использованные в работе

№ п/п	Название панели	Каталожный номер	Биомаркеры
1	Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel	HCYTMAG-60K	IL-6, IL-8
2	Human TIMP Magnetic Bead Panel 1	HTMP1MAG-54K	TIMP-2
3	Human IGF Binding Protein Magnetic Bead Panel	HIGFBMAG-53K	IGFBP-7
5	Human Kidney Injury Magnetic Bead Panel 5	HKI5MAG-99K	NGAL, α 1M
6	Human Kidney Injury Magnetic Bead Panel 6	HKI6MAG-99K	β 2M, Cystatin C
Примечание – IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; α 1M – α -1-микроглобулин; β 2M – β -2-микроглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.			

Забор венозной крови для оценки уровней биомаркеров КИ-ОПП проводился до рентгенэндоваскулярного вмешательства в день госпитализации, через 3 и 24 часа после КАГ или КАГ с ЧКВ.

2.4 Методы статистической обработки данных

С целью выявления значимых анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных признаков, оказывающих влияние на развитие КИ-ОПП, была разработана база данных пациентов. База представлена в виде таблицы, которая помимо паспортных сведений отражала характер поступления в стационар (плановый или экстренный), результаты обследования во время индексной госпитализации, данные результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, методы консервативного и оперативного лечения, а также другие значимые параметры. Вся собранная информация вносилась в таблицу, которая в последующем трансформирована в базу данных на персональном компьютере (Excel® для Mac, Microsoft, США). Качественные признаки, отражающие анамнез, кодировались бинарно (нет, да), в то время как для количественных признаков, вводились их измеренные величины.

Статистическую обработку материала производили с использованием пакета STATISTICA 12.0 for Windows (StatSoft Inc., США). После подготовки массива, включающей в себя поиск и исправление ошибок, он импортировался в пакет STATISTICA с конвертированием в STA-файл и далее обрабатывался в соответствии с поставленной задачей. Графическое представление полученных результатов получали с использованием пакетов STATISTICA 12.0 for Windows, Microsoft® PowerPoint для Mac, Microsoft® Excel для Mac. Использовались только лицензионные версии программного обеспечения.

Для распределения пациентов по величинам показателей использовался критерий Шапиро-Уилка: при $p < 0,05$ нулевая гипотеза о нормальности

распределения отклонялась. Описательные статистики рассчитывались по общепринятым методикам. Рассчитывались среднее и стандартное отклонения, медиана и 25% (LQ) – 75% (UQ) квантили.

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей, описывающих функциональное состояние, особенности проведения операции и результаты лечения проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров (возраст, длительность операции, уровни биомаркеров и тому подобные), в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$. Вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда имелись одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

2.5 Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца

Было выявлено достоверное различие по возрасту между группами – пациенты в группе II (ОКС) были в среднем моложе, чем в группе I (ХКС) – 60,76 лет против 64,31 лет соответственно. Достоверных различий по ИМТ, курению, гендерному составу и наличию постоянной формы ФП выявлено не было. АГ встречалась у 100% пациентов в обеих группах. В группе II было больше пациентов, имеющих ОИМ с исходом в ПИКС в анамнезе, чем в группе I – 23,75% (n=19) против 15,38% (n=8) соответственно; $p < 0,001$. Также в группе II было больше пациентов, имеющих ОНМК в анамнезе, чем в группе I – 15% (n=12) против 11,5% (n=6) соответственно; $p=0,049$.

При сравнении по цифрам систолического и диастолического АД при поступлении в стационар группы не имели статистически достоверных различий.

Следует отметить, что при анализе лабораторных данных была выявлена статистически достоверная разница только по количеству лейкоцитов крови. В группе II число лейкоцитов было выше, чем в группе I – $9,86 \pm 2,78$ против $7,12 \pm 1,95 \times 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,001$. По другим показателям красной крови – гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов и тромбоцитов, достоверной разницы между группами выявлено не было. Была обнаружена достоверная разница в показателях свёртывающей системы – АЧТВ и МНО. В группе ОКС (группа II) АЧТВ и МНО были выше, чем в группе ХКС (группа I) – $53,27 \pm 35,12$ против $37,03 \pm 22,83$ сек ($p = 0,004$) и $1,19 \pm 0,3$ против $1,03 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) соответственно.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ХКС и ОКС приведена в таблице 11.

Таблица 11 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ИБС при поступлении

Показатель		Все (n=132)	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value
Возраст, лет	M±SD	62,16±7,37	64,31±6,50	60,76±7,60	0,006*
	min÷max	38÷74	46÷74	38÷74	
	Me (LQ; UQ)	63 (57; 68)	65 (60,5; 69)	61 (56; 66)	
ИМТ	M±SD	27,62±4,76	27,46±5,14	27,72±5,63	ns*
	min÷max	18,5÷44,1	18,5÷42,3	20,1÷44,1	
	Me (LQ; UQ)	26,8 (24; 30,5)	27 (24,1; 29,4)	25,6 (24; 31,1)	
Пол, n (%)	мужской	85 (64,4)	34 (65,3)	51 (63,75)	ns**
	женский	47 (35,6)	18 (34,7)	29 (36,25)	ns**
Курение, n (%)	–	60 (45,4)	29 (55,7)	31 (37,8)	ns**
АГ, n (%)	–	132 (100)	52 (100)	80 (100)	ns**

Продолжение таблицы 11

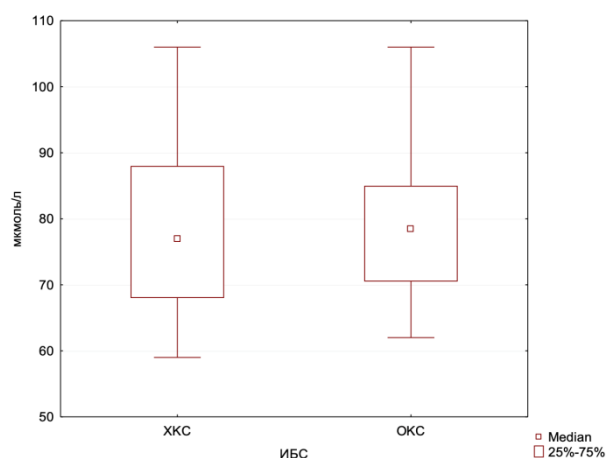
Показатель		Все (n=132)	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value
Постоянная ФП, n (%)	–	25 (18,9)	10 (19,2)	15 (18,7)	ns**
ПИКС, n (%)	–	27 (20,4)	8 (15,38)	19 (23,75)	<0,001**
ОНМК в анамнезе, n (%)	–	18 (13,6)	6 (11,5)	12 (15)	0,049**
Систолическое АД, мм рт.ст.	M±SD	139,9±14,6	137,88±10,98	140,38±15,88	ns*
	min÷max	105÷167	120÷162	105÷167	
	Me (LQ; UQ)	138 (127; 152)	135 (129; 145)	140 (125; 153)	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	M±SD	81,5±6,96	80,44±14,6	82,16±6,81	ns*
	min÷max	63÷93	65÷93	63÷93	
	Me (LQ; UQ)	82 (76; 87)	81 (74; 86)	83 (77; 87,5)	
Гемоглобин, г/л	M±SD	143,78±13,14	142,42±13,01	144,93±13,18	ns*
	min÷max	114÷175	114÷170	119÷175	
	Me (LQ; UQ)	144 (135; 154)	142 (130; 151)	145 (136; 155)	
Эритроциты, ×10 ⁹ /л	M±SD	4,82±0,56	4,72±0,56	4,9±0,52	ns*
	min÷max	3,34÷5,84	3,34÷5,8	3,7÷5,84	
	Me (LQ; UQ)	4,81 (4,4; 5,3)	4,7 (4,4; 5)	4,87 (4,4; 5,3)	
Лейкоциты, ×10 ¹² /л	M±SD	8,78±2,82	7,12±1,95	9,86±2,78	<0,001*
	min÷max	4, 65÷18,1	4,65÷12,26	5,2÷18,1	
	Me (LQ; UQ)	8,6 (6,3; 10,4)	6,3 (5,8; 8,9)	9,49 (8; 11,6)	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	M±SD	246,95±62,34	246,94±56,24	246,95±66,3	ns*
	min÷max	123÷413	154÷413	123÷372	
	Me (LQ; UQ)	243 (195; 293)	243 (206; 286)	242 (193; 300)	
Гематокрит, %	M±SD	42,55±3,91	42,13±4,12	42,82±3,76	ns*
	min÷max	34,9÷51,8	35,5÷51,8	34,9÷51,2	
	Me (LQ; UQ)	42,7 (40;45)	42,4 (38,6; 45)	43,3 (41; 45)	
АЧТВ, сек	M±SD	46,9±31,8	37±22,8	53,3±35,1	0,004*
	min÷max	22,4÷180	22,4÷125	23,6÷180	
	Me (LQ; UQ)	33,75 (29,9; 47,3)	32 (29,2; 34)	39,7 (29,9; 59)	

Продолжение таблицы 11

Показатель		Все (n=132)	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value
МНО	M±SD	1,13±0,25	1,03±0,1	1,19±0,3	<0,001*
	min÷max	0,88÷2,58	0,88÷1,4	0,9÷2,58	
	Me (LQ; UQ)	1,05 (0,99; 1,2)	1,01 (0,9; 1,1)	1,1 (1,01; 1,2)	

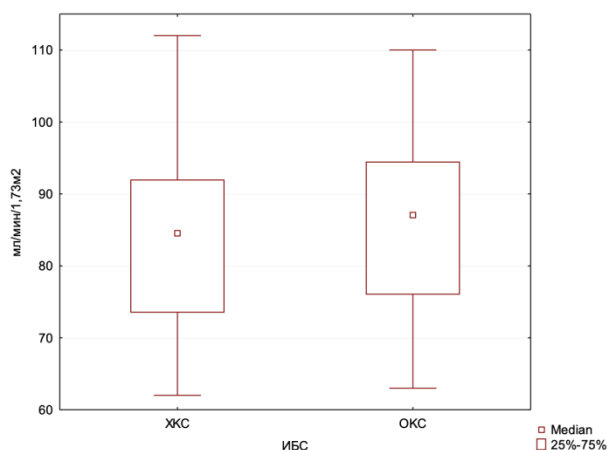
Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; АД – артериальное давление; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объём левого желудочка; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни; ** – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Различий по показателям СКр и рассчитанным по ним цифрам СКФ при поступлении в стационар в обеих группах выявлено не было (рисунки 6, 7).



СКр – сывороточный креатинин; ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром.

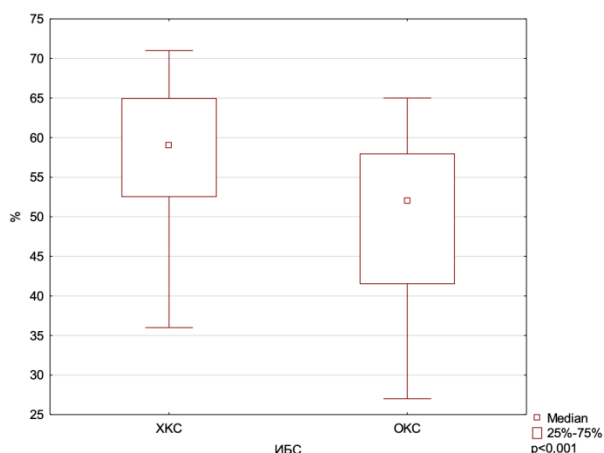
Рисунок 6 – Показатели СКр у пациентов с ИБС при поступлении в стационар



СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром.

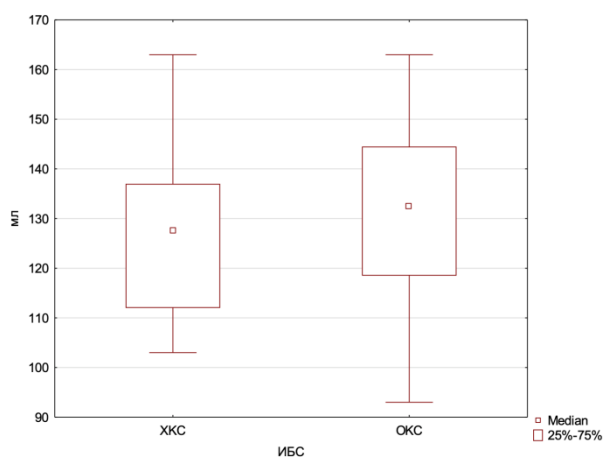
Рисунок 7 – Показатели СКФ у пациентов с ИБС при поступлении в стационар

При оценке показателей трансторакальной эхокардиографии достоверная разница была получена лишь по ФВ ЛЖ – в группе II ФВ ЛЖ была ниже, чем в группе I – $50,14 \pm 9,62$ против $57,56 \pm 8,26$ соответственно; ($p < 0,001$), тогда как КДО ЛЖ в обеих группах достоверно не различался (рисунки 8, 9).



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 8 – Показатели ФВ ЛЖ у пациентов с ИБС при поступлении в стационар



КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка;
 ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 9 – Показатели КДО ЛЖ у пациентов с ИБС
 при поступлении в стационар

В обеих группах был оценён постоянный приём лекарственных препаратов до поступления в стационар, которые могли прямо или опосредованно влиять на почечную функцию, но которые не входили в критерии исключения (таблица 12).

Таблица 12 – Медикаментозная терапия пациентов с ХКС и ОКС при поступлении

Показатель	Все (n=132)	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value
иАПФ, n (%)	108 (81,8)	44 (84,6)	80 (80)	ns*
Петлевые диуретики, n (%)	17 (12,9)	4 (7,7)	13 (16,25)	0,021*
β-блокаторы, n (%)	111 (84,1)	48 (92,3)	63 (78,75)	0,037*
Статины, n (%)	130 (98,4)	50 (96,15)	80 (100)	ns*

Примечание – ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

В группах была обнаружена статистически достоверная разница в приёме петлевых диуретических препаратов и β -блокаторов. Так, пациенты в группе II чаще принимали диуретики – 16,25% (n=13) против 7,7% (n=4) соответственно ($p=0,021$), и реже принимали β -блокаторы – 78,75% (n=63) против 92,3% (n=48) соответственно ($p=0,037$), чем в группе I. Достоверной разницы по приёму статинов получено между группами не было.

2.6 Клиническая характеристика пациентов с хроническим коронарным синдромом

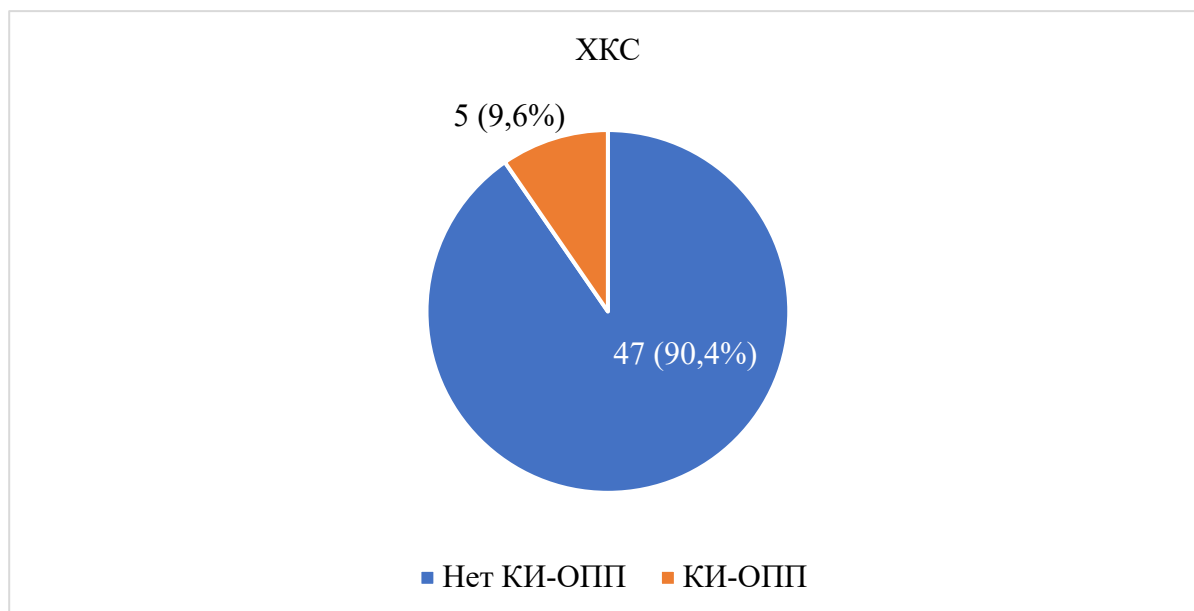
КИ-ОПП было выявлено у 5 (9,6%) из 52 больных (рисунок 10). У 3 из 5 (79%) больных диагностирована 1 стадия, у 2 (15,8%) – 2 стадия. У всех 5 пациентов имело место госпитальное ОПП, обнаруженное в период от 2 до 7 суток (позднее госпитальное ОПП). Внутригоспитальная летальность среди больных ХКС составила 0%. По окончании госпитализации у 1 из 3 пациентов с 1 стадией КИ-ОПП (33%) наблюдалась нормализация уровня СКр, у 2 пациентов со 2 стадией (100%) уровень СКр оставался выше исходного при выписке.

В соответствии с развившимся КИ-ОПП, обнаруженным в ходе стационарного обследования и лечения, пациенты были разделены на 2 подгруппы:

- подгруппа Ia (n=47) включала пациентов с ХКС без КИ-ОПП;
- подгруппа Ib (n=5) включала пациентов с ХКС и с КИ-ОПП.

Подгруппы Ia и Ib не различались по полу и возрасту, количеству курильщиков в подгруппах, цифрам АД, наличию ПИКС и ОНМК в анамнезе. 100% пациентов в обеих группах имели АГ. Пациентов с ФП в подгруппе Ib было больше, чем в подгруппе Ia – 40% (n=2) против 17% (n=8) соответственно. Хотя это различие признано недостоверным ($p=0,058$), нельзя не отметить статистическую тенденцию к достоверной разнице по наличию постоянной формы ФП в подгруппах, несмотря на малое количество наблюдений. Пациенты в подгруппе КИ-ОПП имели

достоверно более высокий ИМТ, чем в подгруппе без КИ-ОПП: $32,06 \pm 8,67$ против $26,97 \pm 4,5$ соответственно ($p=0,031$), что может характеризовать ожирение как возможный фактор риска КИ-ОПП у пациентов с ХКС.



КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение;

ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 10 – Частота КИ-ОПП у больных ХКС, которым выполнялось ЧКВ

Исследуемые базовые лабораторные показатели клинического анализа крови (КАК), за исключением уровня тромбоцитов, не отличались в обеих группах. У пациентов с развившимся КИ-ОПП абсолютный уровень тромбоцитов был ниже, чем в группе без почечного повреждения: $206,60 \pm 14,71$ против $251,23 \pm 57,38$ соответственно; $p=0,049$. Среди показателей коагулограммы исследовались только АЧТВ и МНО. Пациенты в подгруппе Ib имели достоверно большее значение МНО, чем в подгруппе Ia: $1,17 \pm 0,17$ против $1,02 \pm 0,08$ соответственно ($p=0,047$), хотя в абсолютных значениях эта разница какого-либо клинического эффекта не имела. По АЧТВ группы не отличались.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ХКС при поступлении представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ХКС при поступлении

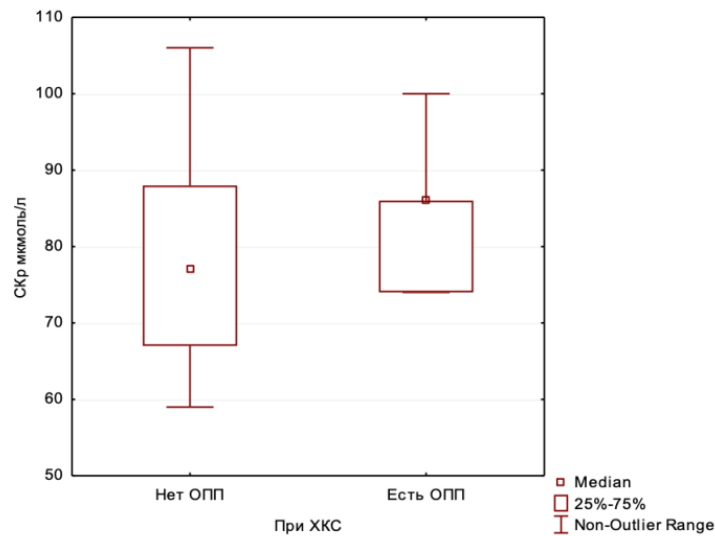
Показатель		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value	
Возраст	M±SD	64,13±6,52	66±6,78	ns*	
	min÷max	46÷74	57÷73		
	Me (LQ; UQ)	65 (60; 69)	68 (61; 71)		
ИМТ	M±SD	26,97±4,5	32,06±8,67	0,031*	
	min÷max	23÷42,3	18,5÷39,45		
	Me (LQ; UQ)	36 (23; 36)	27 (24,5; 29,2)		
Пол, n (%)	мужской	–	31 (66)	3 (60)	ns**
	женский	–	16 (34)	2 (40)	ns**
Курение, n (%)		–	20 (42,5)	3 (60)	ns**
АГ, n (%)		–	47 (100)	5 (100)	ns**
Постоянная ФП, n (%)		–	8 (17)	2 (40)	0,058**
ПИКС, n (%)		–	7 (14,9)	1 (20)	ns**
ОНМК в анамнезе, n (%)		–	6 (12,7)	0 (0)	ns**
Систолическое АД, мм рт. ст.	M±SD	137,81±10,93	138,60±12,7	ns*	
	min÷max	120÷162	124÷157		
	Me (LQ; UQ)	136 (129; 145)	134 (133; 145)		
Диастолическое АД, мм рт. ст.	M±SD	80,34±7,40	81,40±3,78	ns*	
	min÷max	65÷93	76÷85		
	Me (LQ; UQ)	81 (74; 87)	81 (80; 85)		
Гемоглобин, г/л	M±SD	142,60±11,91	136,6±22,04	ns*	
	min÷max	123÷168	114÷170		
	Me (LQ; UQ)	142 (132; 151)	130 (123; 146)		
Эритроциты, ×10 ⁹ /л	M±SD	4,72±0,46	4,72±1,26	ns*	
	min÷max	3,9÷5,8	3,34÷5,7		
	Me (LQ; UQ)	4,67 (4,37; 4,97)	5,6 (3,34; 5,6)		
Лейкоциты, ×10 ¹² /л	M±SD	7,17±1,91	6,69±2,48	ns*	
	min÷max	4,92÷12,26	4,65÷10,73		
	Me (LQ; UQ)	6,33 (5,83; 8,93)	6,7 (4,65; 6,7)		

Продолжение таблицы 13

Показатель		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	M±SD	251,23±57,38	206,60±14,71	0,049*
	min÷max	154÷413	195÷231	
	Me (LQ; UQ)	244 (209; 291)	206 (195; 206)	
Гематокрит, %	M±SD	42,45±3,67	39,16±7,07	ns*
	min÷max	35,5÷50,5	35,8÷51,8	
	Me (LQ; UQ)	42,7 (38,8; 45,2)	36,2 (35,8; 36,2)	
АЧТВ, сек	M±SD	37,94±23,81	28,40±4,82	ns*
	min÷max	22,4÷125	23,2÷33,2	
	Me (LQ; UQ)	32,1 (29,9; 34,3)	31,2 (23,2; 31,2)	
МНО	M±SD	1,02±0,08	1,17±0,17	0,047*
	min÷max	0,88÷1,25	0,98÷1,4	
	Me (LQ; UQ)	1 (0,96; 1,05)	1,23 (1; 1,23)	
Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; АД – артериальное давление; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни; ** – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.				

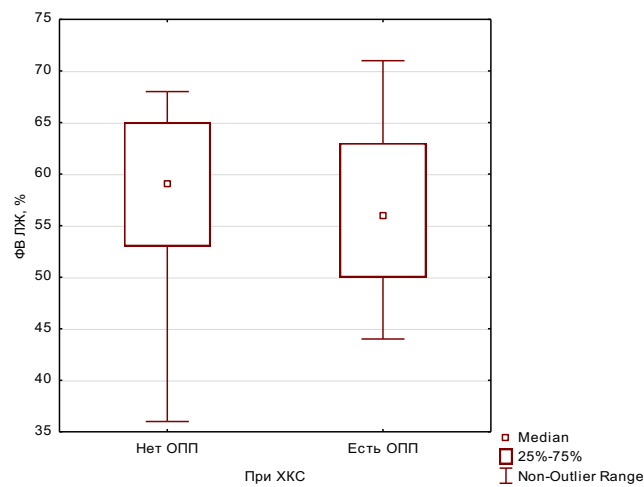
По уровню СКр (рисунок 11), как и по уровню ФВ ЛЖ (рисунок 12) в подгруппах достоверной статистической разницы получено не было.

При сравнении СКФ в подгруппах была получена статистически достоверная разница – на момент поступления в стационар СКФ и КДО ЛЖ (рисунки 13, 14) были меньше у пациентов с позднее развившимся КИ-ОПП (72,8±4,76 против 84,6±12,26 мл/мин/1,73м² для СКФ (p=0,039) и 118,4±14,03 против 127±15,65 мл (p=0,044) соответственно).



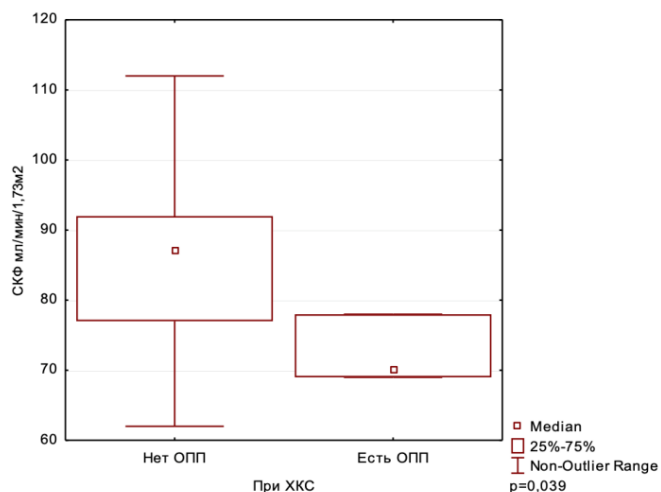
СКр – сывороточный креатинин; ХКС – хронический коронарный синдром;
ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 11 – Показатели СКр у пациентов с ХКС при поступлении в стационар



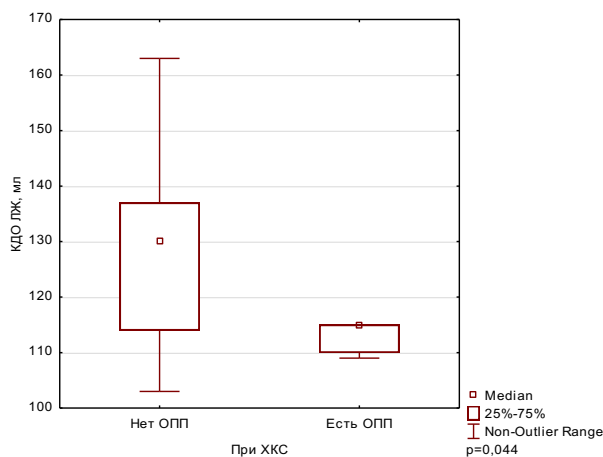
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХКС – хронический коронарный синдром;
ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 12 – Показатели ФВ ЛЖ у пациентов с ХКС
при поступлении в стационар



СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХКС – хронический коронарный синдром;
ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 13 – Показатели СКФ у пациентов с ХКС при поступлении в стационар



КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка;
ХКС – хронический коронарный синдром; ОПП – острое почечное повреждение.

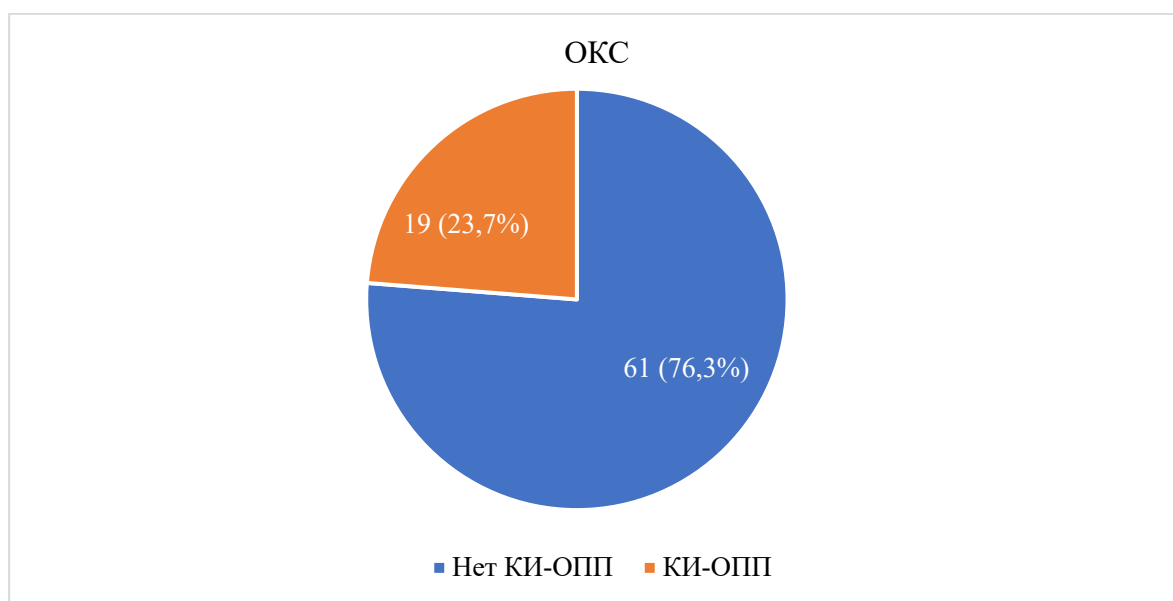
Рисунок 14 – Показатели КДО ЛЖ у пациентов с ХКС
при поступлении в стационар

В обеих подгруппах был оценен постоянный приём лекарственных препаратов, которые могли прямо или опосредованно влиять на почечную функцию до поступления в стационар, но которые не входили в критерии

исключения: статистически достоверной разницы в приёме диуретических препаратов, β -блокаторов, иАПФ и статинов в подгруппах получено не было.

2.7 Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом

Как представлено на рисунке 15, КИ-ОПП было выявлено у 19 (23,75%) из 80 больных. У 15 из 19 (79%) больных диагностирована 1 стадия, у 3 (15,8%) – 2 стадия, у 1 (5,2%) – 3 стадия КИ-ОПП.



КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение;
ОКС – острый коронарный синдром; КАГ – коронарная ангиография;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 15 – Частота КИ-ОПП у больных ОКС, которым выполнялись КАГ или КАГ с ЧКВ

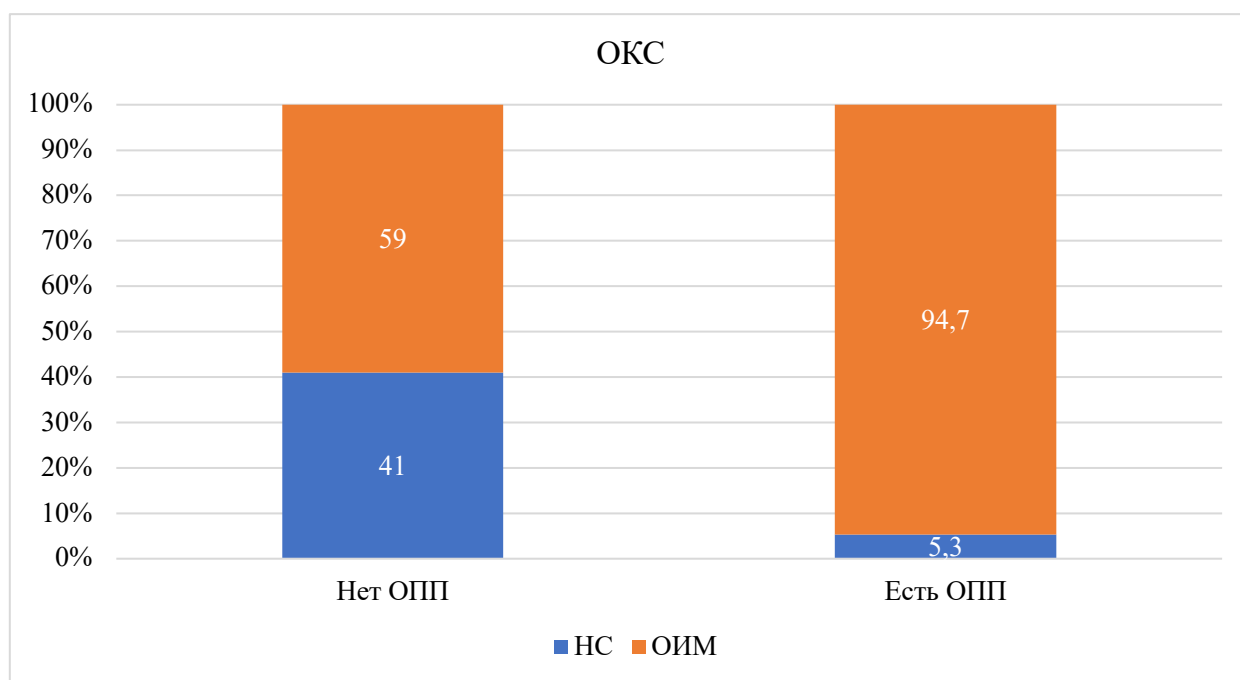
У всех 19 пациентов имело место госпитальное ОПП, обнаруженное в период от 2 до 7 суток (позднее госпитальное ОПП). Не было ни одного пациента, у кого

бы ОПП выявилось в срок более 7 суток после ЧКВ. Внутригоспитальная летальность среди больных ОКС составила 2,5% (2 пациента) – 1 пациент с КИ-ОПП 2 стадии и 1 пациент с КИ-ОПП 3 стадии. По окончании госпитализации у 12 из 15 пациентов с 1 стадией КИ-ОПП (80%) наблюдалась нормализация уровня СКр, у 2 пациентов с 1 стадией (20%) и у 2 пациентов со второй стадией (66,6%) уровень СКр оставался выше исходного при выписке.

В соответствии с развившимся КИ-ОПП, обнаруженным в ходе стационарного обследования и лечения, пациенты были разделены на 2 подгруппы:

- подгруппа IIa (n=61) включала пациентов с ОКС без КИ-ОПП;
- подгруппа IIb (n=19) включала пациентов с ОКС и с КИ-ОПП.

В подгруппе IIa распределение пациентов по факту свершившегося ОИМ было примерно равным – 59% (n=36) против 41% НС (n=25), в то время как в подгруппе IIb было значительно больше пациентов с ОИМ – 94,7% (n=18) против 5,3% НС (n=1); $p < 0,001$ (рисунок 16).



ОКС – острый коронарный синдром; ОПП – острое почечное повреждение;
ОИМ – острый инфаркт миокарда; НС – нестабильная стенокардия.

Рисунок 16 – Распределение пациентов с ОКС по факту свершившегося ОИМ

При анализе подгрупп Па и Пб достоверной разницы по полу, возрасту и ИМТ, количеству курильщиков, цифрам АД, наличию постоянной формы ФП и ОНМК в анамнезе получено не было. 100% пациентов в обеих группах имели АГ. Была получена достоверная разница по количеству пациентов с ПИКС и сниженной ФВ ЛЖ в анамнезе: в подгруппе Пб ПИКС встречался чаще, чем в подгруппе Па (42,1% (n=8) против 18% (n=11); p=0,022), а ФВ ЛЖ была ниже (37,8±4,86 против 54±7,17%; p<0,001).

Исследуемые базовые лабораторные показатели КАК, цифры АД, значения АЧТВ и МНО, а также исходный уровень СКр и значения СКФ достоверно не отличались в обеих группах.

Результаты обследования пациентов с ОКС до выполнения ЧКВ представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ОКС при поступлении в стационар

Показатель		Подгруппа Па (n=61)	Подгруппа Пб (n=19)	p-value	
Возраст	M±SD	60,69±7,95	61±6,51	ns*	
	min÷max	38÷74	51÷70		
	Me (LQ; UQ)	61 (56; 67)	64 (55; 66)		
ИМТ	M±SD	27,16±5,39	29,54±6,15	ns*	
	min÷max	20,1÷44,1	23,04÷42,2		
	Me (LQ; UQ)	25,25 (24; 30,9)	27,7 (24,45; 34,2)		
Пол, n (%)	мужской	–	32 (52,5)	15 (79)	ns**
	женский	–	29 (47,5)	4 (21)	ns**
Курение, n (%)		–	36 (59)	13 (68,4)	ns**
АГ, n (%)		–	61 (100)	19 (100)	ns**
Постоянная ФП, n (%)		–	12 (19,7)	3 (15,7)	ns**
ПИКС, n (%)		–	11 (18)	8 (42,1)	0,022**
ОНМК в анамнезе, n (%)		–	9 (14,75)	3 (15,8)	ns**

Продолжение таблицы 14

Показатель		Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value
Систолическое АД, мм рт.ст.	M±SD	141,13±15,40	137,95±17,6	ns*
	min÷max	119÷167	105÷166	
	Me (LQ; UQ)	141 (126; 153)	136 (124; 159)	
Диастолическое АД, мм рт.ст.	M±SD	82,6±6,6	80,84±7,42	ns*
	min÷max	71÷93	63÷92	
	Me (LQ; UQ)	83 (77; 88)	82 (79; 86)	
Гемоглобин, г/л	M±SD	144,7±13,8	145,7±11,3	ns*
	min÷max	119÷175	123÷173	
	Me (LQ; UQ)	145 (135; 155)	145 (138; 155)	
Эритроциты, ×10 ⁹ /л	M±SD	4,87±0,55	4,91±0,57	ns*
	min÷max	3,76÷5,84	3,7÷5,7	
	Me (LQ; UQ)	4,86 (4,5; 5,3)	5 (4,39; 5,49)	
Лейкоциты, ×10 ¹² /л	M±SD	9,9±2,94	9,74±2,24	ns*
	min÷max	5,2÷18,1	5,5÷15,42	
	Me (LQ; UQ)	9,4 (7,7; 11,8)	9,53 (8,4; 11,4)	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	M±SD	251,3±68,5	233,05±58,33	ns*
	min÷max	123÷372	172÷361	
	Me (LQ; UQ)	267 (193; 301)	221 (181; 260)	
Сывороточная глюкоза, мкмоль/л	M±SD	7,66±2,32	7,68±2,21	ns*
	min÷max	5,3÷14,9	5,53÷14,3	
	Me (LQ; UQ)	7,2 (6; 8,3)	6,4 (6,3; 9,2)	
Гематокрит, %	M±SD	42,4±3,84	44,1±3,3	ns*
	min÷max	34,9÷50	40,9÷51,2	
	Me (LQ; UQ)	43,3 (40; 44,9)	43,6 (41,3; 46,5)	
АЧТВ, сек	M±SD	51,4±30,1	59,3±48,45	ns*
	min÷max	25,1÷138,3	23,6÷180	
	Me (LQ; UQ)	39,9 (30; 59)	39,4 (28,5; 79,3)	
МНО	M±SD	1,20±0,31	1,17±0,26	ns*
	min÷max	0,9÷2,58	0,93÷1,82	
	Me (LQ; UQ)	1,09 (1,04; 1,24)	1,15 (1; 1,23)	

Продолжение таблицы 14

Показатель		Подгруппа Ia (n=61)	Подгруппа Ib (n=19)	p-value
СКр, мкмоль/л	M±SD	78,77±12,3	82,5±12,14	ns*
	min÷max	62÷106	66÷106	
	Me (LQ; UQ)	78 (70; 81)	80 (72; 90)	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	M±SD	86,2±12,8	83±11,65	ns*
	min÷max	64÷110	63÷97	
	Me (LQ; UQ)	87 (76; 95)	84 (78; 94)	
ФВ, %	M±SD	54±7,17	37,8±4,86	<0,001*
	min÷max	39÷65	27÷45	
	Me (LQ; UQ)	54 (49; 59)	37 (35; 42)	
КДО, мл	M±SD	130,16±17,78	135,1±14,9	ns*
	min÷max	93÷163	109÷158	
	Me (LQ; UQ)	132 (118; 144)	139 (122; 145)	
<p>Примечание – ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; АД – артериальное давление; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объём левого желудочка; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни; ** – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.</p>				

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств

3.1.1 Рентгенэндоваскулярные вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца

Все пациенты в группе I (ХКС) были подвергнуты ЧКВ, в то время как в группе II (ОКС) прооперированы были лишь 80% (64 пациента). Это объясняется тем, что в группе I заранее верифицировались показания к операции и целью индексной госпитализации являлось только ЧКВ, а пациенты группы II госпитализировались в неотложном порядке и проходили этап диагностической КАГ, в ходе которого у 5% (4 пациента) не было обнаружено значимого стенозирования коронарных артерий, а у 15% (12 пациентов) было многососудистое поражение коронарных артерий – им было рекомендовано АКШ. Остальные 80% (64 пациента) были прооперированы. ЧКВ у подавляющего большинства больных (124 пациента, 94%) было выполнено через лучевой доступ (правый или левый). Различий по артериальному доступу в обеих группах обнаружено не было. Также в группе I отсутствовали пациенты, которым внутривенно вводился блокатор IIb/IIIa рецепторов, тогда как в группе II 5% (4 пациента) получили эптифибатид. Это также можно объяснить плановым порядком ЧКВ в группе I и интраоперационными тромботическими событиями в группе II, которые потребовали введение эптифибатиды.

По количеству имплантированных стентов группы различались лишь в отношении ЧКВ с 1 стентом: в группе I чаще, чем в группе II, выполнялось ЧКВ

с 1 стентом – 65,4% (34 пациента) против 54,8% (35 пациентов), $p=0,024$. По ЧКВ с имплантацией 2 или 3 стентов группы не различались.

Всем пациентам в обеих группах была назначена ДААТ. По принимаемому препарату (клопидогрель или тикагрелор) статистически достоверной разницы в группах обнаружено не было.

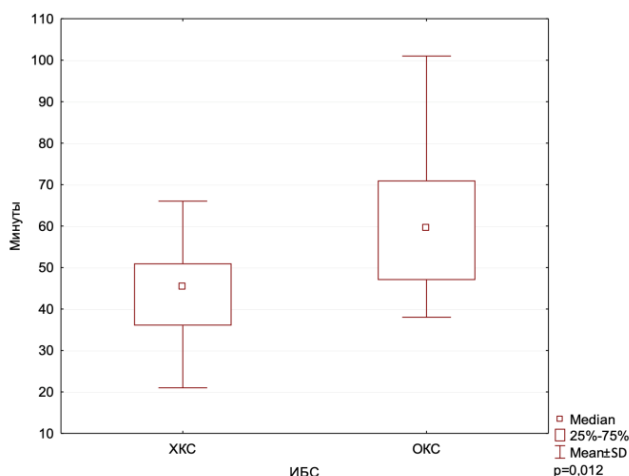
Общая характеристика выполненных рентгенэндоваскулярных вмешательств в обеих группах представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Особенности рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с ХКС и ОКС

Показатель		Все (n=132)	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p- value*
Артериальный доступ, n (%)	бедренный	8 (6)	3 (5,8)	5 (6,25)	ns
	лучевой	124 (94)	49 (94,2)	75 (93,25)	ns
Выполнение ЧКВ, n (%)		116 (87,9)	52 (100)	64 (80)	<0,001
ИМБОКА, n (%)		4 (3)	0 (0%)	4 (5)	0,031
Рекомендовано АКШ, n (%)		12 (9,1)	0 (0%)	12 (15)	0,009
ЧКВ с 1 стентом, n (%)		69 (59,5)	34 (65,4)	35 (54,8)	0,024
ЧКВ с 2 стентами, n (%)		27 (23,3)	10 (19,2)	17 (26,6)	ns
ЧКВ с 3 стентами, n (%)		20 (17,2)	8 (15,4)	12 (18,6)	ns
ДААТ, n (%)		132 (100)	52 (100)	80 (100)	ns
Клопидогрел, n (%)		99 (75)	37 (71,15)	62 (77,5)	ns
Тикагрелор, n (%)		33 (25)	13 (25)	18 (22,5)	ns
Эпitifибатид, n (%)		4 (3)	0 (0)	4 (5)	0,046
Примечание – ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий; АКШ – аортокоронарное шунтирование; РКС – рентгеноконтрастное средство; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.					

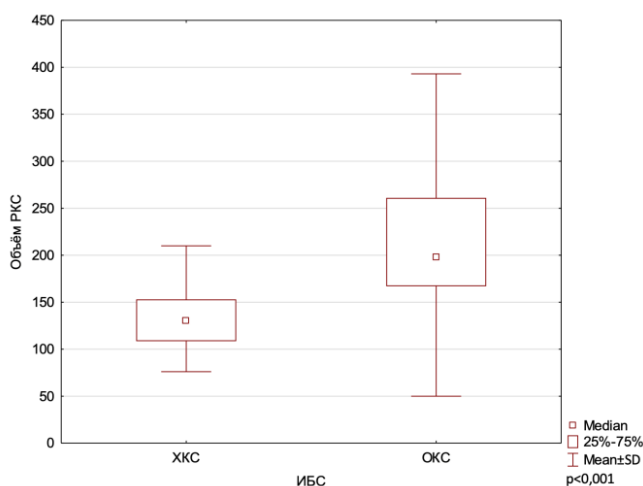
Выявлена сильная прямая корреляционная связь длительности ЧКВ, объёма РКС и значений эффективной дозы (ЭД) с наличием у пациентов ОКС. Так, средние значения времени ЧКВ, введённого РКС и ЭД были достоверно выше

в группе пациентов с ОКС (группа II), чем у пациентов с ХКС: $68,56 \pm 37,23$ против $41,4 \pm 24,78$ минут ($p=0,012$), $205,09 \pm 90,59$ против $135,46 \pm 35,88$ мл ($p<0,001$) и $7,13 \pm 3,6$ против $4,9 \pm 2,1$ м³ в соответственно ($p=0,003$), что может быть объяснено необходимостью дополнительного выполнения диагностической КАГ в группе ОКС, а также с потенциально более высокой сложностью рентгенэндоваскулярного вмешательства при ОКС (рисунки 17-19).



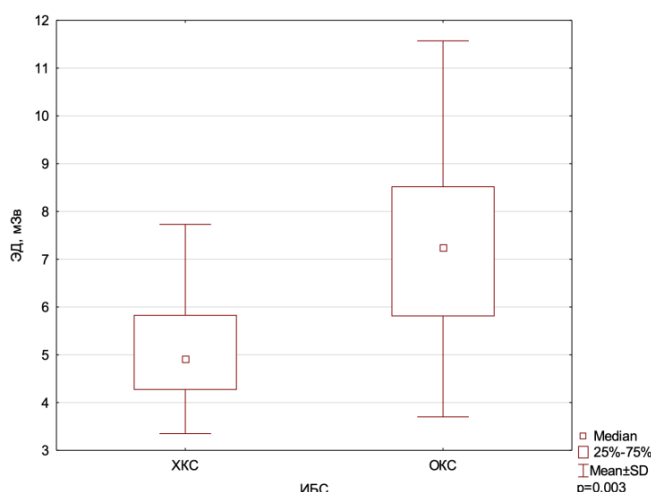
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 17 – Длительность ЧКВ у пациентов с ИБС



РКС – рентгеноконтрастное средство; ИБС – ишемическая болезнь сердца;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХКС – хронический коронарный синдром;
ОКС – острый коронарный синдром.

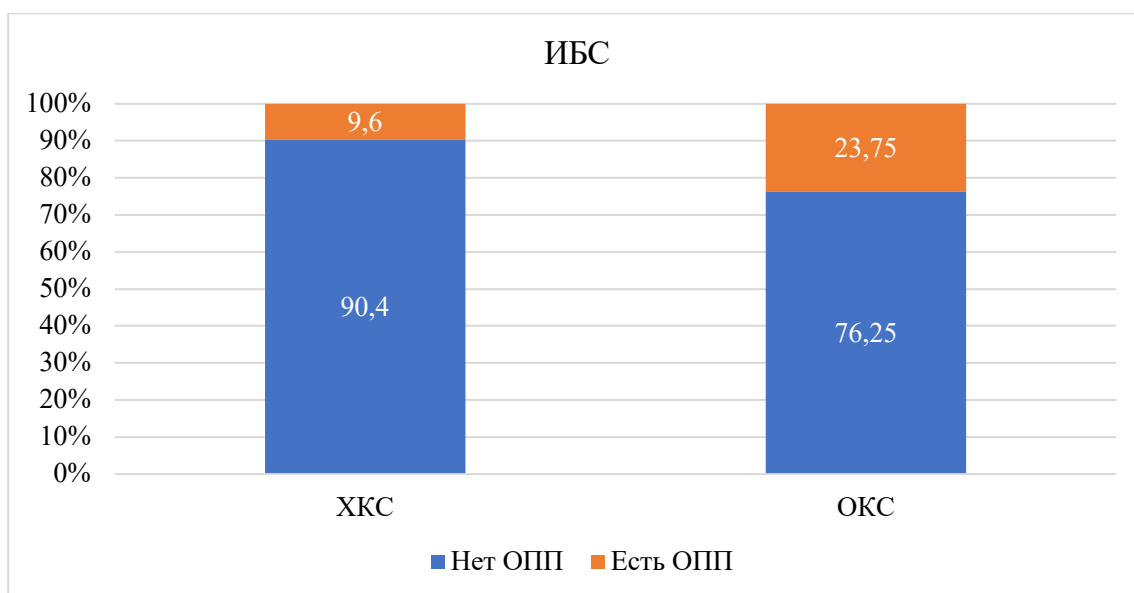
Рисунок 18 – Объём введённого РКС у пациентов с ИБС при ЧКВ



ЭД – эффективная доза; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
 ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ОКС – острый коронарный синдром; мЗв – миллизиверты.

Рисунок 19 – Показатели ЭД, полученной при ЧКВ, у пациентов с ИБС

В период госпитализации КИ-ОПП было выявлено у 24 (18,2%) из 132 пациентов с ИБС. Как представлено на рисунке 20, КИ-ОПП было выявлено у 5 из 52 больных в группе I (ХКС) и у 19 из 80 пациентов в группе II (ОКС).



ИБС – ишемическая болезнь сердца; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром;
 ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 20 – Распределение пациентов с ИБС по факту свершившегося КИ-ОПП

Частота КИ-ОПП в группах достоверно отличалась – 9,6% против 23,75% соответственно (ОР 2,92; 95% ДИ 1,09–8,41; $p=0,03$).

У всех 24 пациентов имело место госпитальное ОПП, обнаруженное в период от 2 до 7 суток.

3.1.2 Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств

Как видно из таблицы 16, уровни тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 (TIMP-2) и нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) в группах I и II до выполнения ЧКВ достоверно отличались. Уровень TIMP-2 в группе II был выше, чем в группе I – $34,64 \pm 15,38$ против $21,32 \pm 12,32$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$. Уровень NGAL в группе II также был выше и составил $329,47 \pm 197,15$ против $232,73 \pm 135,22$ нг/мл соответственно; $p = 0,002$. Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами достоверно не различались.

Таблица 16 – Уровни биомаркеров ОПП у пациентов с ИБС до ЧКВ

Биомаркер		Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value*
IL-6, нг/мл	M \pm SD	1,82 \pm 10,13	1,40 \pm 5,72	ns
	min \div max	0 \div 72,7	0 \div 39,4	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
IL-8, нг/мл	M \pm SD	6,98 \pm 7,38	9,2 \pm 15,17	ns
	min \div max	0 \div 44,1	0 \div 131	
	Me (LQ; UQ)	6 (3,4; 8,95)	7,2 (3,1; 11,25)	
TIMP-2, нг/мл	M \pm SD	21,32 \pm 12,32	34,64 \pm 15,38	<0,001
	min \div max	1,4 \div 58,3	14,6 \div 68,8	
	Me (LQ; UQ)	20,3 (12,75; 26,9)	30,35 (23,7; 38,75)	

Продолжение таблицы 16

Биомаркер		Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value*
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	19,12±8,63	17,25±13,78	ns
	min÷max	3,1÷37,3	2,8÷86	
	Me (LQ; UQ)	19,55 (12,4; 26,6)	14,05 (7; 23,65)	
NGAL, нг/мл	M±SD	232,73±135,22	329,47±197,15	0,002
	min÷max	38,4÷888	100,3÷1062,4	
	Me (LQ; UQ)	203,3 (161,7; 257,4)	264,3 (198,1; 384,1)	
A1M, нг/мл	M±SD	2893,87±1857,26	2794,9±1456,76	ns
	min÷max	810,3÷11189,3	858,2÷9095	
	Me (LQ; UQ)	2654,8 (1592; 3537)	2511,7 (1910,7; 3294,7)	
B2M, нг/мл	M±SD	3883,33±3020,37	3801,52±3656,97	ns
	min÷max	1700÷16509,5	1072,4÷21421,6	
	Me (LQ; UQ)	2960,8 (2210; 3914)	3003,2 (2075,1; 3644,6)	
CysC, нг/мл	M±SD	1794,17±2266,82	2586,1±4025,72	ns
	min÷max	411,8÷17207	614, 5÷36019	
	Me (LQ; UQ)	1450,6 (959; 2064)	1655,5 (1157,6; 3157,8)	
Примечание – ОПП – острое почечное повреждение; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α-1-микроглобулин; B2M – β-2-микроглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.				

При анализе значений биомаркеров почечного повреждения через 3 часа после ЧКВ у всех пациентов с ИБС выявлено достоверное различие уровней TIMP-2 и NGAL в группах I и II. Уровень TIMP-2 в группе II через 3 часа был выше, чем в группе I – 51,1±16,68 против 28,03±16,07 нг/мл соответственно, p<0,001. Значения NGAL в группе II также были выше и составили 576,34±400,06 против 267,63±185,62 нг/мл соответственно, p<0,001. Как продемонстрировано в таблице X, уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC через 3 часа после рентгенэндоваскулярного вмешательства между группами достоверно не отличались.

Значения биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ИБС через 3 часа после ЧКВ продемонстрированы в таблице 17.

Таблица 17 – Уровни биомаркеров ОПП у пациентов с ХКС через 3 часа после ЧКВ

Биомаркер		Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value*
IL-6, нг/мл	M±SD	2,23±9,77	3,40±12,95	ns
	min÷max	0÷68,5	0÷81,6	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
IL-8, нг/мл	M±SD	6,2±7,58	9,18±26,16	ns
	min÷max	0÷38	0÷182,3	
	Me (LQ; UQ)	4,9 (0; 10)	0 (0; 6,95)	
TIMP-2, нг/мл	M±SD	28,03±16,07	51,1±16,68	<0,001
	min÷max	8,3÷81,6	30,7÷99,5	
	Me (LQ; UQ)	24,3 (18,4; 32,9)	47,6 (38,8; 56,4)	
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	21,68±9,61	22,91±14,40	ns
	min÷max	4,3÷39,5	3,2÷65,7	
	Me (LQ; UQ)	21,6 (14,9; 29,45)	20 (10,05; 36,35)	
NGAL, нг/мл	M±SD	267,63±185,62	576,34±400,06	<0,001
	min÷max	68,9÷919,7	138,6÷1573,8	
	Me (LQ; UQ)	208,2 (121; 342,1)	446,5 (280,9; 649,6)	
A1M, нг/мл	M±SD	2921,91±1544,23	2873,92±1429,83	ns
	min÷max	1151,4÷9167,8	753,4÷9761	
	Me (LQ; UQ)	2726 (1965,7; 3224,6)	2669,4 (1815; 3632,7)	
B2M, нг/мл	M±SD	3891,54±2551,97	3822,62±2993,25	ns
	min÷max	1723,2÷14182,8	931÷18838,3	
	Me (LQ; UQ)	3010,5 (2405; 4683)	2924,6 (1993; 4226,5)	
CysC, нг/мл	M±SD	2394,11±1944,39	2161,58±1536,22	ns
	min÷max	591÷30972	539,3÷8524	
	Me (LQ; UQ)	2874 (1176,4; 11317)	1654,2 (999; 3044,8)	

Примечание – ОПП – острое почечное повреждение; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α-1-микроглобулин; B2M – β-2-микроглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.

Значения TIMP-2 и NGAL в группах I и II после ЧКВ имели достоверные различия через 24 часа после ЧКВ (таблица 18). Уровень TIMP-2 в группе II (ОКС) через 24 часа был выше, чем в подгруппе I (ХКС) – $58,72 \pm 28,37$ против $33,66 \pm 22,15$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$. Показатели NGAL в подгруппе II через 24 часа также были выше и составили $752,27 \pm 489,57$ против $354,24 \pm 370,50$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$. Достоверных различий в уровнях IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами при оценке через 24 часа после ЧКВ получено не было.

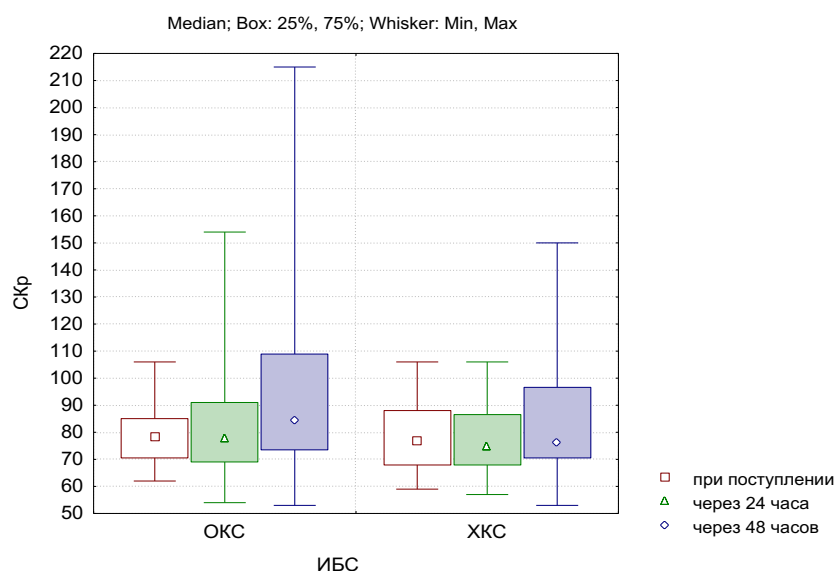
Таблица 18 – Уровни биомаркеров ОПП у пациентов с ИБС через 24 часа после ЧКВ

Биомаркер		Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value*
IL-6, нг/мл	M±SD	1,17±2,95	2,64±6,40	ns
	min÷max	0÷11,7	0÷38,1	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 2,8)	
IL-8, нг/мл	M±SD	9,03±8,18	10,77±9,68	ns
	min÷max	0÷56,1	0÷31,6	
	Me (LQ; UQ)	7,85 (4,75; 10,25)	9,5 (0; 16,75)	
TIMP-2, нг/мл	M±SD	33,66±22,15	58,72±28,37	<0,001
	min÷max	12,5÷106,9	22,7÷124,5	
	Me (LQ; UQ)	25,7 (22,05; 31,15)	46,3 (39,7; 70,95)	
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	18,74±8,42	22,37±14,17	ns
	min÷max	0,9÷33,6	0÷71,9	
	Me (LQ; UQ)	18,55 (11,7; 27,55)	19 (11; 32,25)	
NGAL, нг/мл	M±SD	354,24±370,50	752,27±489,57	<0,001
	min÷max	79,7÷1414,4	251,3÷1879,4	
	Me (LQ; UQ)	163,9 (134,5; 382,3)	535,3 (385,8; 826,2)	
A1M, нг/мл	M±SD	2754,72±1592,78	2860,4±1805,92	ns
	min÷max	1074,5÷9649,3	961,5÷9588	
	Me (LQ; UQ)	2387,8 (1927,7; 2906,7)	2327,9 (1700; 3453)	
B2M, нг/мл	M±SD	3554,27±2224,83	3530,97±2204,71	ns
	min÷max	1469,7÷12561,9	1336,4÷14293,7	
	Me (LQ; UQ)	2768,9 (2281,2; 3795,9)	3129,1 (2253; 3897)	

Продолжение таблицы 18

Биомаркер		Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value*
CysC, нг/мл	M±SD	2296,67±1583,17	2162,65±1489,58	ns
	min÷max	602÷31165	665,4÷9299	
	Me (LQ; UQ)	2693,4 (1332,2; 11806)	1645 (1213,5; 2791)	
Примечание – ОПП – острое почечное повреждение; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; А1М – α-1-микроглобулин; В2М – β-2-микроглобулин; CysC – цистатин С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.				

При анализе динамики СКр за время госпитализации в группах выявлена достоверная разница только при оценке СКр через 48 часов после ЧКВ – $97,8 \pm 35$ мкмоль/л у пациентов в группе II против $84,35 \pm 21,9$ мкмоль/л в группе I ($p=0,015$) (рисунок 21).



СКр – сывороточный креатинин; ИБС – ишемическая болезнь сердца;

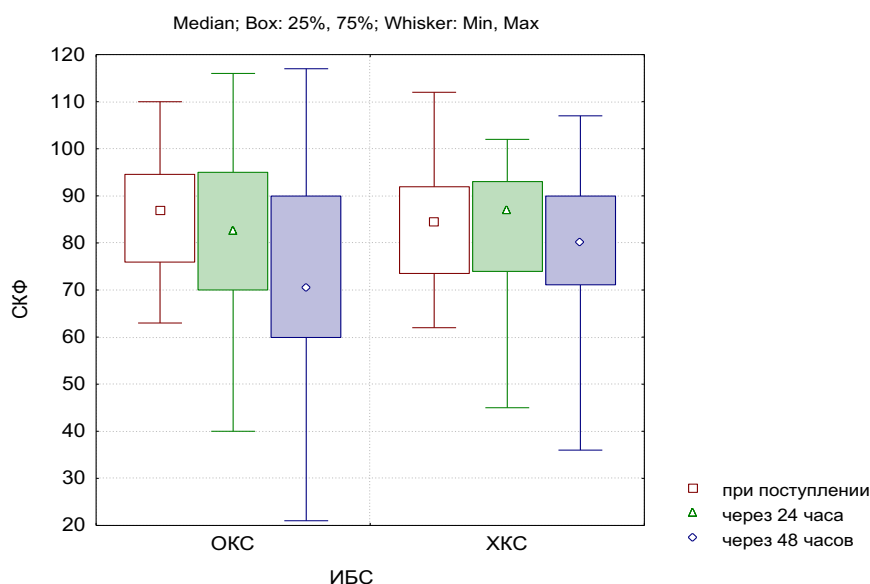
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром;

ХКС – хронический коронарный синдром.

Рисунок 21 – Динамика показателей СКр у пациентов с ИБС до и после ЧКВ

Как видно из рисунка 21, среди пациентов с ИБС, диагностически значимое повышение уровня СКр было обнаружено лишь через 48 часов после ЧКВ.

Однако по динамике расчётной СКФ (рисунок 22) группы достоверно не различались – в группе II показатели СКФ были незначительно ниже только через 48 часов после ЧКВ – $72,6 \pm 22,76$ против $77,6 \pm 16,93$ мл/мин/1,73м²; ($p=0,174$).

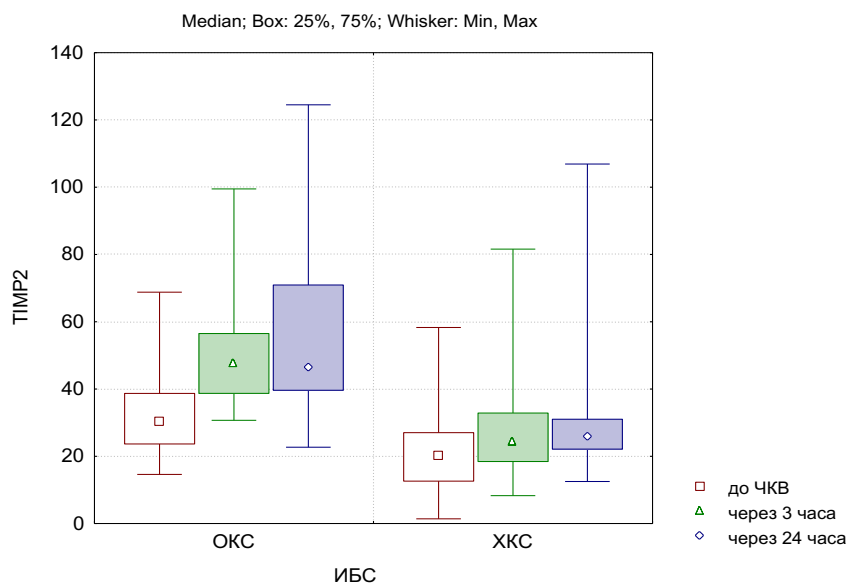


СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИБС – ишемическая болезнь сердца;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром;
 ХКС – хронический коронарный синдром.

Рисунок 22 – Динамика показателей СКФ у пациентов с ИБС до и после ЧКВ

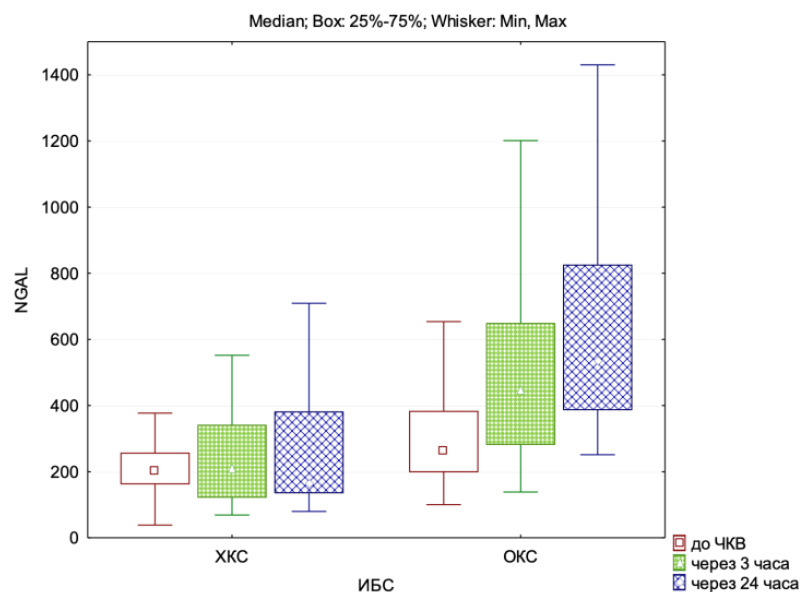
При анализе динамики двух маркеров ОПП (рисунки 23, 24), значения которых до и после ЧКВ различались в двух группах, было установлено, что значения TIMP-2 и NGAL в группе II (ОКС) через 24 часа после ЧКВ были выше, чем через 3 часа после ЧКВ ($p<0,001$) и значительно выше, чем до ЧКВ ($p<0,001$).

Как видно из рисунков 23, 24, среди всех пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, повышение уровня TIMP-2 и NGAL наблюдалось уже до выполнения рентгенэндоваскулярного вмешательства и в значительной степени сохранялось через 24 часа после ЧКВ.



TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-2; ИБС – ишемическая болезнь сердца;
 ХКС – хронический коронарный синдром; ОКС – острый коронарный синдром;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 23 – Динамика показателей TIMP-2 у пациентов с ИБС до и после ЧКВ



NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин;
 ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 24 – Динамика показателей NGAL у пациентов с ИБС до и после ЧКВ

3.2 Диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с хроническим коронарным синдромом до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств

3.2.1 Рентгенэндоваскулярные вмешательства у пациентов с хроническим коронарным синдромом

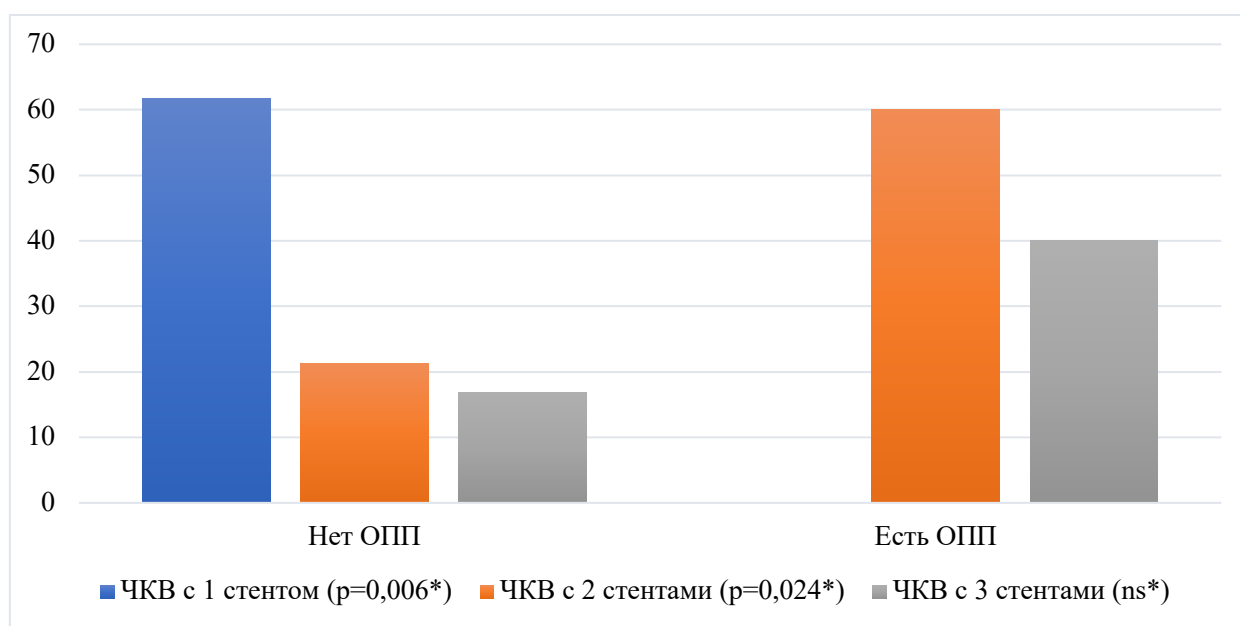
Как представлено в таблице 19, при анализе операционных показателей в подгруппах достоверной разницы в выборе артериального доступа, частоте выполнения ЧКВ и получаемой ДААТ выявлено не было. При оценке принимаемого антитромбоцитарного препарата была получена статистически достоверная разница: в подгруппе Ia большее число пациентов принимало клопидогрел, по сравнению с подгруппой Ib – 74,5% (n=35) против 40% (n=2); p=0,044, и меньше – тикагрелор (25,5% (n=12) против 60% (n=3); p=0,021). Умерших в обеих подгруппах не было.

Таблица 19 – Особенности рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с ХКС

Показатель		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value*
Артериальный доступ, n (%)	бедренный	3 (6,4)	0 (0)	ns
	лучевой	44 (93,6)	5 (100)	ns
Выполнение ЧКВ, n (%)		47 (100)	5 (100)	ns
ДААТ, n (%)		47 (100)	5 (100)	ns
Клопидогрел, n (%)		35 (74,5)	2 (40)	0,044
Тикагрелор, n (%)		12 (25,5)	3 (60)	0,021
Летальность, n (%)		0	0	ns

Примечание – ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий; АКШ – аортокоронарное шунтирование; РКС – рентгеноконтрастное средство; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

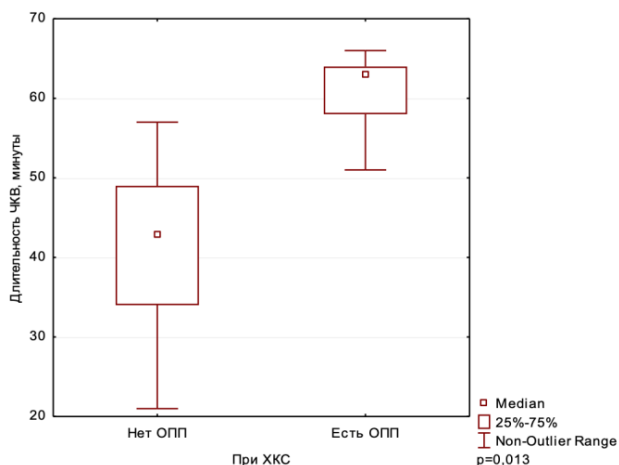
Пациентам из подгруппы Ib (КИ-ОПП) чаще выполнялось ЧКВ с двумя стентами ($p=0,024$), тогда как один стент получили только пациенты из подгруппы Ia ($p=0,006$). В процентном отношении пациентам с КИ-ОПП чаще имплантировалось 3 стента, но достоверной разницы обнаружено не было: 40% ($n=2$) против 17% ($n=8$) (рисунок 25).



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХКС – хронический коронарный синдром;
ОПП – острое повреждение почек; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

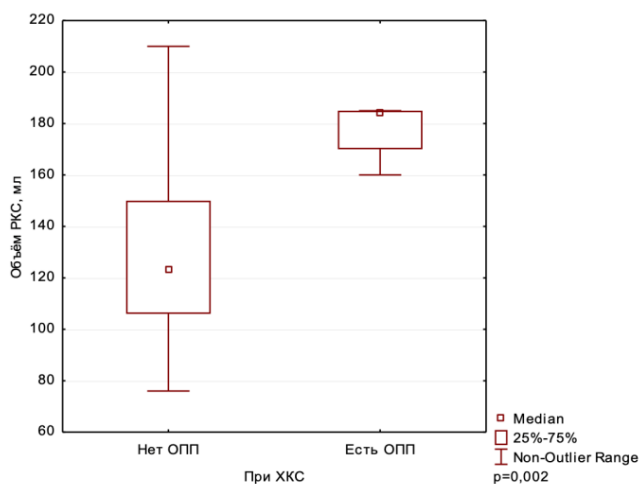
Рисунок 25 – Доля ЧКВ с различным количеством имплантированных стентов у пациентов с ХКС

Как видно из рисунков 26, 27, средние значения общей продолжительности оперативного вмешательства и объема введенного РКС в обеих подгруппах имели достоверное различие. Выявлена сильная прямая корреляционная связь длительности ЧКВ, объема РКС, ЭД и наличием КИ-ОПП. Так, средние значения введенного РКС и длительности ЧКВ были достоверно выше в группе пациентов с развившимся КИ-ОПП (подгруппа Ib), чем у пациентов без верифицированного КИ-ОПП: $185,80 \pm 26,80$ против $130,11 \pm 32,56$ мл ($p=0,002$) и $55,6 \pm 29,23$ против $38,5 \pm 21,18$ минут соответственно ($p=0,013$), что может быть объяснено повышенной сложностью ЧКВ с имплантацией двух и более стентов.



РКС – рентгеноконтрастное средство; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

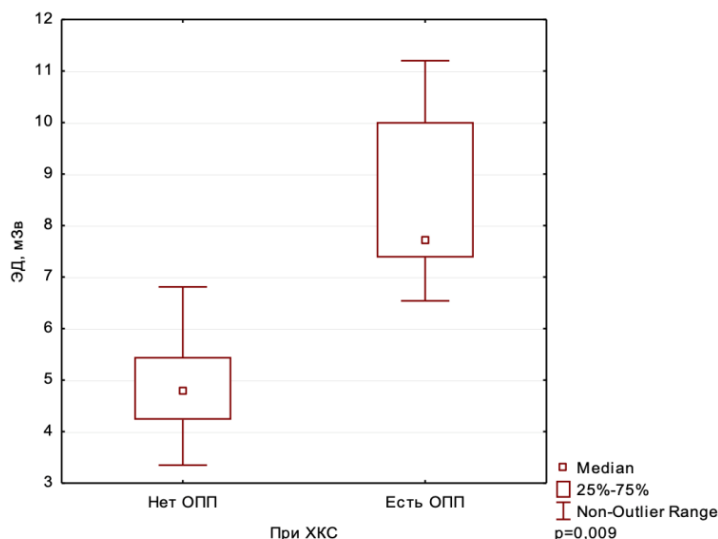
Рисунок 26 – Объём введённого РКС при ЧКВ у пациентов с ХКС.



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 27 – Длительность ЧКВ у пациентов с ХКС

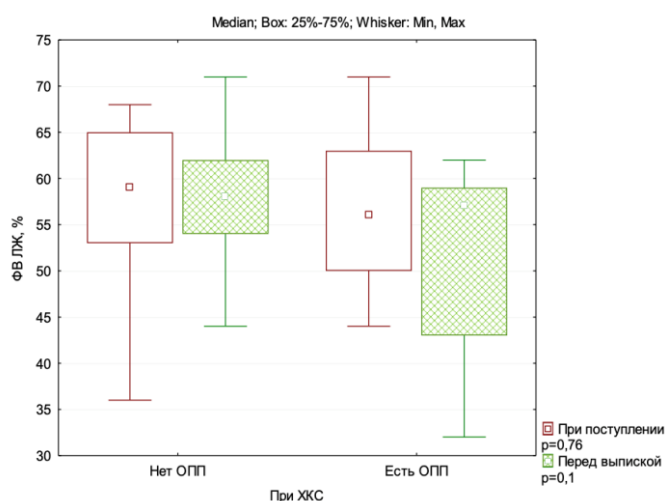
Показатели ЭД также были выше в подгруппе Ib и составили $8,92 \pm 2,35$ мЗв против $5,0 \pm 1,96$ мЗв в подгруппе Ia, что в свою очередь объясняется большей длительностью и повышенной сложностью вмешательств с двумя и более стентами (рисунок 28).



РКС – рентгеноконтрастное средство; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

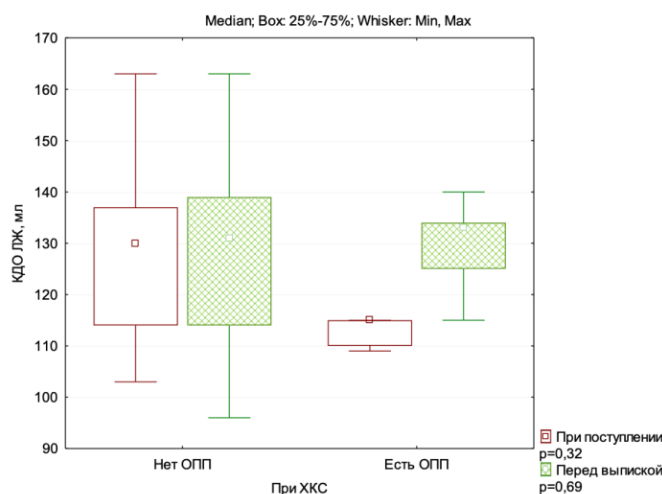
Рисунок 28 – Показатели ЭД при ЧКВ у пациентов с ХКС

При оценке показателей трансторакальной эхокардиографии в динамике у пациентов с ХКС достоверных различий по ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ в подгруппах получено не было (рисунки 29, 30).



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 29 – ФВ ЛЖ у пациентов с ХКС



КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка;
 ХКС – хронический коронарный синдром; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 30 – КДО ЛЖ у пациентов с ХКС

3.2.2 Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с хроническим коронарным синдромом до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств

Уровни TIMP-2 и NGAL в подгруппах Ia и Ib до выполнения ЧКВ имели достоверные различия. Концентрация TIMP-2 в сыворотке пациентов из подгруппы Ib (КИ-ОПП) был выше, чем в подгруппе Ia – $47,16 \pm 7,28$ против $18,57 \pm 9,13$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$. Уровень NGAL в подгруппе Ib также был выше и составил $343,54 \pm 144,86$ против $220,94 \pm 130,28$ нг/мл соответственно; $p = 0,024$. Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами достоверно не различались.

Значения биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ХКС до ЧКВ продемонстрированы в таблице 20.

Таблица 20 – Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ХКС до ЧКВ

Биомаркер		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value*
IL-6, нг/мл	M±SD	2,01±10,65	0±0	ns
	min÷max	0÷44,1	0÷0	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
IL-8, нг/мл	M±SD	6,79±7,3	8,8±8,72	ns
	min÷max	0÷44,1	0÷18,2	
	Me (LQ; UQ)	6 (3,2; 8,9)	3,8 (3,8; 18,2)	
TIMP-2, нг/мл	M±SD	18,57±9,13	47,16±7,28	<0,001
	min÷max	1,4÷41,8	41,1÷58,3	
	Me (LQ; UQ)	19,9 (11,8; 24,2)	43 (42,6; 50,8)	
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	19,41±8,54	16,44±10,01	ns
	min÷max	3,1÷37,3	8,8÷27,4	
	Me (LQ; UQ)	19,8 (13; 26,6)	9,3 (9,3; 27,4)	
NGAL, нг/мл	M±SD	220,94±130,28	343,54±144,86	0,024
	min÷max	38,4÷888	217,1÷553,5	
	Me (LQ; UQ)	188,6 (158; 255,5)	274,8 (238,6; 433,7)	
A1M, нг/мл	M±SD	3000,54±1919,15	1891,10±482,97	ns
	min÷max	810,3÷11189,3	1161,7÷2351	
	Me (LQ; UQ)	2820,7 (1577,4; 3619,5)	2061 (1661,9; 2219,9)	
B2M, нг/мл	M±SD	3827,63±3141,08	4406,96±1571,95	ns
	min÷max	1700÷16509,5	2914,5÷6715,6	
	Me (LQ; UQ)	2857,2 (2111,5; 3787,3)	3608,8 (3478,8; 5317,1)	
CysC, нг/мл	M±SD	1800,33±2381,00	1736,26±561,93	ns
	min÷max	411,8÷17207	1201,3÷2468,8	
	Me (LQ; UQ)	1449,6 (921,7; 2055,9)	1548,6 (1281,3; 2181,3)	

Примечание – ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α-1-микροглобулин; B2M – β-2-микροглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.

При анализе значений биомаркеров почечного повреждения через 3 часа после ЧКВ выявлено достоверное различие уровней TIMP-2 и NGAL-2 в упомянутых подгруппах. Значения TIMP-2 в подгруппе Ib (КИ-ОПП) через 3 часа были выше, чем в подгруппе Ia – $66,3 \pm 8,8$ против $23,96 \pm 10,17$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$. Уровень NGAL в подгруппе Ib также был выше и составил $682,58 \pm 161,85$ против $223,49 \pm 123,35$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$. Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, $\alpha 1M$, CysC через 3 часа между группами достоверно не различались (таблица 21).

Таблица 21 – Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ХКС через 3 часа после ЧКВ

Биомаркер		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value*
IL-6, нг/мл	M±SD	2,47±10,25	0±0	ns
	min÷max	0÷68,5	0÷0	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
IL-8, нг/мл	M±SD	5,56±7,30	12,14±8,5	ns
	min÷max	0÷38	5,5÷26,3	
	Me (LQ; UQ)	4 (0; 9,5)	11,7 (5,5; 11,7)	
TIMP-2, нг/мл	M±SD	23,96±10,17	66,30±8,8	<0,001
	min÷max	8,3÷57,1	59,9÷81,6	
	Me (LQ; UQ)	23,6 (18,1; 29,1)	62,4 (61,9; 65,7)	
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	22,06±9,66	18,2±8,91	ns
	min÷max	4,3÷39,5	9,4÷29,8	
	Me (LQ; UQ)	22,9 (15; 30,3)	18,1 (9,7; 24)	
NGAL, нг/мл	M±SD	223,49±123,35	682,58±161,85	<0,001
	min÷max	68,9÷493,1	511,4÷919,7	
	Me (LQ; UQ)	194,7 (117,8; 306,4)	710,3 (551,8; 719,7)	
$\alpha 1M$, нг/мл	M±SD	2927,71±1618,93	2867,32±509,32	ns
	min÷max	1151,4÷9167,8	2362,7÷3547,6	
	Me (LQ; UQ)	2695,3 (1925; 3241,1)	2851,7 (2395,4; 3179,2)	

Продолжение таблицы 21

Биомаркер		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value*
B2M, нг/мл	M±SD	3898,87±2635,74	3822,6±1770,95	ns
	min÷max	1723,2÷14182,8	1962,8÷6132,6	
	Me (LQ; UQ)	3032,8 (2382,4; 4683)	2969,9 (2811; 5236,7)	
CysC, нг/мл	M±SD	7107,84±7764,9	10085±11930,2	ns
	min÷max	591÷30972	1415,8÷27112	
	Me (LQ; UQ)	2924,4 (1088,7; 11182)	2167,6 (1454,6; 18275)	

Примечание – ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; α 1M – α -1-микроглобулин; B2M – β -2-микроглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.

Из таблицы 22 следует, что сывороточная концентрация TIMP-2 и NGAL в подгруппах Ia и Ib через 24 часа после ЧКВ достоверно отличалась. Уровень TIMP-2 в подгруппе Ib через 24 часа был выше, чем в подгруппе Ia – 91,58±11,27 против 27,5±11,4 нг/мл соответственно, $p < 0,001$. Уровень NGAL в подгруппе Ib через 24 часа также был выше и составил 1103,5±167,1 против 272,5±286,8 нг/мл соответственно, $p = 0,001$. Достоверных различий в уровнях IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, α 1M, CysC между группами при оценке через 24 часа после ЧКВ получено не было.

Таблица 22 – Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ХКС через 24 часа после ЧКВ

Биомаркер		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value*
IL-6, нг/мл	M±SD	1,3±3,07	0±0	ns
	min÷max	0÷11,7	0÷0	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	

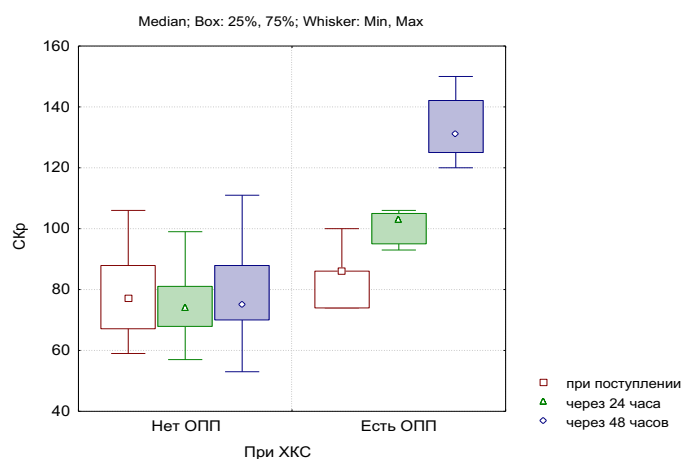
Продолжение таблицы 22

Биомаркер		Подгруппа Ia (n=47)	Подгруппа Ib (n=5)	p-value*
IL-8, нг/мл	M±SD	8,1±4,7	17,64±22,24	ns
	min÷max	0 ÷19,4	2,2÷56,1	
	Me (LQ; UQ)	7,7 (4,8; 10,2)	8 (4,7; 17,2)	
TIMP-2, нг/мл	M±SD	27,5±11,4	91,6±11,3	<0,001
	min÷max	12,5÷69,3	78,8÷106,9	
	Me (LQ; UQ)	24,4 (21,7; 29,7)	91,6 (83; 97,6)	
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	19±8,6	16,64±6,46	ns
	min÷max	0,9÷33,6	8,5÷24	
	Me (LQ; UQ)	18,6 (11,9; 28,1)	18,5 (11,5; 20,7)	
NGAL, нг/мл	M±SD	272,5±286,8	1103,5±167,1	0,001
	min÷max	79,7÷1414,4	932,8÷1300,2	
	Me (LQ; UQ)	162,7 (132,7; 348,6)	1038,7 (983,5; 1262,4)	
A1M, нг/мл	M±SD	2809±1664,6	2244,46±348,26	ns
	min÷max	1074,5÷9649,3	1914,6÷2729,1	
	Me (LQ; UQ)	2423,6 (1816,4; 2860,4)	2048,5 (2039; 2491,1)	
B2M, нг/мл	M±SD	3515,75±2266,4	3916,4±1964,55	ns
	min÷max	1469,7÷12561,9	1677÷7064,2	
	Me (LQ; UQ)	2650 (2278,6; 3665,3)	3771,4 (3217; 3852,3)	
CysC, нг/мл	M±SD	6963,7±7694,7	9681,6±10929,45	ns
	min÷max	602÷31165	1474,9÷23926	
	Me (LQ; UQ)	2723,9 (1300,6; 10676)	2351 (1582; 19074)	

Примечание – ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α-1-микроглобулин; B2M – β-2-микроглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.

При анализе динамики СКр в подгруппах выявлена достоверная разница (рисунок 31). У пациентов в подгруппе Ib показатели СКр через 24 часа были выше, чем у пациентов в подгруппе Ia (100,4±5,98 против 75,9±11,32 мкмоль/л; p=0,001),

но в абсолютных цифрах это повышение было недостаточным, для верификации диагноза КИ-ОПП в данной временной точке. Через 48 часов уровни СКр также достоверно различались в подгруппах ($133,6 \pm 12,3$ у пациентов с КИ-ОПП против $79,1 \pm 15,03$ мкмоль/л; $p < 0,001$), что позволило в подгруппе Ib верифицировать развитие КИ-ОПП.

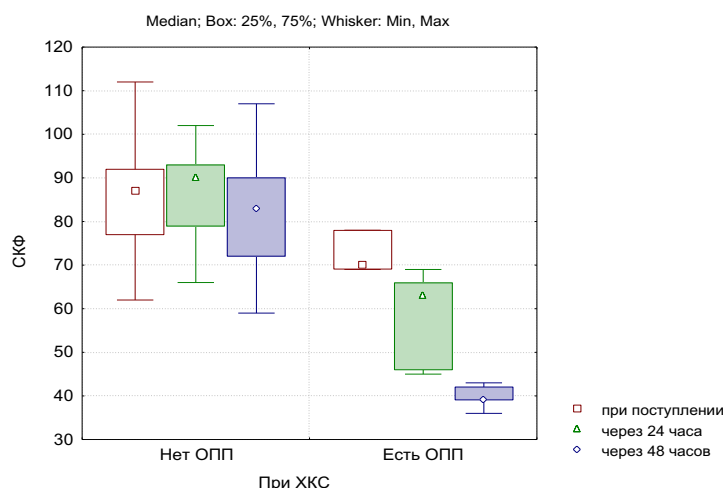


СКр – сывороточный креатинин; ХКС – хронический коронарный синдром;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 31 – Динамика показателей СКр у пациентов с ХКС до и после ЧКВ

Аналогично получены результаты и по расчётной СКФ (рисунок 32). У пациентов в подгруппе Ib цифры СКФ через 24 часа были ниже, чем у пациентов в подгруппе Ia ($61,8 \pm 10,43$ против $85,7 \pm 10$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$; $p < 0,001$), но снижение было также недостаточным для верификации ОПП в данной временной точке (СКФ оставалась выше 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$). Через 48 часов цифры СКФ уже значительно различались в подгруппах – $39,8 \pm 2,77$ у пациентов с КИ-ОПП против $81,6 \pm 12,06$ мкмоль/л; $p < 0,001$.

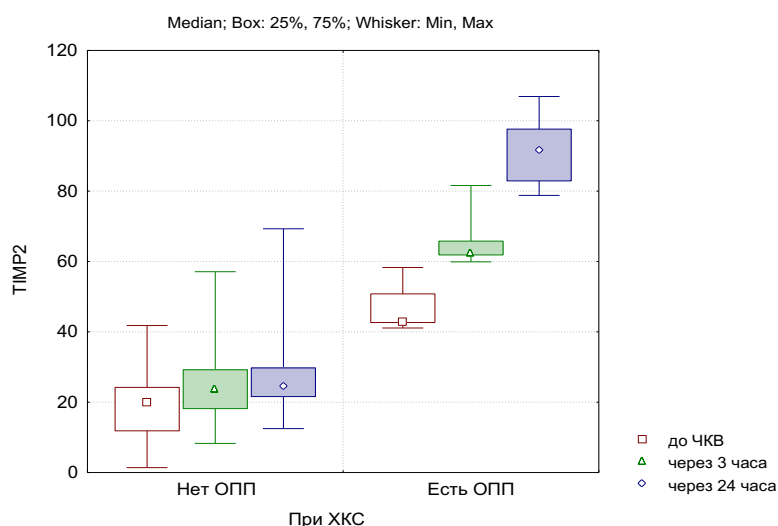
Как видно из рисунков 31, 32, среди пациентов, у которых причиной госпитализации являлся ХКС и у которых после ЧКВ развилось КИ-ОПП, диагностически значимые повышение уровня СКр и соответствующее снижение СКФ были обнаружены лишь через 48 часов после ЧКВ.



СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

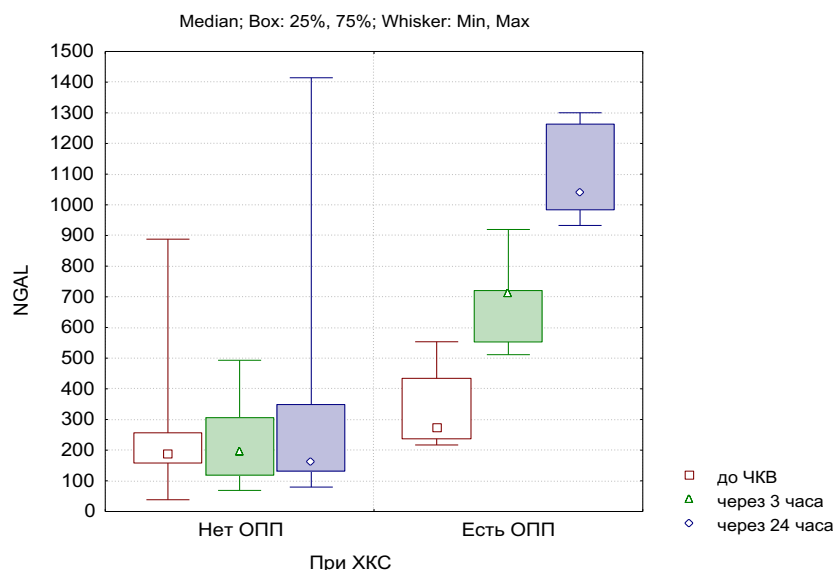
Рисунок 32 – Динамика показателей СКФ у пациентов с ХКС до и после ЧКВ

При анализе динамики двух маркеров ОПП (рисунки 33, 34), значения которых до и после ЧКВ различались в двух подгруппах, было установлено, что значения TIMP-2 и NGAL в подгруппе Ib через 24 часа после ЧКВ были выше, чем через 3 часа после ЧКВ ($p < 0,001$) и значительно выше, чем до ЧКВ ($p < 0,001$).



TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 33 – Концентрация TIMP-2 у пациентов с ХКС до и после ЧКВ



NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин-2;
 ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
 ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 34 – Концентрация NGAL у пациентов с ХКС до и после ЧКВ

Среди пациентов с ХКС, у которых после ЧКВ развилось КИ-ОПП, клинически значимые повышение уровня СКр и снижение СКФ были обнаружены лишь через 48 часов после ЧКВ, в то время как повышение уровня TIMP-2 и NGAL наблюдалось уже до выполнения рентгенэндоваскулярного вмешательства и сохранялось через 24 часа после ЧКВ. Наблюдение, вероятнее всего, связано с продолжающимся субклиническим почечным повреждением, верифицированным биомаркерами в первые сутки после ЧКВ, на фоне которого значения СКр и СКФ оставались относительно нормальными и не позволяли верифицировать ОПП.

3.3 Диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств

3.3.1 Рентгенэндоваскулярные вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом

При анализе особенностей рентгенэндоваскулярных вмешательств в подгруппах достоверной разницы в выборе артериального доступа получено не было. Всем пациентам в подгруппе IIb было выполнено ЧКВ, тогда как в подгруппе IIa диагностическая КАГ перешла в ЧКВ только в 75,3% случаев (n=46); p=0,011. В группе КИ-ОПП (IIb) не было пациентов, которым после КАГ рекомендовалось АКШ (p=0,053). Все пациенты в двух подгруппах получали ДААТ. При оценке принимаемого антитромбоцитарного препарата статистически достоверной разницы получено не было. Умерших среди пациентов без КИ-ОПП не было, в то время как летальность в подгруппе КИ-ОПП составила 10,5% (n=2); p=0,014 (таблица 23).

Таблица 23 – Особенности рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с ХКС и ОКС

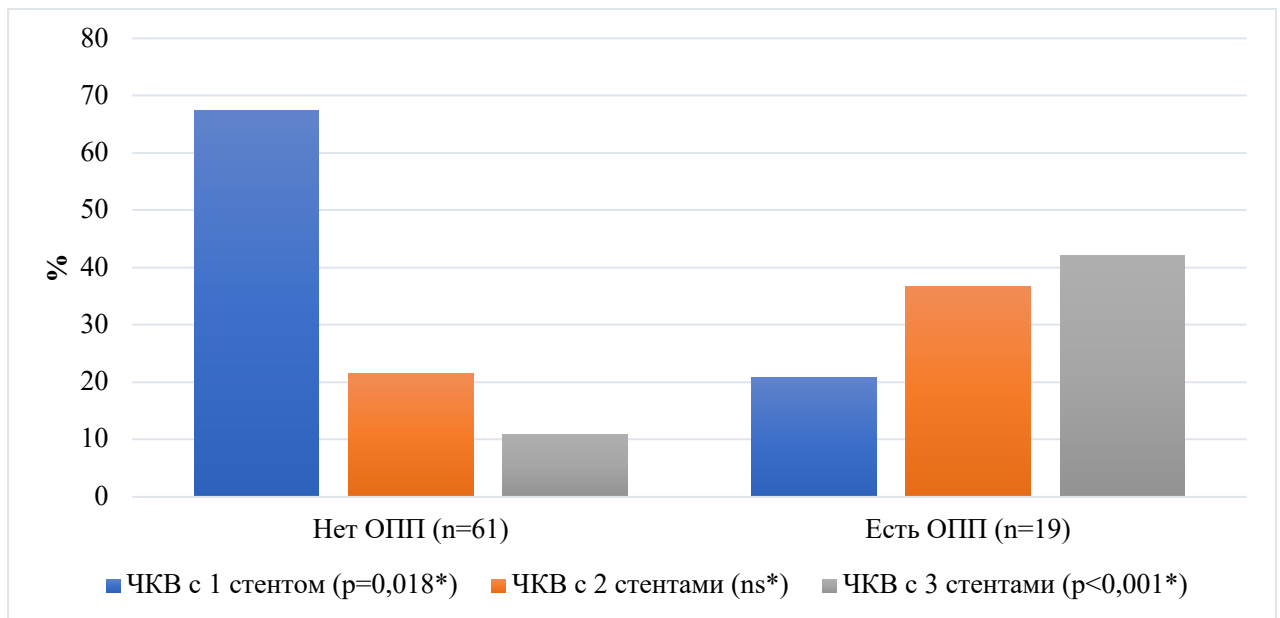
Показатель		Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value*
Артериальный доступ, n (%)	бедренный	4 (6,5)	1 (5,2)	ns
	лучевой	57 (93,5)	18 (94,8)	ns
ИМБОКА, n (%)		3 (5)	0 (0)	ns
АКШ, n (%)		12 (19,7)	0 (0)	0,053
Выполнение ЧКВ, n (%)		46 (75,3)	19 (100)	0,011
ДААТ, n (%)		61 (100)	19 (100)	ns
Клопидогрел, n (%)		47 (77)	15 (78,9)	ns

Продолжение таблицы 23

Показатель	Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value*
Тикагрелор, n (%)	14 (23)	4 (21,1)	ns
Эптифибатид, n (%)	0 (0)	4 (21)	<0,001
Летальность, n (%)	0 (0)	2 (10,5)	0,014

Примечание – ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМБЖКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий; АКШ – аортокоронарное шунтирование; РКС – рентгеноконтрастное средство; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

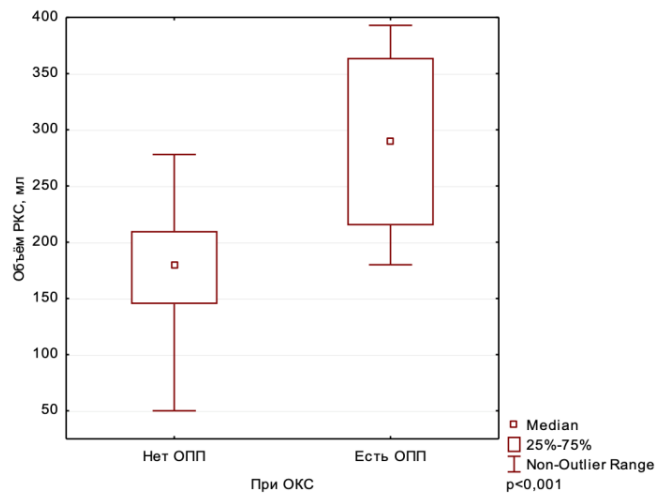
Как видно из рисунка 35, пациентам из подгруппы IIb (КИ-ОПП) чаще выполнялось ЧКВ с тремя стентами ($p < 0,001$), тогда как один стент имплантировался чаще пациентам из подгруппы IIa ($p = 0,018$). В процентном отношении пациентам с КИ-ОПП также чаще имплантировалось 2 стента, но достоверной разницы обнаружено не было: 36,8% ($n=7$) против 21,7% ($n=10$).



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром; ОПП – острое почечное повреждение; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

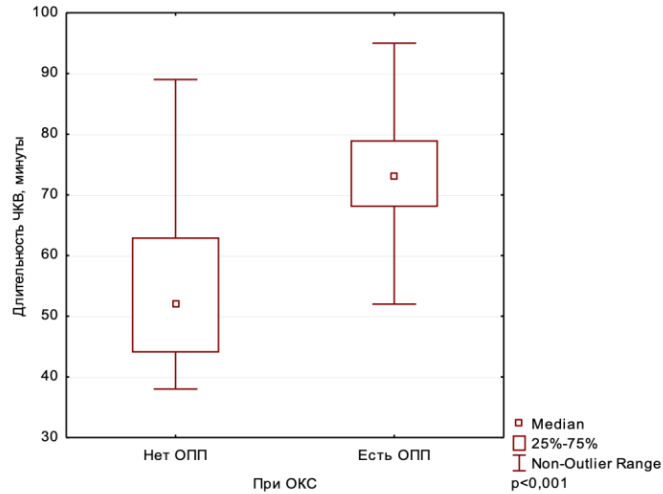
Рисунок 35 – Доля ЧКВ с различным количеством имплантированных стентов у пациентов с ОКС

Как представлено на рисунках 36, 37, средние значения общей продолжительности оперативного вмешательства, объёма введённого РКС и показателей ЭД в обеих подгруппах имели достоверное различие. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между длительностью ЧКВ, объёмом РКС, ЭД и наличием КИ-ОПП. Так, средние значения введённого РКС и длительности ЧКВ были достоверно выше в группе пациентов с развившимся КИ-ОПП (подгруппа Ib), чем у пациентов без верифицированного КИ-ОПП: $185,80 \pm 26,80$ против $130,11 \pm 32,56$ мл ($p=0,002$) и $55,6 \pm 29,23$ против $38,5 \pm 21,18$ минут соответственно ($p=0,013$), что может быть объяснено более сложным ЧКВ с имплантацией двух и более стентов.



РКС – рентгеноконтрастное средство; ОКС – острый коронарный синдром;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

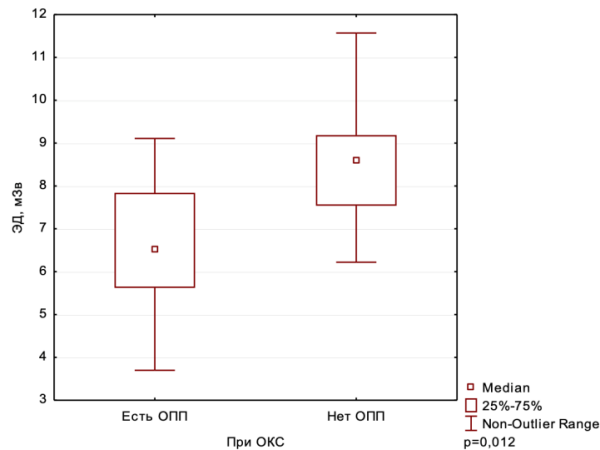
Рисунок 36 – Объём введённого РКС при ЧКВ у пациентов с ОКС



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКС – острый коронарный синдром;
ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 37 – Длительность ЧКВ у пациентов с ОКС

ЭД в подгруппе КИ-ОПП (Ib) была выше и составила $8,9 \pm 2,8$ мЗв против $6,8 \pm 2,3$ мЗв, что также объясняется повышенной продолжительностью ЧКВ в подгруппе Ib (рисунок 38).

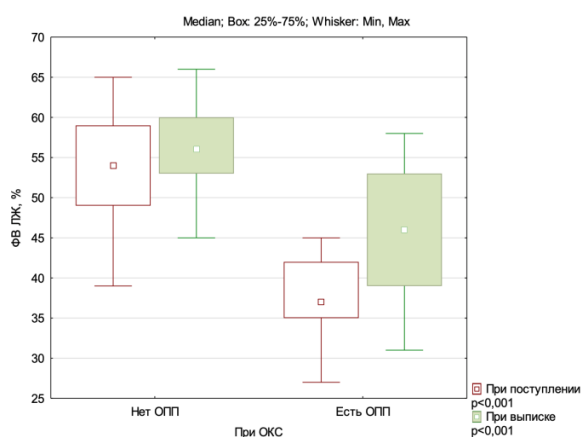


ЭД – эффективная доза; РКС – рентгеноконтрастное средство; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 38 – Показатели ЭД при ЧКВ у пациентов с ОКС

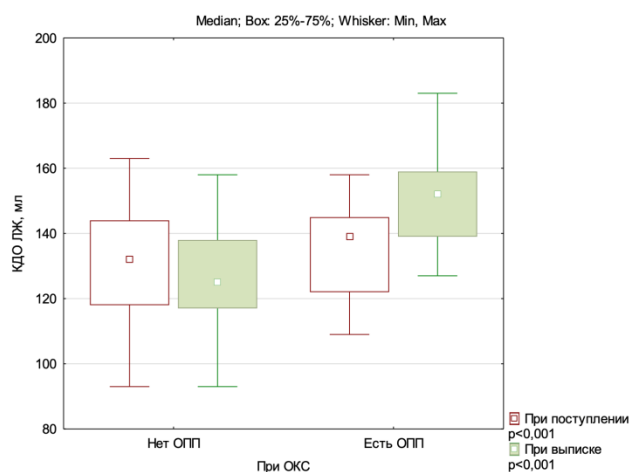
При оценке показателей трансторакальной эхокардиографии в динамике в подгруппах достоверная разница была получена и по ФВ ЛЖ, и по КДО ЛЖ.

При поступлении в подгруппе Ib ФВ ЛЖ была ниже, а КДО ЛЖ был выше, чем в подгруппе Ia – $37,8 \pm 4,86\%$ против $53,98 \pm 7,17\%$ ($p < 0,001$) и $135,11 \pm 14,93$ против $130,2 \pm 17,8$ мл ($p < 0,001$) соответственно (рисунки 39, 40). Данное различие, вероятно, обусловлено повышенной частотой ПИКС и более тяжёлым состоянием при поступлении в подгруппе Ib.



КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 39 – КДО ЛЖ у пациентов с ОКС до ЧКВ и перед выпиской из стационара



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 40 – ФВ ЛЖ у пациентов с ОКС до ЧКВ и перед выпиской из стационара

3.3.2 Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом до и после рентгенэндоваскулярного вмешательства

Уровни TIMP-2 и NGAL в подгруппах IIa и IIb до выполнения ЧКВ имели достоверные различия. Концентрация TIMP-2 в сыворотке пациентов из подгруппы IIb (КИ-ОПП) был выше, чем в подгруппе IIa – $58,51 \pm 8,11$ против $27,21 \pm 7,43$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$. Уровень NGAL в подгруппе IIb также был выше и составил $617,01 \pm 203,61$ против $239,9 \pm 12,19$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$. Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами достоверно не различались.

Значения биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ОКС до ЧКВ продемонстрированы в таблице 24.

Таблица 24 – Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ОКС до ЧКВ

Биомаркер		Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value*
IL-6, нг/мл	M \pm SD	1,84 \pm 6,50	0 \pm 0	ns
	min \div max	0 \div 39,4	0 \div 0	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	
IL-8, нг/мл	M \pm SD	8,86 \pm 17,15	10,29 \pm 5,25	ns
	min \div max	0 \div 131	3 \div 19,6	
	Me (LQ; UQ)	7,2 (0; 10,1)	8,2 (5,9; 15,7)	
TIMP-2, нг/мл	M \pm SD	27,21 \pm 7,43	58,51 \pm 8,11	<0,001
	min \div max	14,6 \div 39,2	46,2 \div 68,8	
	Me (LQ; UQ)	27,3 (21,7; 34)	60,3 (48,7; 65,2)	
IGFBP-7, нг/мл	M \pm SD	16,56 \pm 12,19	19,44 \pm 18,19	ns
	min \div max	3 \div 55,7	2,8 \div 86	
	Me (LQ; UQ)	13,9 (6,9; 23)	16,7 (8,2; 25,7)	

Продолжение таблицы 24

Биомаркер		Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value*
NGAL, нг/мл	M±SD	239,9±12,19	617,01±203,61	<0,001
	min÷max	100,3÷397,4	387,8÷1062,4	
	Me (LQ; UQ)	234,3 (190,9; 271,2)	588,3 (449,9; 681,4)	
A1M, нг/мл	M±SD	2848,52±1594,98	2623,13±890,61	ns
	min÷max	858,2÷9095	1346,3÷4358,8	
	Me (LQ; UQ)	2516,2 (1895; 3431,4)	2234,3 (1926,4; 3251,9)	
B2M, нг/мл	M±SD	4061,39±4072,32	2967,22±1565,81	ns
	min÷max	1072,4÷21421,6	1350,5÷8113,8	
	Me (LQ; UQ)	3023,3 (2165,8; 3667,2)	2654,2 (1954,3; 3622,1)	
CysC, нг/мл	M±SD	2732,16±4573,45	2117,07±1049,75	ns
	min÷max	614,5÷36019	648,1÷4018,8	
	Me (LQ; UQ)	1625 (1155,7; 3183,8)	1972,3 (1159,6; 3131,9)	
Примечание – ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α-1-микроглобулин; B2M – β-2-микроглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.				

При анализе значений биомаркеров почечного повреждения через 3 часа после ЧКВ выявлено достоверное различие уровней IL-6, TIMP-2 и NGAL-2 в упомянутых подгруппах (таблица 25). Значения TIMP-2 в подгруппе IIb (КИ-ОПП) через 3 часа были выше, чем в подгруппе IIa – 77,11±10,88 против 42,99±7,06 нг/мл соответственно; p<0,001. Уровень NGAL в подгруппе IIb также был выше и составил 1196,34±301,84 против 383,2±154,14 нг/мл соответственно; p<0,001. Достоверных различий в уровнях IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами при оценке через 3 часа между группами достоверно не различались.

Таблица 25 – Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ОКС через 3 часа после ЧКВ

Биомаркер		Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value*
IL-6, нг/мл	M±SD	1,45±3,2	2,65±2,44	ns
	min÷max	0÷13,2	0÷15,6	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 2,9)	
IL-8, нг/мл	M±SD	9,49±28,72	8,18±15,86	ns
	min÷max	0÷182,3	0÷48	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 6,9)	0 (0; 14,7)	
TIMP-2, нг/мл	M±SD	42,99±7,06	77,11±10,88	<0,001
	min÷max	30,7÷57,1	57,8÷99,5	
	Me (LQ; UQ)	42,4 (37,9; 48,9)	78,7 (66; 83,6)	
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	22,3±15,23	24,85±11,45	ns
	min÷max	3,2÷65,7	8,3÷45,6	
	Me (LQ; UQ)	19,1 (9,2; 37,1)	24 (17,2; 35,4)	
NGAL, нг/мл	M±SD	383,23±154,14	1196,34±301,84	<0,001
	min÷max	138,6÷682,2	519,2÷1573,8	
	Me (LQ; UQ)	369,6 (246,3; 531,2)	1302,7 (893,6; 1444,7)	
A1M, нг/мл	M±SD	2704,63±1221,24	3417,42±1895,34	ns
	min÷max	753,4÷7283	1384÷9761	
	Me (LQ; UQ)	2606,9 (1765,4; 3558,5)	2940,7 (2203,5; 4318,4)	
B2M, нг/мл	M±SD	3956,44±3275,2	3392,98±1819,49	ns
	min÷max	931÷18838,3	1294,3÷7651,1	
	Me (LQ; UQ)	2782,8 (1936,8; 4273,2)	3457,4 (2024; 4014,2)	
CysC, нг/мл	M±SD	2122,45±1493,87	2287,22±1702,08	ns
	min÷max	539,3÷8524	780,4÷7891,1	
	Me (LQ; UQ)	1602,7 (986,4; 3327,8)	1874,7 (1014,7; 2761,9)	

Примечание – ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α-1-микροглобулин; B2M – β-2-микροглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.

Сывороточная концентрация TIMP-2 и NGAL в подгруппах IIa и IIb через 24 часа после ЧКВ в подгруппах имели достоверные различия. Уровень TIMP-2 в подгруппе IIb через 24 часа был выше, чем в подгруппе IIa – $105,87 \pm 11,94$ против $44,03 \pm 9,69$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$. Уровень NGAL в подгруппе IIb через 24 часа также был выше и составил $1576,65 \pm 172,73$ против $495,5 \pm 156,19$ нг/мл соответственно; $p < 0,001$. Достоверных различий в уровнях IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами при оценке биомаркеров через 24 часа после ЧКВ получено не было (таблица 26).

Таблица 26 – Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ОКС через 24 часа после ЧКВ

Биомаркер		Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value*
IL-6, нг/мл	M±SD	1,63±4,3	1,87±3,2	ns
	min÷max	0÷26,2	0÷33,1	
	Me (LQ; UQ)	0 (0; 0)	0 (0; 1,6)	
IL-8, нг/мл	M±SD	10,83±9,45	10,58±10,66	ns
	min÷max	0÷31,6	0÷30,7	
	Me (LQ; UQ)	9,9 (0; 16,3)	7,4 (0; 20,1)	
TIMP-2, нг/мл	M±SD	44,03±9,69	105,87±11,94	<0,001
	min÷max	22,7÷76,3	77,9÷124,5	
	Me (LQ; UQ)	44,2 (37,2; 48,6)	105,8 (99,2; 115,7)	
IGFBP-7, нг/мл	M±SD	23,51±14,85	18,7±11,3	ns
	min÷max	0÷71,9	3,9÷47,9	
	Me (LQ; UQ)	21,1 (11,1; 33,5)	14,5 (10,3; 25,3)	
NGAL, нг/мл	M±SD	495,5±156,19	1576,65±172,73	<0,001
	min÷max	251,3÷839,1	1236÷1879,4	
	Me (LQ; UQ)	474 (372,5; 590,8)	1591,7 (1430,1; 1684,6)	
A1M, нг/мл	M±SD	2996,64±1939,04	2423,01±1231,21	ns
	min÷max	961,5÷9588	1097,5÷5826	
	Me (LQ; UQ)	2503,4 (1834,1; 3485)	2170 (1509,6; 3003,1)	

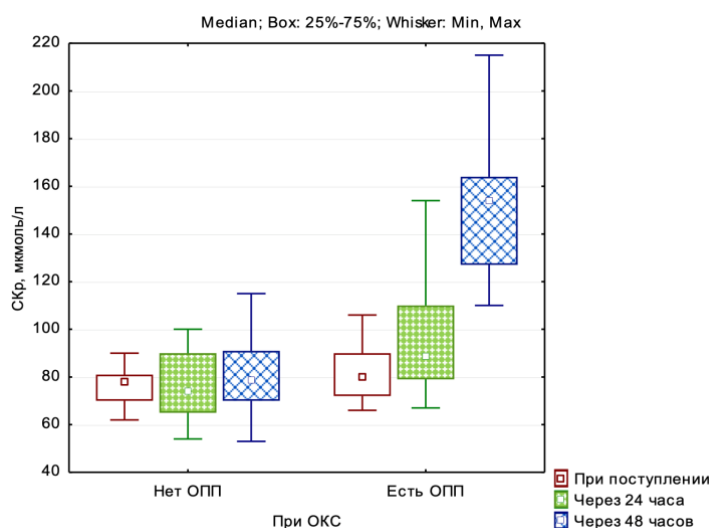
Продолжение таблицы 26

Биомаркер		Подгруппа IIa (n=61)	Подгруппа IIb (n=19)	p-value*
B2M, нг/мл	M±SD	3617,52±2207,38	3253,09±2232,63	ns
	min÷max	1336,4÷14293,7	1571,3 ÷11683,7	
	Me (LQ; UQ)	3170 (2412,4; 3875,2)	2434,8 (2000,8; 3920,2)	
CysC, нг/мл	M±SD	2234,24±1637,34	1932,83±853,78	ns
	min÷max	665,4÷9299	861,4÷3597,5	
	Me (LQ; UQ)	1700 (1181,2; 2663,8)	1620,6 (1351,8; 2945,2)	

Примечание – ХКС – хронический коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α-1-микроглобулин; B2M – β-2-микроглобулин; CysC – цистатин-С; * – оценка при помощи теста Манна-Уитни.

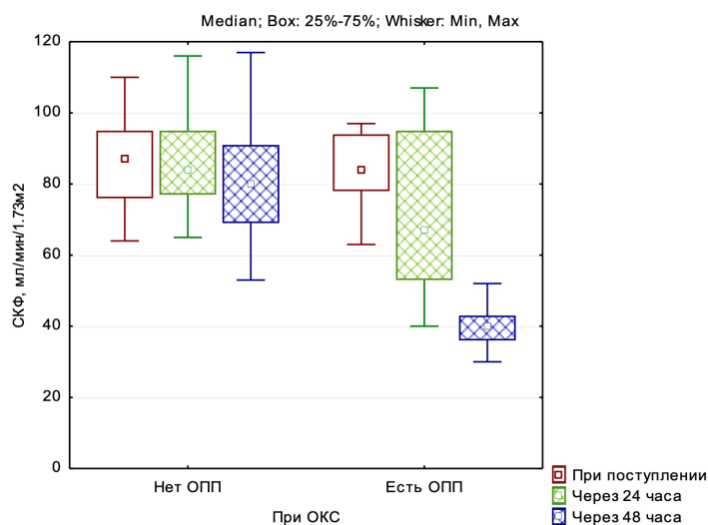
При анализе динамики СКр в подгруппах выявлена достоверная разница (рисунок 41). У пациентов в подгруппе IIb показатели СКр через 24 часа после ЧКВ были выше, чем у пациентов в подгруппе IIa ($98,11 \pm 26,19$ против $75,72 \pm 13,77$ мкмоль/л; $p < 0,001$), но в абсолютных цифрах это повышение было недостаточным, для верификации диагноза КИ-ОПП в данной временной точке. Через 48 часов после ЧКВ уровни СКр различались в подгруппах ($150,7 \pm 28,54$ у пациентов с КИ-ОПП против $81,33 \pm 14,4$ мкмоль/л; $p < 0,001$), что позволило верифицировать развитие ОПП (подгруппа IIb).

Как представлено на рисунке 42, у пациентов в подгруппе IIb цифры СКФ через 24 часа были ниже, чем у пациентов в подгруппе IIa ($72,42 \pm 10,43$ против $86,26 \pm 13,9$ мл/мин/1,73м²; $p = 0,002$), но снижение было также недостаточным для верификации ОПП в данной временной точке (СКФ оставалась выше 60 мл/мин/1,73м²). Через 48 часов СКФ уже значительно различалась в подгруппах – $41,6 \pm 12,06$ у пациентов с КИ-ОПП против $82,3 \pm 15,8$ мл/мин/1,73м²; $p < 0,001$.



СКр – сывороточный креатинин; ОКС – острый коронарный синдром;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 41 – Динамика показателей СКр у пациентов с ОКС до и после ЧКВ

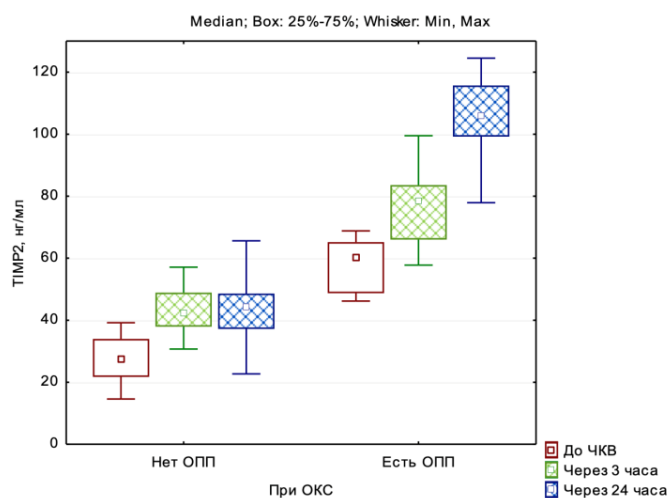


СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОКС – острый коронарный синдром;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 42 – Динамика показателей СКФ у пациентов с ОКС до и после ЧКВ

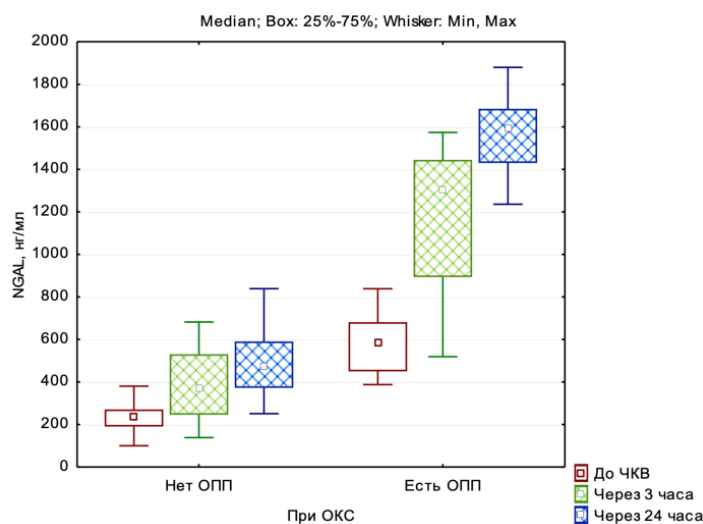
При анализе динамики двух маркеров ОПП (рисунки 43, 44), значения которых до и после ЧКВ достоверно различались в двух подгруппах, было установлено, что значения TIMP-2 и NGAL в подгруппе IIb через 24 часа после

ЧКВ были выше, чем через 3 часа после ЧКВ ($p < 0,001$) и значительно выше, чем до ЧКВ ($p < 0,001$).



TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 43 – Концентрация TIMP-2 у пациентов с ОКС до и после ЧКВ



NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин;
ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;
ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 44 – Концентрация NGAL у пациентов с ОКС до и после ЧКВ

Как видно из рисунков 41, 42, среди пациентов, у которых причиной госпитализации являлся ОКС и у которых после ЧКВ развилось КИ-ОПП, клинически значимые повышение уровня СКр и снижение СКФ были обнаружены лишь через 48 часов после ЧКВ, в то время как повышение уровня TIMP-2 и NGAL наблюдалось уже до выполнения рентгенэндоваскулярного вмешательства и сохранялось через 24 часа после ЧКВ (рисунки 43, 44). Данное наблюдение, вероятнее, связано с продолжающимся субклиническим почечным повреждением в первые сутки после рентгенэндоваскулярного вмешательства, на фоне которого значения СКр и СКФ оставались относительно нормальными и не позволяли верифицировать КИ-ОПП.

3.4 Ранняя диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца

Несмотря на достоверную разницу сывороточной концентрации TIMP-2 и NGAL до ЧКВ, у пациентов с ХКС не удалось оценить диагностически значимые пороги биомаркеров до ЧКВ с целью стратификации риска неблагоприятных событий из-за малого количества наблюдений КИ-ОПП в группе I (n=5).

Сильная корреляционная связь была продемонстрирована у пациентов с ХКС для порогового значения NGAL выше 502,25 нг/мл через 3 часа после ЧКВ. Значения выше данного порога определяли вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 0,81 и специфичностью 0,89 ($p < 0,001$).

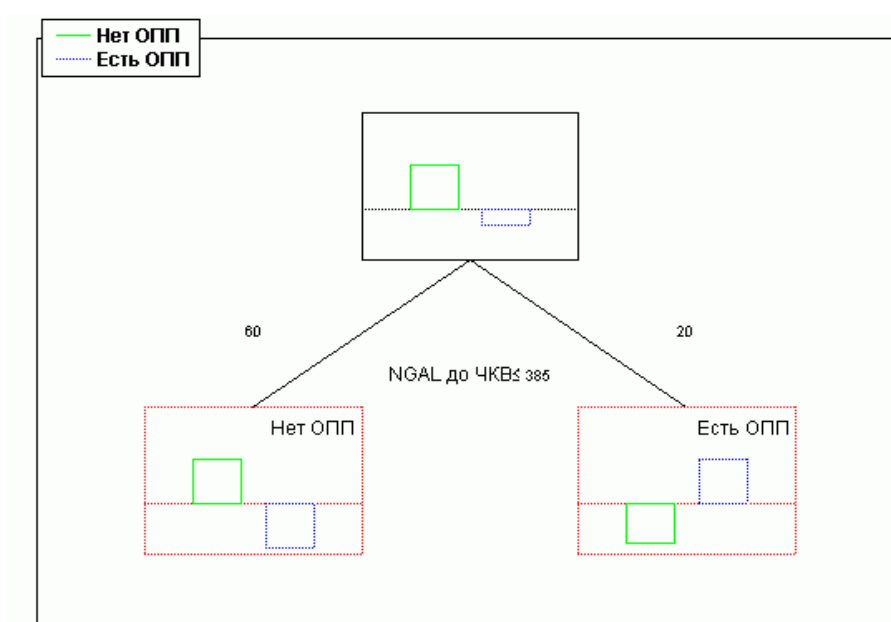
Аналогично сильная корреляционная связь была продемонстрирована и для порогового значения TIMP-2 – сывороточная концентрация выше 58,5 нг/мл через 3 часа после ЧКВ определяла вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 0,88 и специфичностью 0,91 ($p < 0,001$).

Корреляционная связь с интрагоспитальной частотой КИ-ОПП также была продемонстрирована у пациентов с ОКС для порогового значения $NGAL > 385$

нг/мл. Значения выше данного порога, верифицированные уже до выполнения ЧКВ, определяли вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 0,89 и специфичностью 0,95 ($p < 0,001$).

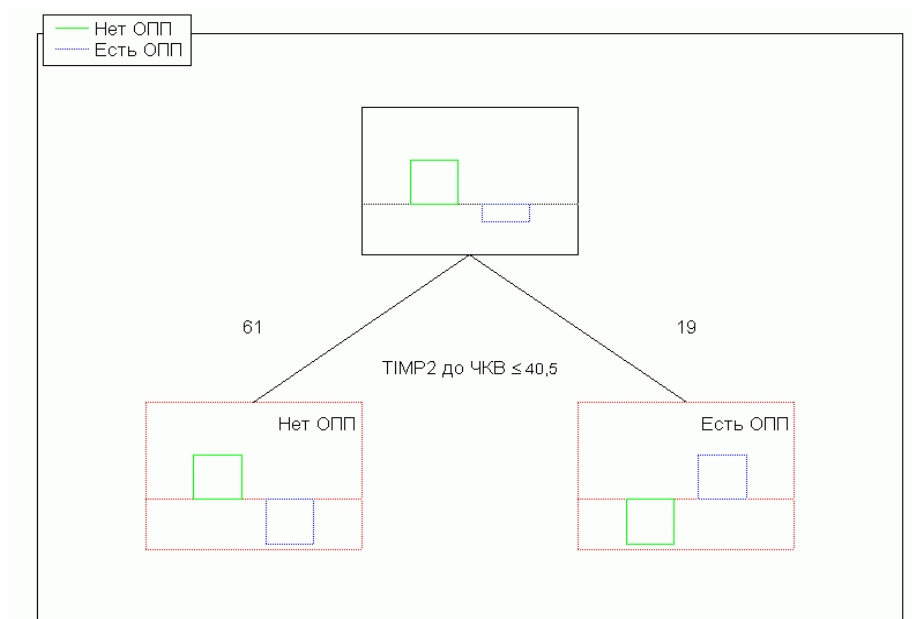
Также корреляционная связь была продемонстрирована и для порогового значения TIMP-2 – сывороточная концентрация выше 40,5 нг/мл до рентгенэндоваскулярного вмешательства определяла вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 0,95 и специфичностью 0,97 ($p < 0,001$).

Полученные на основе данного анализа классификационные деревья представлены на рисунках 45, 46.



NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 45 – Дерево классификации для уровня NGAL у пациентов с ОКС до проведения ЧКВ



TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-2; ОКС – острый коронарный синдром;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОПП – острое почечное повреждение.

Рисунок 46 – Дерево классификации для уровня TIMP-2
 у пациентов с ОКС до проведения ЧКВ

Статистические показатели роли TIMP-2 и NGAL представлены в
 таблице 27.

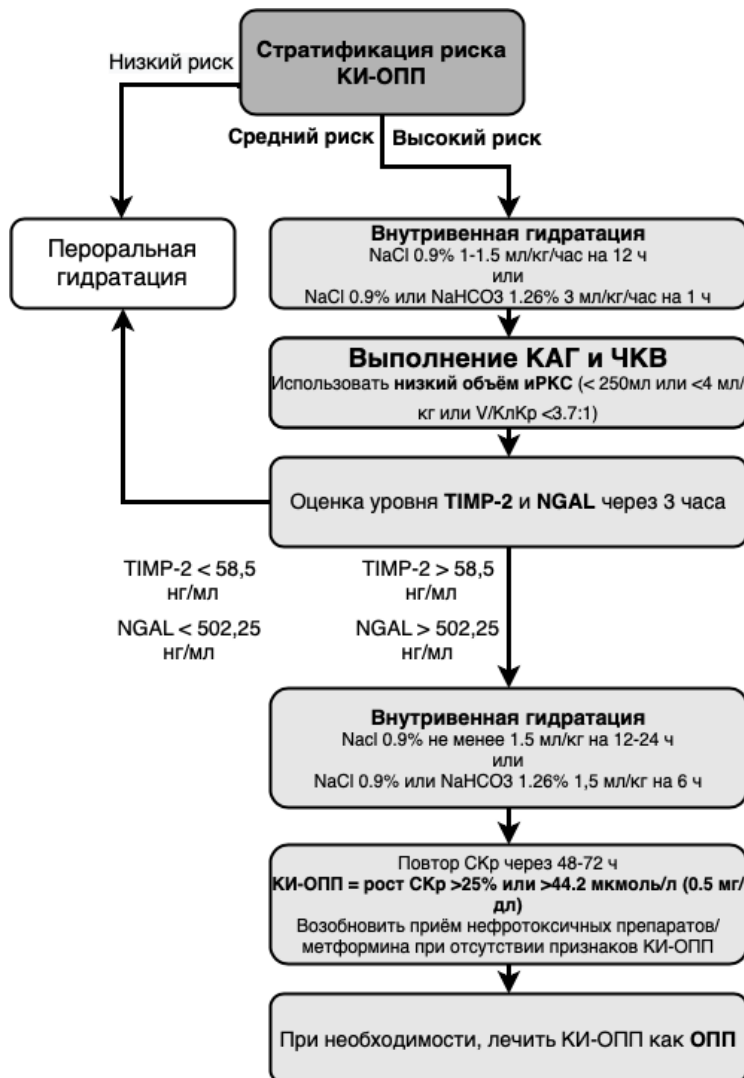
Таблица 27 – Статистические показатели роли NGAL у пациентов с ОКС до ЧКВ

Маркер КИ-ОПП	ППЦ/PPV, %	НПЦ/NPV, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
NGAL	85	96,6	89,4	95,1
TIMP-2	90	98,3	94,7	96,7

Примечание – NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; ППЦ/PPV – положительная предсказательная ценность; НПЦ/NPV – отрицательная предсказательная ценность.

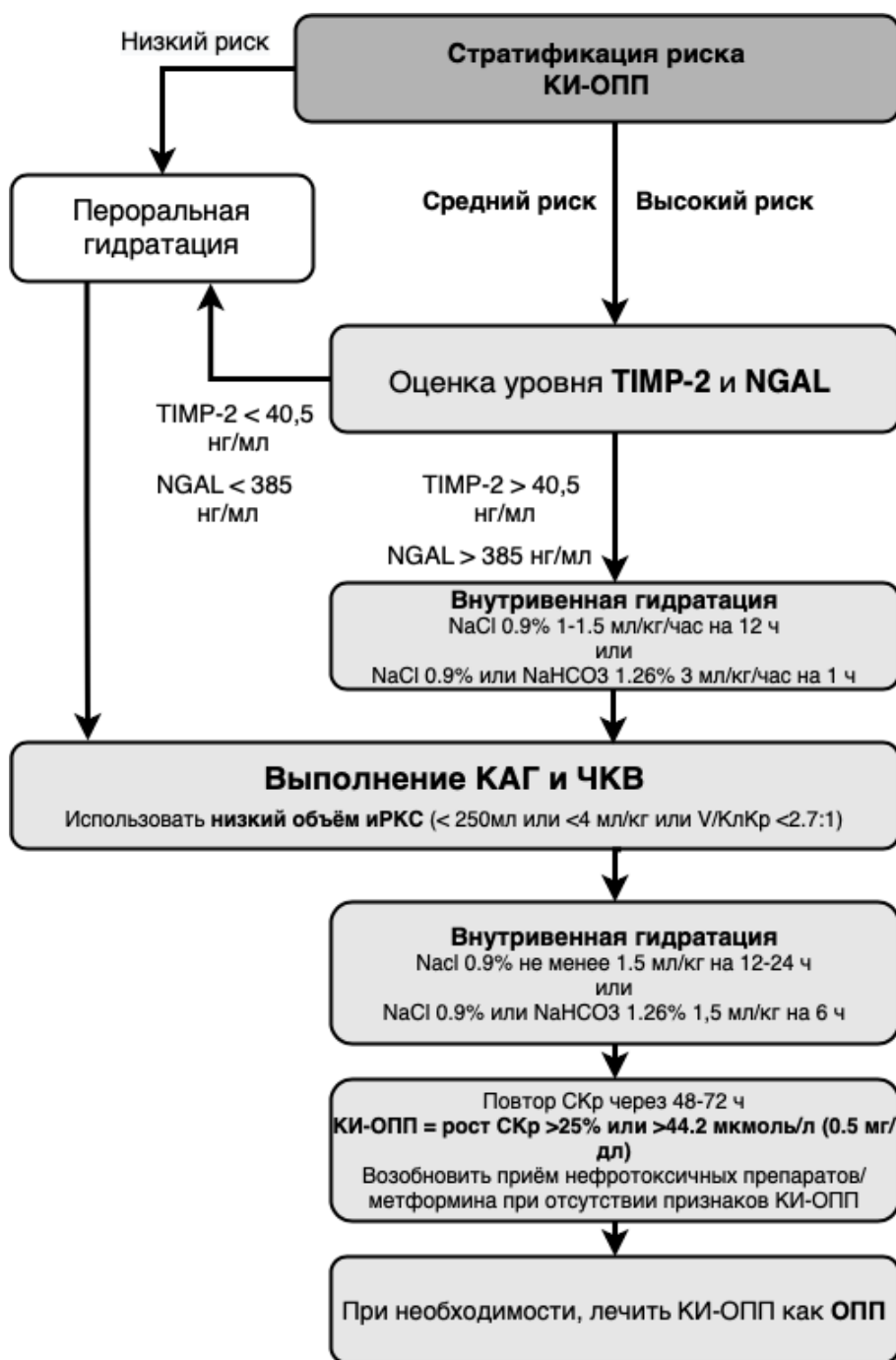
3.4.1 Алгоритмы ранней диагностики и стратификации рисков контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца

На основе выполненного анализа факторов риска развития КИ-ОПП, изученной роли биомаркеров ОПП (разделы 3.1.2, 3.2.2, 3.3.2) и известных реализованных шкал риска развития ОПП, разработаны алгоритмы ранней диагностики и стратификации риска развития КИ-ОПП у больных с ХКС (рисунок 47) и ОКС (рисунок 48).



КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение;
ХКС – хронический коронарный синдром;
СКр – сывороточный креатинин;
КАГ – коронарная ангиография;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; иРКС – изоосмолярное рентгеноконтрастное средство;
нРКС – низкоосмолярное рентгеноконтрастное средство;
TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2;
NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин.

Рисунок 47 – Алгоритм ранней диагностики и стратификации риска КИ-ОПП у пациентов с ХКС



КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; иРКС – изоосмолярное рентгеноконтрастное средство; нРКС – низкоосмолярное рентгеноконтрастное средство; КАГ – коронарная ангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКр – сывороточный креатинин; ОКС – острый коронарный синдром.

Рисунок 48 – Алгоритм ранней диагностики и стратификации риска КИ-ОПП у пациентов с ОКС

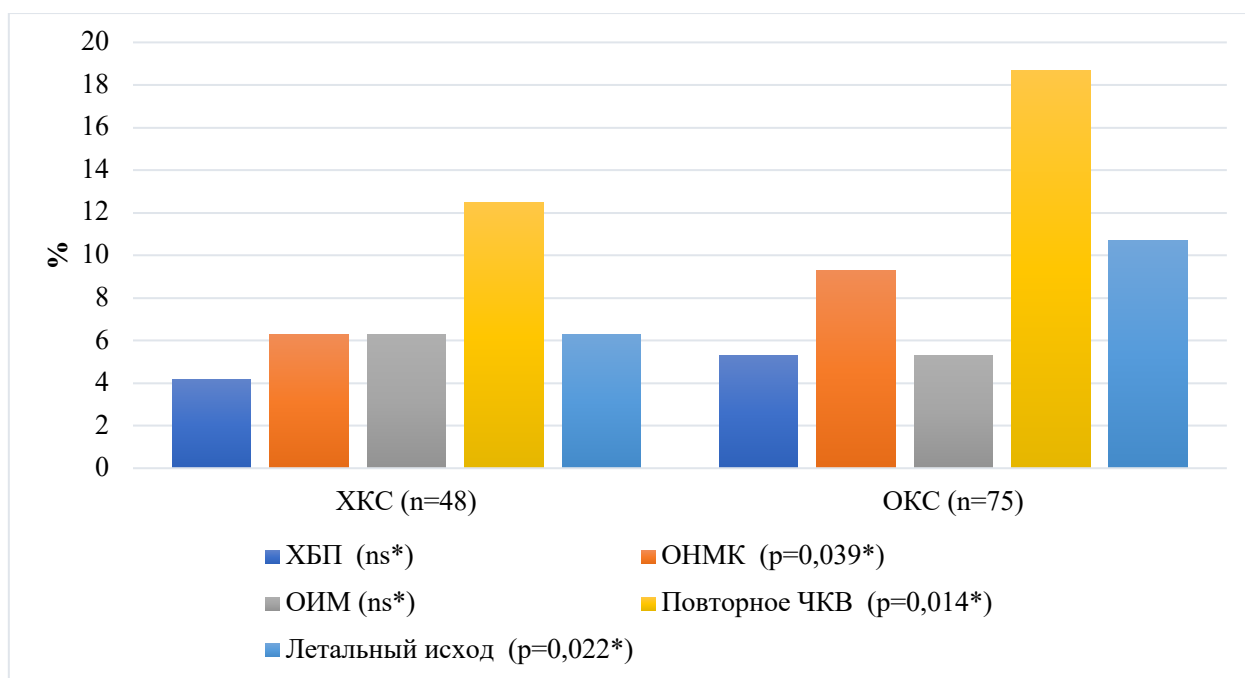
Принимая во внимание баланс пользы и вреда выполнения КАГ и ЧКВ, при первичной стратификации более адекватным выглядит использование апробированных в клинической практике шкал риска, например по R. Mehran et al. [109]. Далее, в зависимости от наличия у пациента ХКС или ОКС и учитывая то, что системы оценки риска при их изолированном использовании не являются абсолютно эффективными, особенно у пациентов низкого риска развития КИ-ОПП, возможно измерение сывороточной концентрации TIMP-2 и NGAL.

3.5 Отсроченные послеоперационные результаты

3.5.1 Отсроченные послеоперационные результаты у пациентов с ишемической болезнью сердца

Отсроченные послеоперационные результаты удалось отследить у 123 из 132 пациентов – двое пациентов из группы II (ОКС) умерли в раннем госпитальном периоде, 7 пациентов после выписки не появились на контрольных осмотрах и/или были недоступны по телефону.

Как представлено на рисунке 49, при анализе послеоперационных результатов в первые 6 месяцев после вмешательства выявлена достоверная разница в частоте возникновения крупных сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ХКС и ОКС. Так, частота развития ОНМК в группе II была выше, чем в группе I (9,3% (n=7) против 6,3% (n=3); $p=0,039$), повторное рентгенэндоваскулярное вмешательство в течение 6-ти месяцев наблюдения выполнялось чаще пациентам из группы II (18,7% (n=14) против 12,5 (n=6); $p=0,014$). Частота отсроченных летальных исходов в группах также достоверно различалась и составила 10,7% (n=8) в группе ОКС (II) против 6,3% (n=3) в группе ХКС (I). Достоверной разницы по частоте развития ХБП и ОИМ в группах за период наблюдения не наблюдалось.



ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХКС – хронический коронарный синдром;
 ОКС – острый коронарный синдром; ОПП – острое почечное повреждение;
 ХБП – хроническая болезнь почек; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

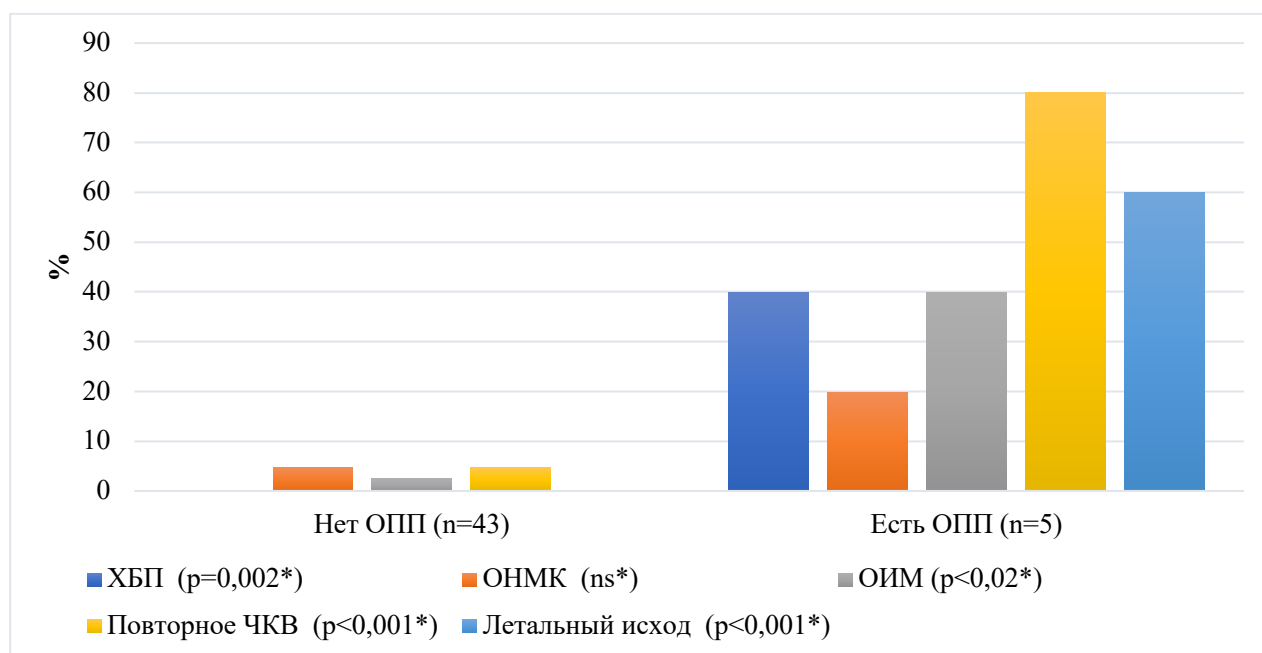
Рисунок 49 – Доля неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ИБС в отсроченном периоде

3.5.2 Отсроченные послеоперационные результаты у пациентов с хроническим коронарным синдромом

Отсроченные результаты удалось отследить у 48 из 52 пациентов. Как было упомянуто в разделе 3.2, в группе I по окончании госпитализации у 1 из 3 пациентов с 1 стадией КИ-ОПП (33%) наблюдалась нормализация уровня СКр, у 2 пациентов со 2 стадией (100%) СКр оставался выше исходного при выписке. У 2 из 5 пациентов с КИ-ОПП (40%) уровень СКр сохранялся таковым через 6 месяцев после ЧКВ с исходом в ХБП С3б во обоих случаях.

Как видно из рисунка 50, при анализе отсроченных послеоперационных результатов в подгруппах Ia и Ib выявлена достоверная разница в частоте возникновения крупных сердечно-сосудистых и почечных событий. Так, в подгруппе Ib (КИ-ОПП) было двое пациентов с развившейся ХБП (40%), в то время как, в подгруппе Ia ХБП через 6 месяцев после вмешательства зафиксировано не было ($p=0,002$). Повторное рентгенэндоваскулярное вмешательство в течение 6-ти месяцев наблюдения выполнялось чаще пациентам из подгруппы Ib (80% ($n=4$)) против 4,7% ($n=2$); $p=0,001$). Частота ОИМ также была выше в подгруппе Ib – 40% ($n=2$) против 2,5% ($n=1$), $p<0,02$. Летальных исходов в подгруппе без ОПП зафиксировано не было, а в подгруппе КИ-ОПП шестимесячная летальность составила 60% ($n=3$); $p<0,001$.

Достоверной разницы по частоте развития ОНМК в обеих подгруппах за период наблюдения не наблюдалось.



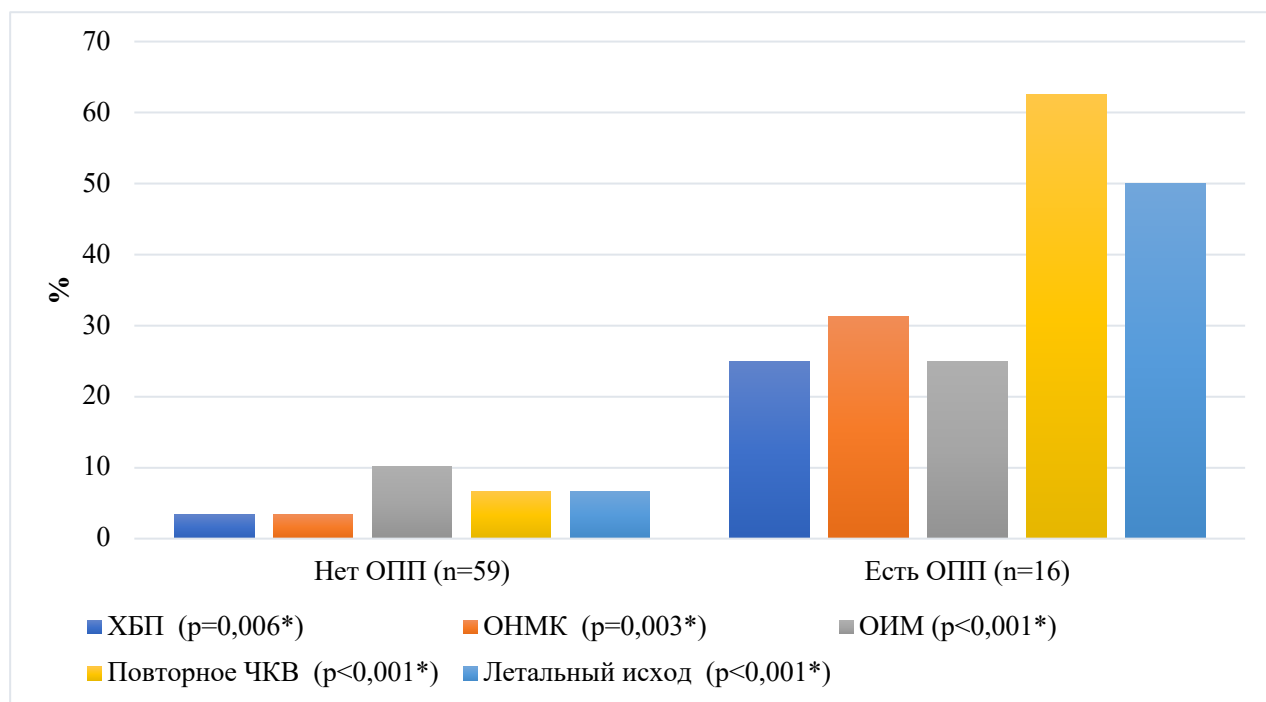
ХКС – хронический коронарный синдром; ОПП – острое почечное повреждение;
 ХБП – хроническая болезнь почек; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Рисунок 50 – Доля неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ХКС в отсроченном периоде

3.5.3 Отсроченные послеоперационные результаты у пациентов с острым коронарным синдромом

В группе II (ОКС) отсроченные результаты удалось отследить у 75 из 80 пациентов. В группе II по окончании госпитализации у 12 из 15 пациентов с 1 стадией КИ-ОПП (80%) наблюдалась нормализация СКр, у 2 пациентов с 1 стадией (20%) и у 2 пациентов со второй стадией (66,6%) СКр оставался выше исходного при выписке.

Получена достоверная разница в подгруппах IIa и IIb по частоте возникновения крупных сердечно-сосудистых и почечных событий (рисунок 51).



ОКС – острый коронарный синдром; ОПП – острое почечное повреждение;
ХБП – хроническая болезнь почек; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; * – оценка критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Рисунок 51 – Доля неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ОКС в отсроченном периоде

В подгруппе Ib (КИ-ОПП) было четверо пациентов с развившейся ХБП (25%), в то время как, в подгруппе IIa ХБП через 6 месяцев после вмешательства зафиксировано у двух пациентов (3,4%); $p=0,006$. Частота ОНМК и ОИМ была выше в подгруппе IIb – 31,25% ($n=5$) против 3,4% ($n=2$), $p=0,003$ для ОНМК; 25% ($n=4$) против 10,2% ($n=6$), $p<0,001$ для ОИМ. Повторное рентгенэндоваскулярное вмешательство в течение 6-ти месяцев наблюдения выполнялось гораздо чаще пациентам из подгруппы IIb (62,5% ($n=10$) против 6,8% ($n=4$); $p<0,001$). Смертность в группе ОКС различалась значительно: в подгруппе без ОПП зафиксировано 4 летальных исхода (6,8%) против 50% ($n=8$) ($p<0,001$).

В наше исследование были включены пациенты без серьёзной сопутствующей патологии, что может объяснить очевидное выраженное влияние развившегося КИ-ОПП на почечную функцию и отсроченные события. Полученные нами результаты согласуются с исследованиями, в которых сообщается, что у 18-50% пациентов с КИ-ОПП в первые 3-24 месяца наблюдается стойкое повышение СКр с одной стороны [28, 49, 110], и с долгосрочными сердечно-сосудистыми событиями и смертностью, с другой [43, 132, 138, 144, 171]. Среди пациентов с ХКС и ОКС, включённых в наше исследование, у 9,6% и 23,75% пациентов развилось КИ-ОПП после внутриартериального введения РКС, что хорошо согласуется с недавними сообщениями [15, 43, 110, 118, 175].

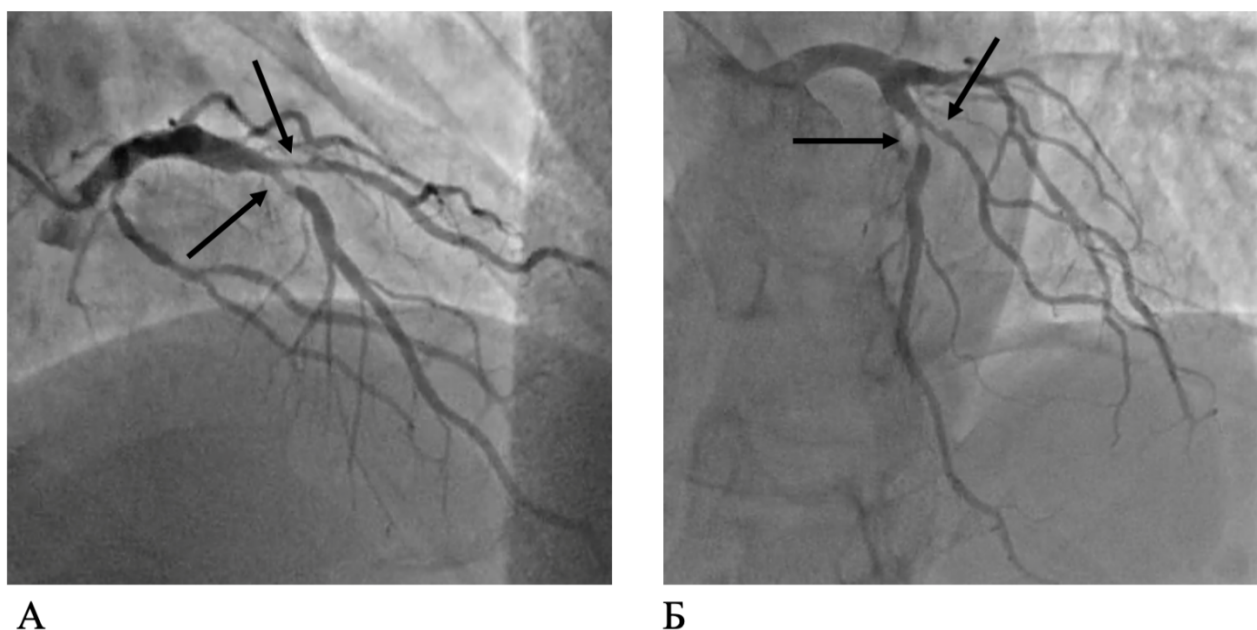
Госпитализированные пациенты, которым по показаниям требуется рентгенэндоваскулярные вмешательства, имеют высокую распространенность атеросклероза других сосудистых бассейнов. У этой группы пациентов часто наблюдаются колебания СКр и расчётной СКФ, и они умеренно предрасположены к развитию ОПП не только спровоцированной РКС [78].

3.6 Клинические примеры

Клинический пример № 1

Пациент О., 68 лет, курильщик, поступил в кардиологическое отделение СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» для проведения планового ЧКВ. Из анамнеза известно, что в 2018 году у пациента выявлено нарушение толерантности к глюкозе (гипергликемический коэффициент – 2,1 ммоль/л, постгликемический коэффициент – 1,8 ммоль/л). Постоянно принимает оптимальную медикаментозную терапию аспирин 100 мг, аторис 40 мг, конкор 5 мг, эналаприл 20 мг, пектрол 40 мг. С декабря 2020 года пациент стал отмечать снижение толерантности к физической нагрузке, возникновение стенокардической боли при ходьбе менее 100 метров. С данными жалобами обратился амбулаторно к кардиологу. По данным стресс-ЭхоКГ выявлены зоны локального нарушения сократимости миокарда в области верхушки и межжелудочковой перегородки, далее направлен на КАГ, по данным которой выявлено: стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) в области бифуркации с диагональной ветвью (ДВ), (по классификации Medina 1.1.1), с максимальным стенозированием до 90%. Стеноз устья ДВ до 85%. В бассейнах огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА) визуализируются умеренные диффузные изменения, без формирования значимого стенозирования (рисунок 52).

По результатам КАГ принято решение о выполнении бифуркационного стентирования ПМЖА и ДВ.

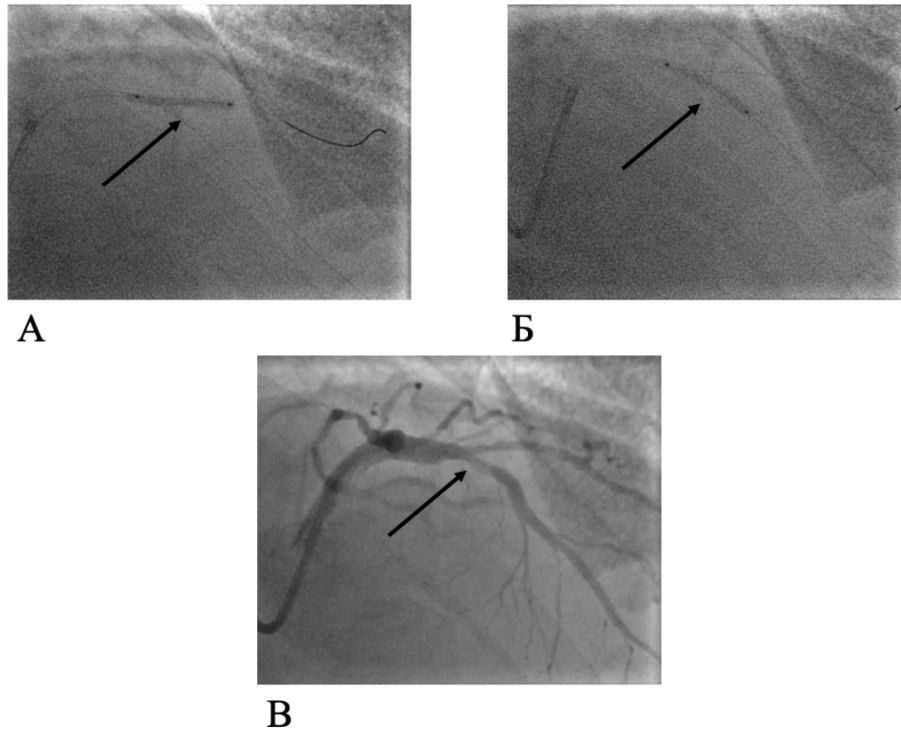


А – ангиограмма ЛКА в проекции «LAO 25, CRA 27»: стрелками указано гемодинамически значимое стенозирование бифуркации ПМЖВ/ДВ 1.1.1*; Б – ангиограмма ЛКА в проекции «RAO 23, CRA 27»: стрелками указано гемодинамически значимое стенозирование бифуркации ПМЖВ/ДВ 1.1.1*. Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя-межжелудочковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; * – согласно классификации Medina.

Рисунок 52 – Ангиограмма ЛКА

Исходный уровень СКр перед выполнением ЧКВ составил 86 мкмоль/л, СКФ по СКD-EPI составила 78 мл/мин/1,73м², что соответствует нормальным показателям почечной функции, согласно классификации KDIGO. Показатели красной крови находились в пределах нормы. Ранее пациент не имел сопутствующих ХБП, мочекаменной болезни и гидронефроза. Риск развития КИ-ОПП определялся как низкий (<10%, по R. Mehran et al.), соответственно ему была назначена умеренная пероральная гидратация 500 мл за 2 часа до ЧКВ.

Через правый лучевой доступ, пациенту было выполнено ЧКВ: к устью ЛКА подведен проводниковый катетер, коронарный проводник проведен на периферию ПМЖА. Второй коронарный проводник проведен на периферию ДВ. Первым этапом выполнена последовательная БАП зоны стеноза ПМЖА и устья ДВ (рисунок 53) с использованием баллонного катетера 2,25×20 мм (p=10-12 атм).



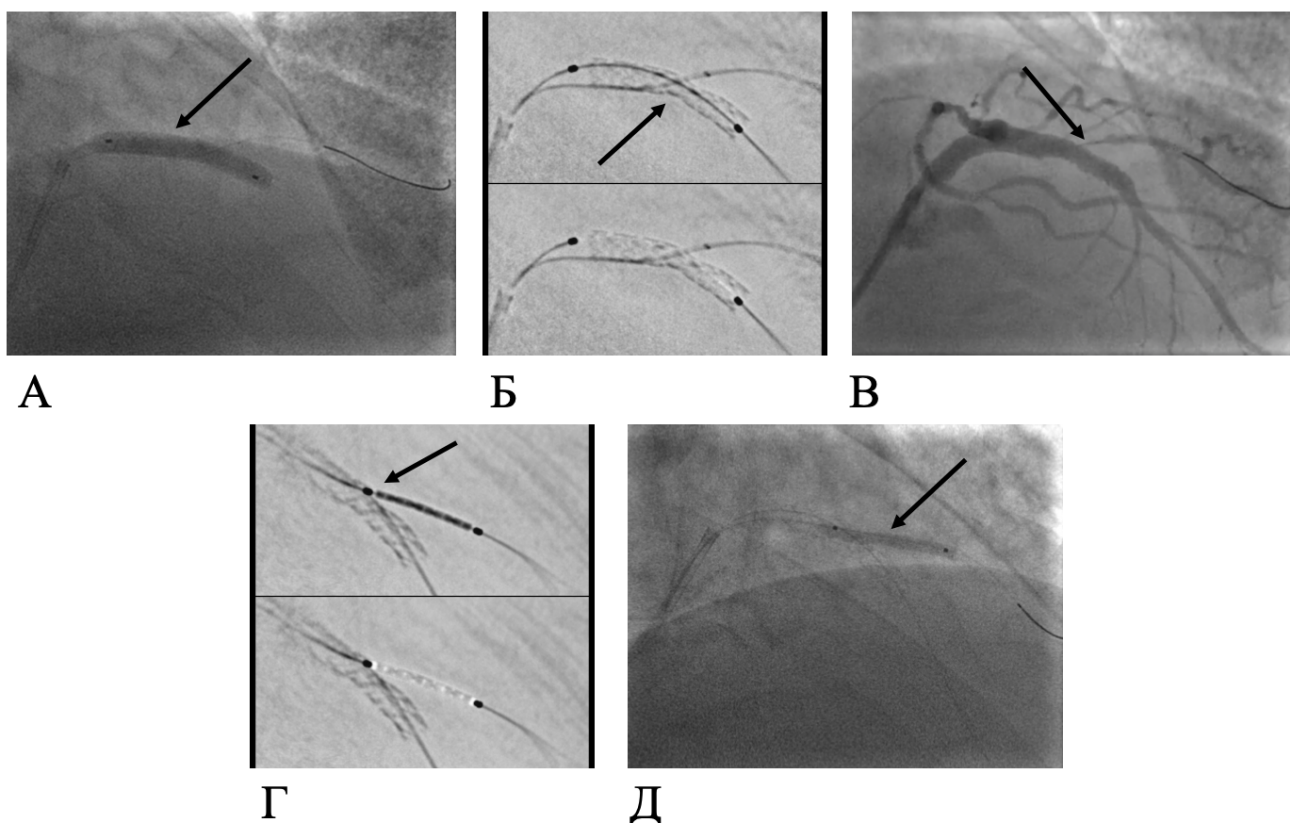
А – ангиопластика ДВ: стрелкой указан баллонный катетер 2,25×20 мм;

Б – ангиопластика ПМЖВ: стрелкой указан баллонный катетер 2,25×20 мм;

В – результат баллонных ангиопластик ПМЖА и ДВ: стрелкой указан остаточный стеноз бифуркации ПМЖВ/ДВ. Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия; ДВ – диагональная ветвь; ПМЖВ – передняя-межжелудочковая ветвь.

Рисунок 53 – Баллонная ангиопластика ПМЖА и ДВ

Вторым этапом в зону остаточного стеноза ПМЖА был заведен, позиционирован и имплантирован СЛП 3,5×26 мм (р=10 атм). Затем был выполнен рекроссинг проводников и БАП ячейки стента в области бифуркации с ДВ. Вторым СЛП 2,5×22 мм был позиционирован по устью ДА, с минимальной протрузией в основную ветвь, и имплантирован при 9 атм, с последующей постдилатацией баллонным катетером 2,5×22 мм (рисунок 54).



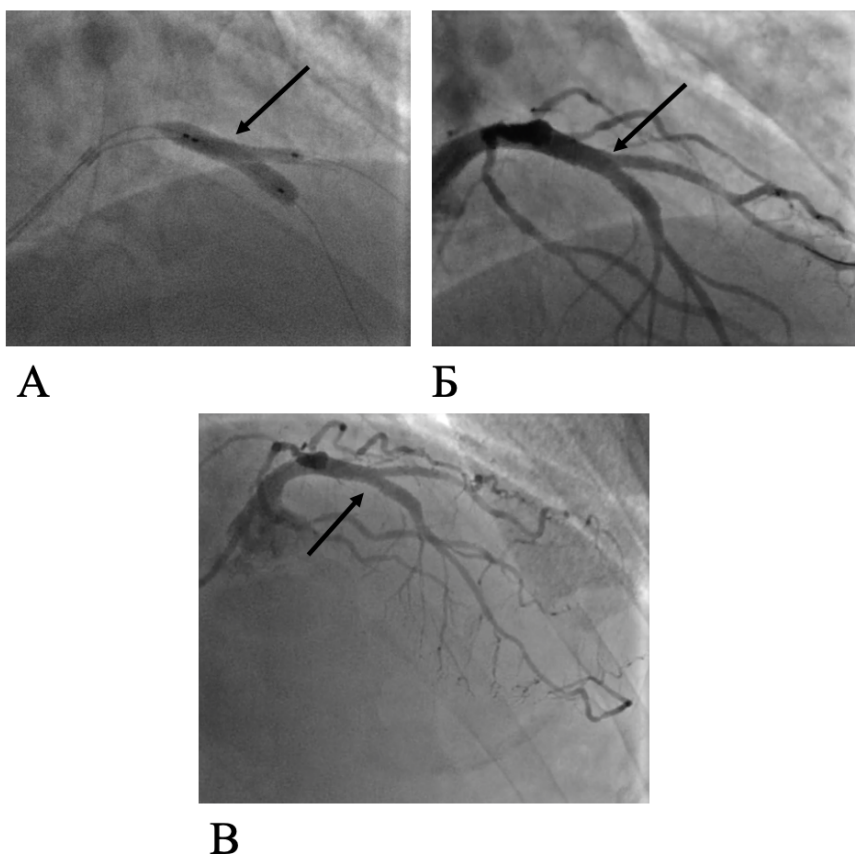
А – имплантация зотаролиму-покрытого стента 3,5×26 мм (указан стрелкой);
 Б – субтракционный режим визуализации стента: стрелкой указано недостаточное раскрытие стента в стенозе ПМЖВ; В – критический стеноз устья ДВ после имплантации стента ПМЖВ (указан стрелкой); Г – субтракционный режим визуализации стента: стрелкой указано позиционирование проксимального маркера зотаролиму-покрытого стента 2,5×22 мм в устье ДВ; Д – постдилатация устья ДВ баллонным катетером 2,5×22 мм.

Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия;

ПМЖВ – передняя-межжелудочковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь.

Рисунок 54 – Бифуркационное стентирование ПМЖА и ДВ

Учитывая наличие минимальной протрузии стента из ДВ в основную ветвь, а также недостаточное раскрытие стента в ПМЖА, принято решение о выполнении финальной постдилатации по методике «целующихся баллонов» (kissing balloons), с использованием баллонного катетера 3,5×26 мм в ПМЖА и 2,25×22 мм в ДВ (рисунок 55).



А – постдилатация по методике «целующихся баллонов» 3,5×26 мм в ПМЖВ и 2,25×22 мм в ДВ (указаны стрелкой); Б – состояние после стентирования бифуркации ПМЖВ/ДВ (указана стрелкой); В – ангиограмма ЛКА после стентирования (бифуркация ПМЖВ/ДВ указана стрелкой). Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя-межжелудочковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь.

Рисунок 55 – Постдилатация ПМЖА и ДВ

По данным контрольной КАГ стенты расправлены полностью, зон диссекции и перфорации коронарных артерий не выявлено. Учитывая удовлетворительный ангиографический результат, принято решение о завершении операции и переводе пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии для послеоперационного наблюдения. Во время выполнения вмешательства было использовано 170 мл Йогексола (Омнипак 300), относящегося к группе неионных мономерных низко-осмолярных РКС.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. С целью верификации возможного развития КИ-ОПП, у пациента были оценены параметры СКр и СКФ спустя 24 часа и 5 суток после ЧКВ (таблица 28).

Таблица 28 – Динамика лабораторно-инструментальных показателей пациента О.

Показатель	Референсные значения	До ЧКВ	Через 24 часа	Через 5 суток
Систолическое АД, мм рт. ст.	<130	145	139	125
Диастолическое АД, мм рт. ст.	–	81	78	69
СКр, мкмоль/л	<110	86	93	142
СКФ, мл/мин/1,73м ²	>65	78	63	39
Гемоглобин, г/л	117-161	146	–	138
Эритроциты ×10 ¹² /л	3,8-5,2	5,62	–	5,4
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	150-400	206	–	192
Лейкоциты ×10 ¹² /л	4-10	6,72	–	7,3
Гематокрит, %	35-47	43,2	–	40,1
МНО	0,8-1,2	1,23	–	1,3
АЧТВ, сек	25-35	31,2	–	28,7
КДО, мл	90-150	115	–	134
ФВ, %	55-70	50	–	49
Примечание – ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АД – артериальное давление; СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объём левого желудочка.				

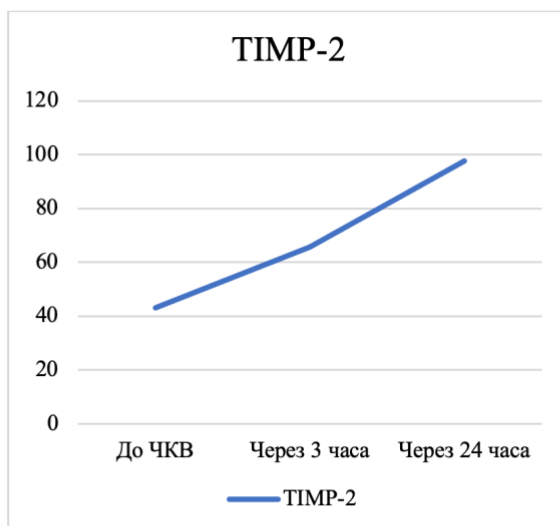
С целью изучения эффективности использования новых биомаркеров острого почечного повреждения у пациентов с ХКС после ЧКВ, нами ретроспективно были оценены уровни IL-6, IL-8, TIMP-2, IGFBP-7, NGAL, α1M, B2M, CysC до ЧКВ, спустя 3 часа, и спустя 24 часа после ЧКВ (таблица 29). Концентрации сывороточных биомаркеров были проанализированы методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с использованием панелей реагентов MILLIPLEX MAP (Merck Millipore, США).

Таблица 29 – Показатели биомаркеров ОПП пациента О. до и после ЧКВ

Биомаркер	До ЧКВ	Через 3 часа	Через 24 часа
IL-6, нг/мл	0	0	0
IL-8, нг/мл	3,8	5,5	4,7
TIMP-2, нг/мл	43	65,7	97,6
IGFBP-7, нг/мл	9,3	9,7	20,7
NGAL, нг/мл	553,5	719,7	1262,4
A1M, нг/мл	2061	3179,2	2048,5
B2M, нг/мл	3608,8	1962,8	3217
CysC, нг/мл	1548,6	1827,5	1907,4

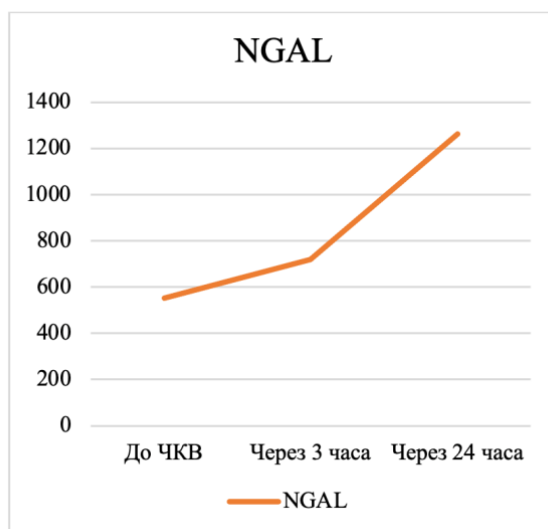
Примечание – ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α -1-микроглобулин; B2M – β -2-микроглобулин; CysC – цистатин-С.

Анализ уровней биомаркеров показал значимый рост уровня TIMP-2 с 43,0 до 65,7 нг/л в течение 3 часов, и до 97,6 нг/мл в течение 24 часов (рисунок 56). NGAL сыворотки крови показал рост с 553,6 до 719,7 в течение 3 часов, и до 1262,4 нг/мл в течение 24 часов после ЧКВ (рисунок 57). Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC до ЧКВ, спустя 3 и 24 часа не различались.



TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

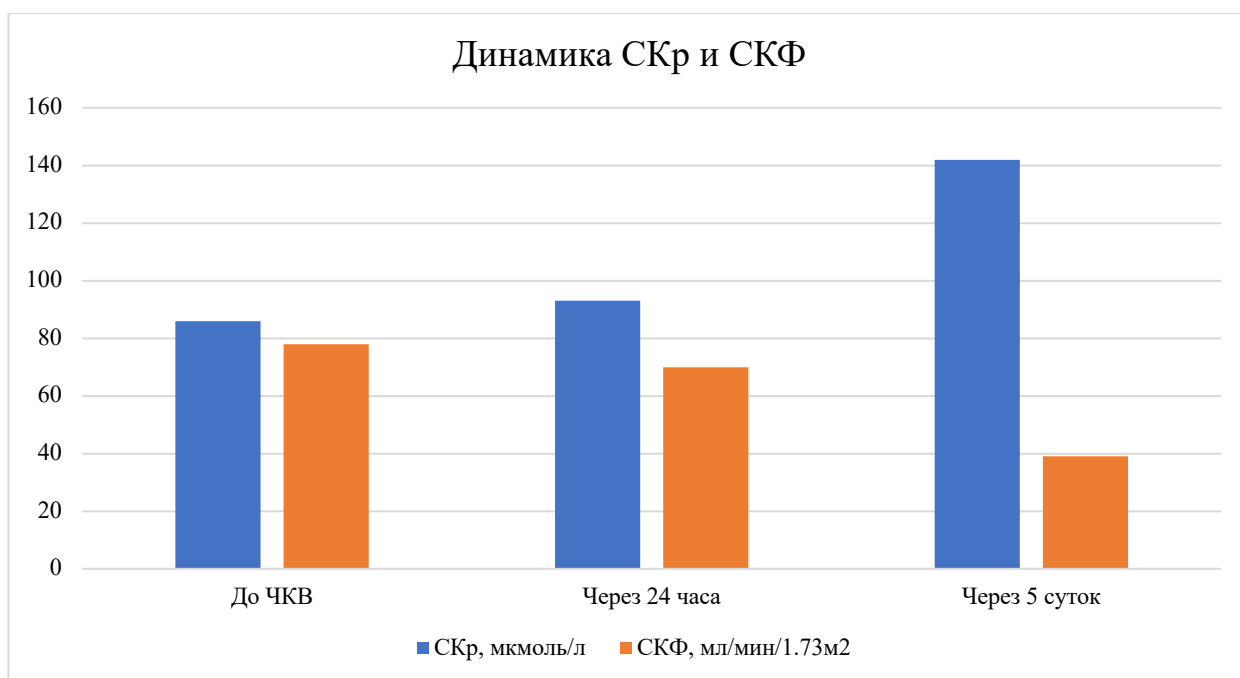
Рисунок 56 – Динамика концентрации сывороточного TIMP-2 пациента О.



NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин-2;
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 57 – Динамика концентрации сывороточного NGAL пациента О.

Уровень СКр увеличился с 86 до 93 мкмоль/л спустя 24 часа, и до 142 мкмоль/л спустя 5 суток (рисунок 58). Диурез также снизился до 220 мл в течение 5 дней.



СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 58 – Динамика показателей СКр и СКФ пациента О.

В связи с развитием КИ-ОПП, и выраженным снижением СКФ, пациенту была назначена гидратационная терапия физиологическим раствором, фуросемид – 40 мг в день. Через день диурез увеличился до 1 500 мл в сутки. СКр через 12 дней составил 90 мкмоль/л. Спустя 18 дней от даты госпитализации, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-кардиолога по месту жительства.

Спустя 124 дня (примерно 4 месяца) пациент повторно поступает в приемное отделение СПб ГБУЗ «Городской больницы № 40 Курортного района» с жалобами на наличие слабости левой верхней конечности (снижение мышечной силы до 3-4 баллов), нарушение речи по типу афферентной (артикулярной) моторной афазии в течение последних 12 часов. Возникновение данных симптомов пациент отметил при пробуждении. При осмотре дежурным неврологом, выявлен неврологический дефицит на уровне 5 баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). По данным МСКТ головного мозга определяется гиподенсивный участок в области нижних парието-постцентральных отделах правого полушария. Учитывая

низкий неврологический дефицит, данные МСКТ головного мозга пациенту была рекомендована консервативная терапия.

При повторной госпитализации мы смогли оценить динамику почечной функции у данного пациента, с ранее диагностированным КИ-ОПП. Анализ уровня СКр показал незначительный рост показателя до 110 мкмоль/л, со снижением СКФ до 59 мл/мин/1,73м², что соответствует ХБП С3а по KDIGO.

Данный клинический пример иллюстрирует вероятность развития КИ-ОПП даже у плановых пациентов с низким риском и с отсутствием значимых хронических заболеваний, у которых госпитальное КИ-ОПП носило транзиторный характер. Недостаточность эмпирической пероральной гидратации, в данном случае, вероятно явилось главной причиной развития данного осложнения.

Использование новых биологических маркеров и определение их концентрации в моче или плазме позволяет прогнозировать риск развития неблагоприятных почечных событий у пациентов. Рост концентрации NGAL и TIMP-2 у данного пациента в сыворотке через 3 и 24 часа с высокой степенью вероятности мог предсказать развитие госпитального КИ-ОПП и отсроченные неблагоприятные сосудистые события.

Клинический пример № 2

Пациент С., 63 года, доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии СПб ГБУЗ «Городской больницы № 40 Курортного района» с жалобами на боли в грудной клетке сжимающего характера, возникшие тем же утром, после психоэмоционального напряжения. Болевой синдром самостоятельно купировал 1 дозой 400 мкг нитропрея, сублингвально. Вечером того же дня, отметил рецидив болевого синдрома в покое в течение 20 минут, вызвал бригаду скорой медицинской помощи. На ЭКГ зарегистрированы нарушения процессов реполяризации передней стенки левого желудочка, пациент госпитализирован с представлением об ОКСбпСТ.

На догоспитальном этапе начата антиангинальная, ангикоагулянтная, антиагрегантная терапия. При поступлении повторно снята ЭКГ, зарегистрирован

синусовый ритм с частотой 78 уд/мин, нарушение процессов реполяризации, в виде формирования отрицательного зубца T в I, AVL, V₁-V₃ отведениях. Экстренно выполнены лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, определение уровней высокочувствительного тропонина T (hsTrT), КФК-МВ (таблица 30).

Таблица 30 – Динамика лабораторно-инструментальных показателей пациента С.

Показатель	Референсные значения	До ЧКВ	Через 24 часа	Через 5 суток
Систолическое АД, мм рт. ст.	<130	142	133	116
Диастолическое АД, мм рт. ст.	–	79	76	72
СКр, мкмоль/л	<110	90	101	135
СКФ, мл/мин/1,73м ²	>65	84	76	41
Гемоглобин, г/л	117-161	138	–	129
Эритроциты ×10 ¹² /л	3,8-5,2	4,7	–	4,3
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	150-400	179	–	161
Лейкоциты ×10 ¹² /л	4-10	11,72	–	10,4
Гематокрит, %	35-47	43,4	–	39,8
МНО	0,8-1,2	1,0	–	1,2
АЧТВ, сек	25-35	115,9	–	42,3
КДО, мл	90-150	158	–	144
ФВ, %	55-70	51	–	58
Примечание – ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АД – артериальное давление; СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объём левого желудочка.				

Уровень составил hsTrT 25 нг/л (нормальный диапазон: 0-14 нг/л). Исходный уровень СКр составил 90 мкмоль/л, СКФ по СКД-ЕРІ 84 мл/мин/1,73м², что соответствует нормальным показателям почечной функции. Риск развития КИ-ОПП определялся как умеренный (<14%, по Mehran). По данным ЭхоКГ: нарушение локальной сократимости ЛЖ, в виде гипокинезии передне-

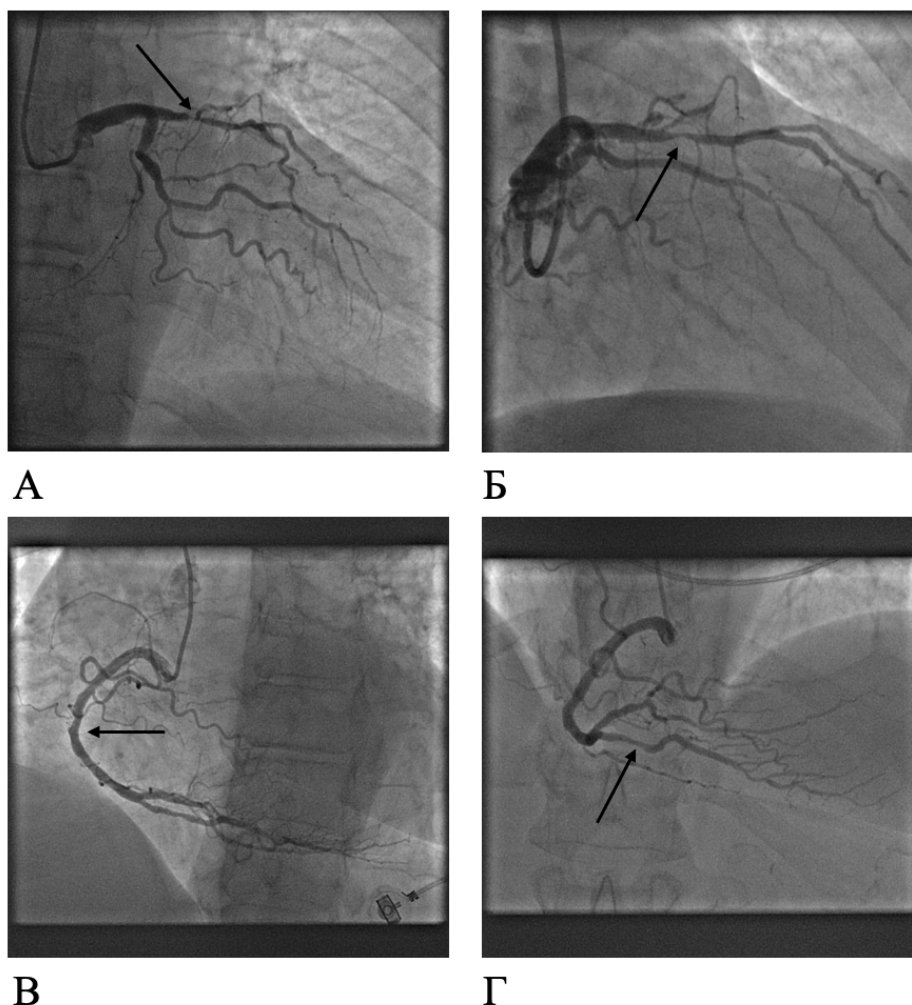
перегородочной области, снижение глобальной сократимости миокарда, ФВ ЛЖ 51% (таблица 30).

Пациент консультирован дежурным кардиологом, выставлен основной диагноз: ИБС. НС. ГБ III ст. АГ 3 ст. Риск ССО IV.

Пациент осмотрен дежурным рентгенэндоваскулярным хирургом: с учетом данных ЭКГ, ЭхоКГ, результатов клинико-лабораторных исследований, а также в связи с сохраняющимся болевым синдромом, принято решение о выполнении КАГ в экстренном порядке с дальнейшим решением вопроса о необходимости ЧКВ.

Правым лучевым доступом, пациенту была выполнена диагностическая КАГ. Учитывая анатомические особенности, выраженный кинкинг сосудов верхней конечности, а также извитость аорто-подключичного сегмента, проведение диагностического катетера и проводника потребовало введения дополнительного объема РКС – около 20мл.

По данным КАГ визуализирован критический стеноз проксимальной трети ПМЖА, с максимальным стенозированием до 90%. В бассейне ПКА – умеренные диффузные изменения, с формированием стеноза средней трети до 40%, стеноза ЗМЖВ до 20–30%. В бассейне ОА визуализируются умеренные диффузные изменения, без формирования гемодинамически значимых стенозов (рисунок 59).



А – ангиограмма ЛКА в передне-задней проекции, критический стеноз ПМЖВ указан стрелкой;
 Б – ангиограмма ЛКА в правой краниальной проекции, критический стеноз ПМЖВ указан стрелкой;
 В – ангиограмма ПКА в левой косой проекции, умеренный стеноз средней трети указан стрелкой;
 Г – ангиограмма ПКА в краниальной проекции, умеренный стеноз ЗМЖВ указан стрелкой. Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ДВ – диагональная ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь.

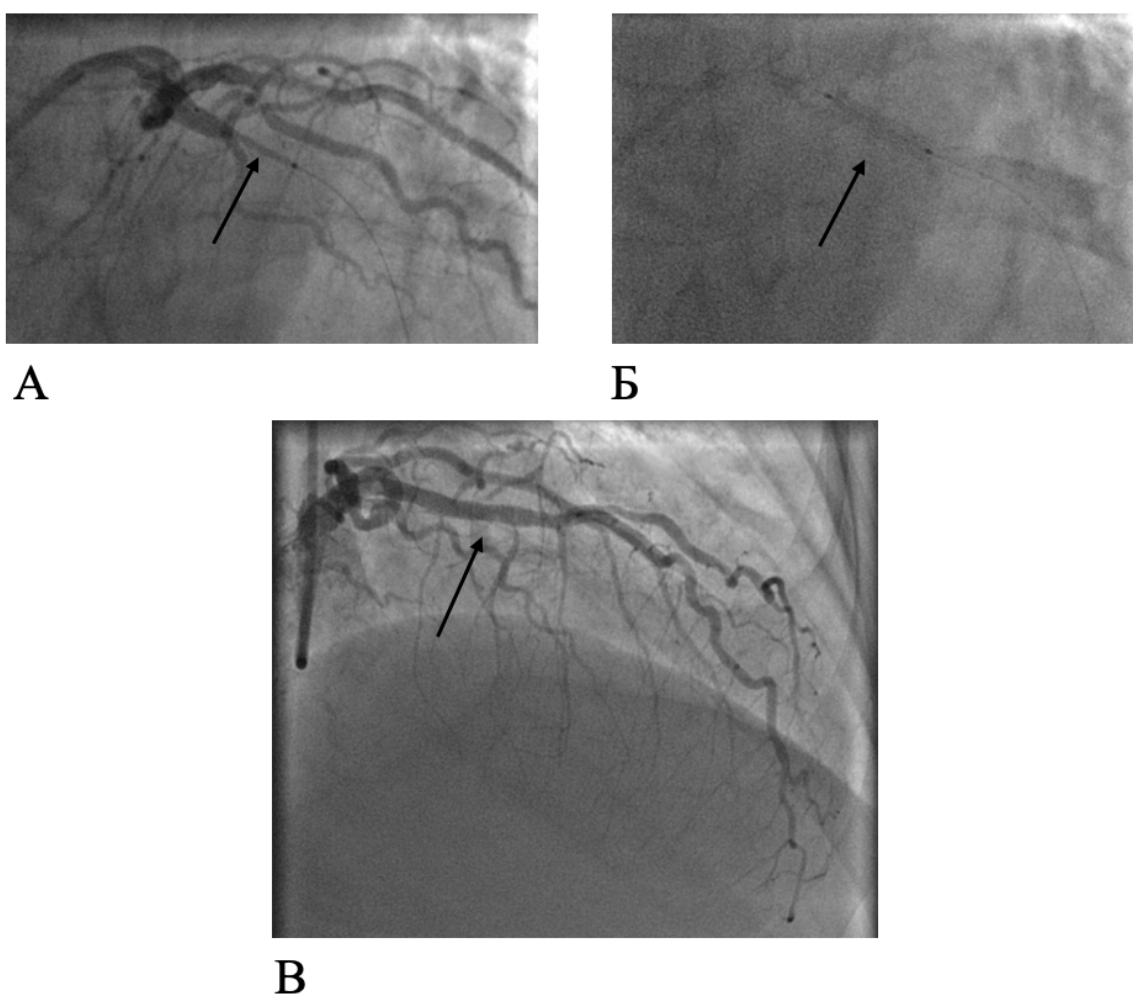
Рисунок 59 – Этапы коронарографии пациента С.

По результатам КАГ принято решение о выполнении одномоментного БАП и стентирования ПМЖА.

К устью ЛКА подведен проводниковый катетер, коронарный проводник проведен на периферию ПМЖА. В зону стеноза был заведен, позиционирован и имплантирован стент с лекарственным покрытием 3,5×18 мм (р=10 атм) (рисунок 60).

Финальным этапом выполнена постдилатация стентированного сегмента баллонным катетером 3,5×18 мм (р=12 атм). По данным контрольной ангиографии, стент расправлен полностью, зон диссекции и перфорации коронарных артерий не выявлено. Учитывая удовлетворительный ангиографический результат, принято решение о завершении операции. Во время выполнения вмешательства всего было израсходовано 190 мл Йогексола (Омнипак 300).

В состоянии средней тяжести пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для послеоперационного наблюдения.



А – позиционирование зотаролимус-покрытого стента 3,5×18 мм в проксимальном отделе ПМЖВ (указан стрелкой); Б – имплантация стента (указан стрелкой); Г – ангиограмма ЛКА после стентирования (область стентирования ПМЖВ указана стрелкой).

Примечание – ПМЖВ – передняя-межжелудочковая ветвь; ЛКА – левая коронарная артерия.

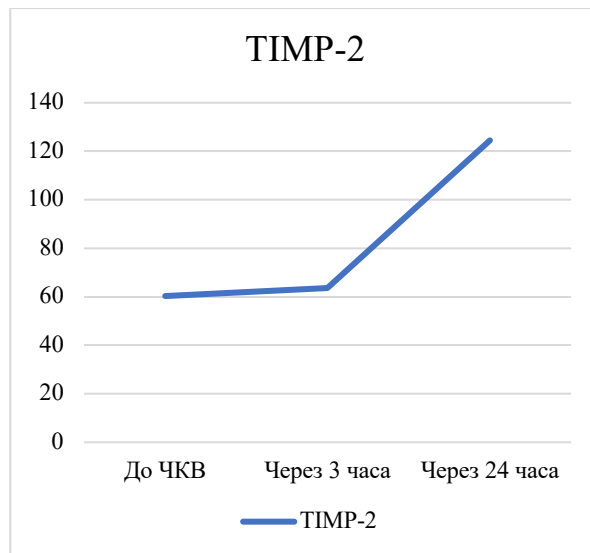
Рисунок 60 – Этапы стентирования передней межжелудочковой артерии пациента С.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Уровни IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC до ЧКВ, и спустя 3 и 24 часа достоверно не различались (таблица 31). Ретроспективный анализ уровней биомаркеров показал незначительный рост уровня TIMP-2 с 60,3 до 63,5 нг/л в течение 3 часов и значимый рост до 124,5 нг/мл в течение 24 часов (рисунок 61). Показатель NGAL сыворотки крови показал значимый рост в течение 3 часов с 588,3 до 1302,7. Уровень NGAL продолжил рост в период 24 часов после ЧКВ до 1639,2 нг/мл (рисунок 62).

Таблица 31 – Показатели биомаркеров ОПП пациента С. до и после ЧКВ

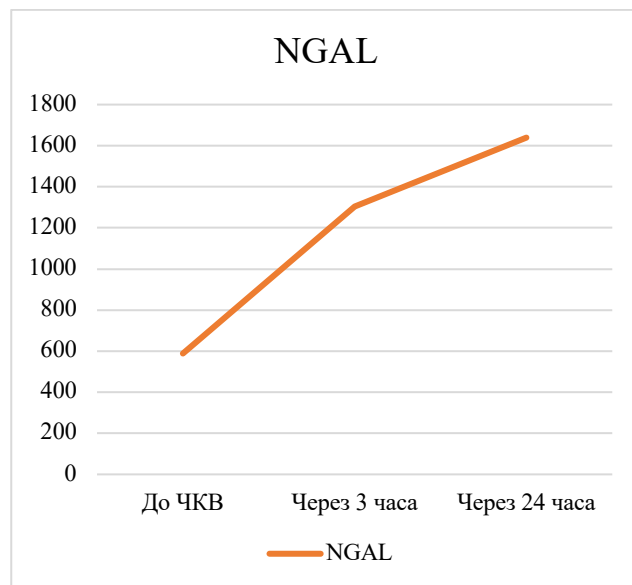
Биомаркер	До ЧКВ	Через 3 часа	Через 24 часа
IL-6, нг/мл	0,8	1,6	1,9
IL-8, нг/мл	5,9	0	0
TIMP-2, нг/мл	60,3	63,5	124,5
IGFBP-7, нг/мл	2,8	24	36,5
NGAL, нг/мл	588,3	1302,7	1639,2
A1M, нг/мл	2999,9	1857,6	1528,5
B2M, нг/мл	2326,7	3457,4	2409,5
CysC, нг/мл	2060,6	1014,7	3137,8

Примечание – ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α -1-микроглобулин; B2M – β -2-микроглобулин; CysC – цистатин-С.



TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

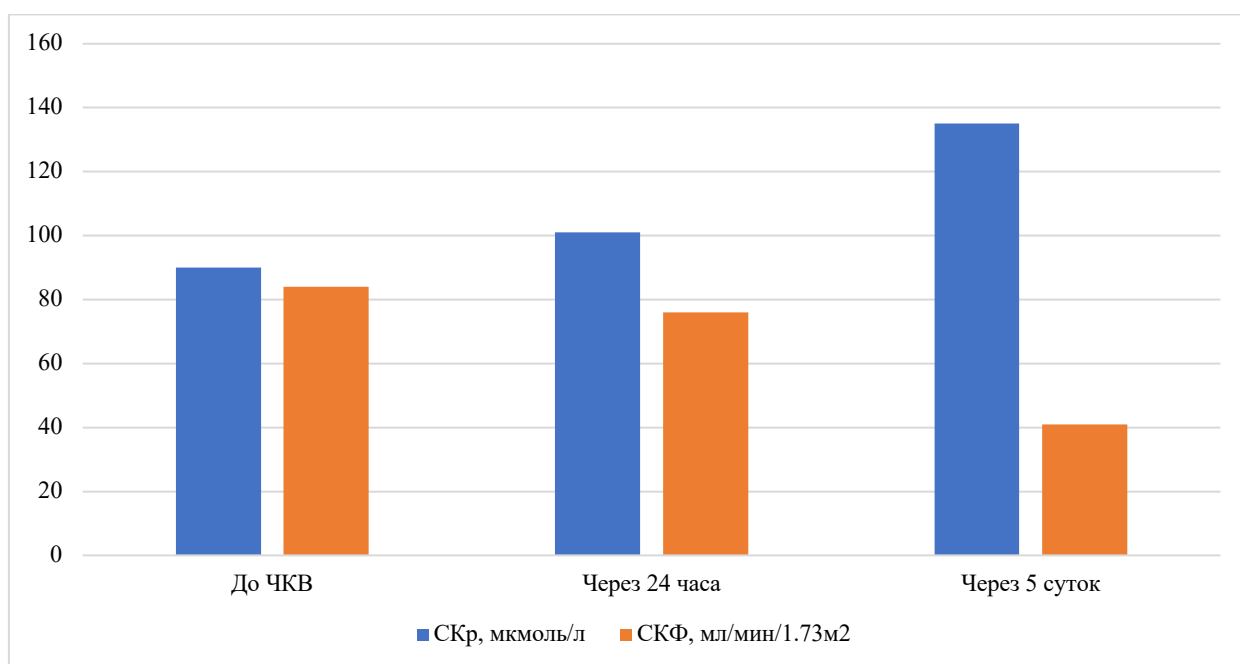
Рисунок 61 – Динамика концентрации сывороточного TIMP-2 пациента С.



NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин-2;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 62 – Динамика концентрации сывороточного NGAL пациента С.

Через 24 часа, а также через 5 суток после вмешательства, у пациента были оценены показатели СКр, СКФ, красной крови и свертывающей системы (таблица 31). Спустя сутки после ЧКВ уровень СКр не показал значительного роста, СКФ составила 74 мл/мин/1,73м². Однако, оценка уровня СКр через 3 суток выявила существенное снижение фильтрационной функции почек (СКФ 41 мл/мин/1,73м²). Диурез также снизился до 500 мл/сутки в течение 5 дней. Значительного снижения уровня сывороточных калия и натрия не наблюдалось.



СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 63 – Динамика показателей СКр и СКФ пациента С.

Несмотря на выраженное снижение суточного диуреза, пациент не отметил ухудшения самочувствия, и развития клиники ОПП. Принимая во внимание значительное снижение СКФ, пациенту была назначена гидратационная терапия физиологическим раствором 1 мл/кг/час на 12 часов, фуросемид – 20 мг/сутки. Через двое суток диурез увеличился до 1300 мл/сутки, проводилась антиагрегантная терапия, корректировка дозировок гипотензивной терапии. На пятые сутки пациенту повторно был выполнен контроль ЭхоКГ, выявлен рост

ФВ ЛЖ до 58%. Спустя 10 суток от момента госпитализации, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с показателями СКр 91 мкмоль/л под наблюдение врача-кардиолога по месту жительства.

Через 4 месяца пациент вновь отметил снижение толерантности к физической нагрузке, возврат клиники стенокардии при ходьбе до 200 метров. С данными жалобами обратился амбулаторно к кардиологу, дообследован. По данным стресс-ЭхоКГ выявлено расширение зон локального нарушения сократимости передней стенки левого желудочка. Пациенту было рекомендовано повторное выполнение КАГ.

При повторном поступлении у пациента была оценена почечная функция, уровень СКр составил 107 мкмоль/л, СКФ 63 мл/мин/1,73м², что соответствует ХБП С2. Учитывая анамнез, развитие неблагоприятных почечных событий после предыдущего ЧКВ, умеренный риск повторного КИ-ОПП (14% по Mehran), было принято решение о предоперационной подготовке в объеме внутривенной гидратационной терапии физиологическим раствором до и после вмешательства из расчёта 1,5 мл/кг/час в течение 12 часов. Принимая во внимание извитость брахиоцефальных артерий, выраженный кинкинг сосудов верхней конечности, с целью снижения объема вводимого контрастного вещества и минимизации риска повторного КИ-ОПП, принято решение о выполнении диагностической КАГ через правый бедренный доступ.

По данным КАГ был выявлен рестеноз в зоне ранее имплантированного стента ПМЖА, с максимальным стенозированием до 80%. В бассейне ПКА и ОА визуализируются умеренные диффузные изменения, без формирования гемодинамических значимых стенозов. Было принято решение о выполнении повторной БАП и стентирования ПМЖА, по методике имплантации стент в стент, с использованием СЛП с биodeградируемым полимером. У пациента повторно был оценён показатель СКр через 24 часа и на пятые сутки – значимого роста не зафиксировано. Пациент выписался в удовлетворительном состоянии, СКФ при выписке соответствовала показателям при поступлении, и определялась как умеренное снижение почечной функции.

Данный клинический случай демонстрирует, риск развития КИ-ОПП у пациента с ОКС и нормальной почечной функцией. Важность ранней реваскуляризации у пациентов с ОКС ограничивает возможность проведение стандартной предоперационной подготовки в объеме гидратационной терапии. Также выполнение ЧКВ у экстренных пациентов зачастую сопровождается использованием относительно больших объемов РКС, что повышает риски развития КИ-ОПП.

Рост уровня TIMP-2 и NGAL через 3 часа после ЧКВ и NGAL в течение 24 часов у данного пациента, при их своевременном определении могли интрагоспитально спрогнозировать неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события после ЧКВ. Отсутствию персонализированной профилактики и ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в заместительной почечной терапии. Планирование и предоперационная подготовка во время повторного вмешательства позволила адекватно профилактировать повторное развитие КИ-ОПП у данного пациента.

Клинический пример № 3

Пациентка Б., 69 лет, доставлена минуя приемное отделение, в ОРИТ № 2 СПб ГБУЗ «Городской больницы № 40 Курортного района» с жалобами на боли в грудной клетке сжимающего характера, возникшие 6 часов назад. Продолжена начатая бригадой СМП антиангинальная, антикоагулянтная, антиагрегантная терапия. Из анамнеза известно, что дебют ИБС случился с ОИМ в 2008 году, с тех пор постоянную медикаментозную терапию не принимала, к врачам не обращалась.

При поступлении консультирована дежурными кардиологом и врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, выставлен основной диагноз: ИБС. ОКСбпСТ. ПИКС (2008). ГБ III ст. АГ 3 ст. Риск ССО IV.

На фоне проводимой медикаментозной терапии пациентка отмечала уменьшение болевого синдрома в грудной клетке, сохраняющуюся общую слабость, одышку. Экстренно выполнены лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, определение уровней hsТрТ, КФК-МВ. Динамика лабораторно-инструментальных показателей представлена в таблице 32.

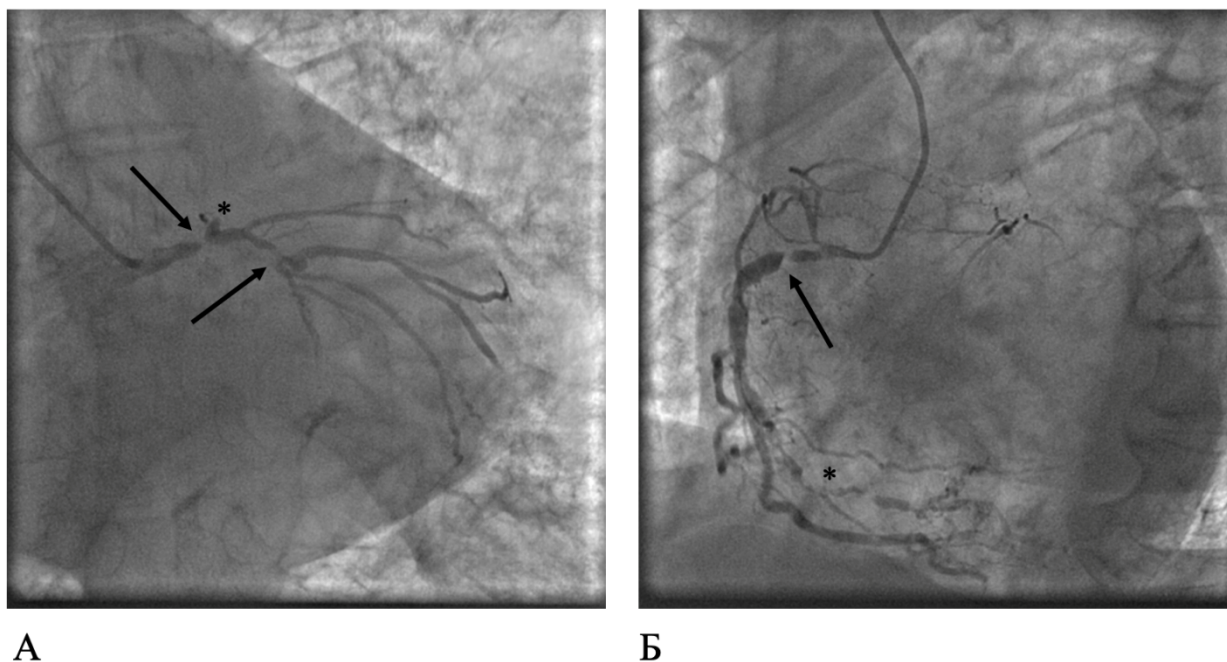
По ЭКГ: синусовый ритм, 68 ударов в минуту, диффузные нарушения процессов реполяризации, патологический зубец Q во II, III стандартных отведениях, депрессия сегмента ST в aVL (2 мм), в грудных отведениях V₁-V₆ (3 мм).

Таблица 32 – Динамика лабораторно-инструментальных показателей пациентки Б.

Показатель	Референсные значения	До ЧКВ	Через 24 часа	Через 5 суток
Систолическое АД, мм рт. ст.	<130	126	142	133
Диастолическое АД, мм рт. ст.	–	62	79	81
СКр, мкмоль/л	<110	69	82	115
СКФ, мл/мин/1,73м ²	>65	94	79	43
Гемоглобин, г/л	120-140	143	–	135
Эритроциты ×10 ¹² /л	3,5-5,5	5	–	4,1
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	180-360	361	–	249
Лейкоциты ×10 ¹² /л	4,8-9	11,59	–	9,45
Гематокрит, %	40-55	41,3	–	38,4
МНО	0,8-1,2	1,3	–	1,01
АЧТВ, сек	25-35	180	–	37,1
КДОЛЖ, мл	90-150	145	–	134
ФВ, %	55-70	36	–	39
Примечание – ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АД – артериальное давление; СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка.				

Учитывая тяжесть состояния пациентки, принято решение не ждать выполнения ЭхоКГ и через 60 минут от поступления была выполнена КАГ через правый лучевой доступ с минимальной инфузионной подготовкой – 200 мл внутривенно.

Заключение КАГ: выраженный кальциноз, диффузное поражение коронарных артерий, гемодинамически значимые стенозы ствола левой коронарной артерии (СтЛКА), ОА, ВТК, ПКА. Хроническая тотальная окклюзия (ХТО) ПМЖА от устья (рисунок 64). Учитывая сохраняющиеся ангинозные боли на фоне медикаментозной терапии, характер поражения коронарных артерий принято решение о выполнении БАП и стентирования ЛКА и ПКА.



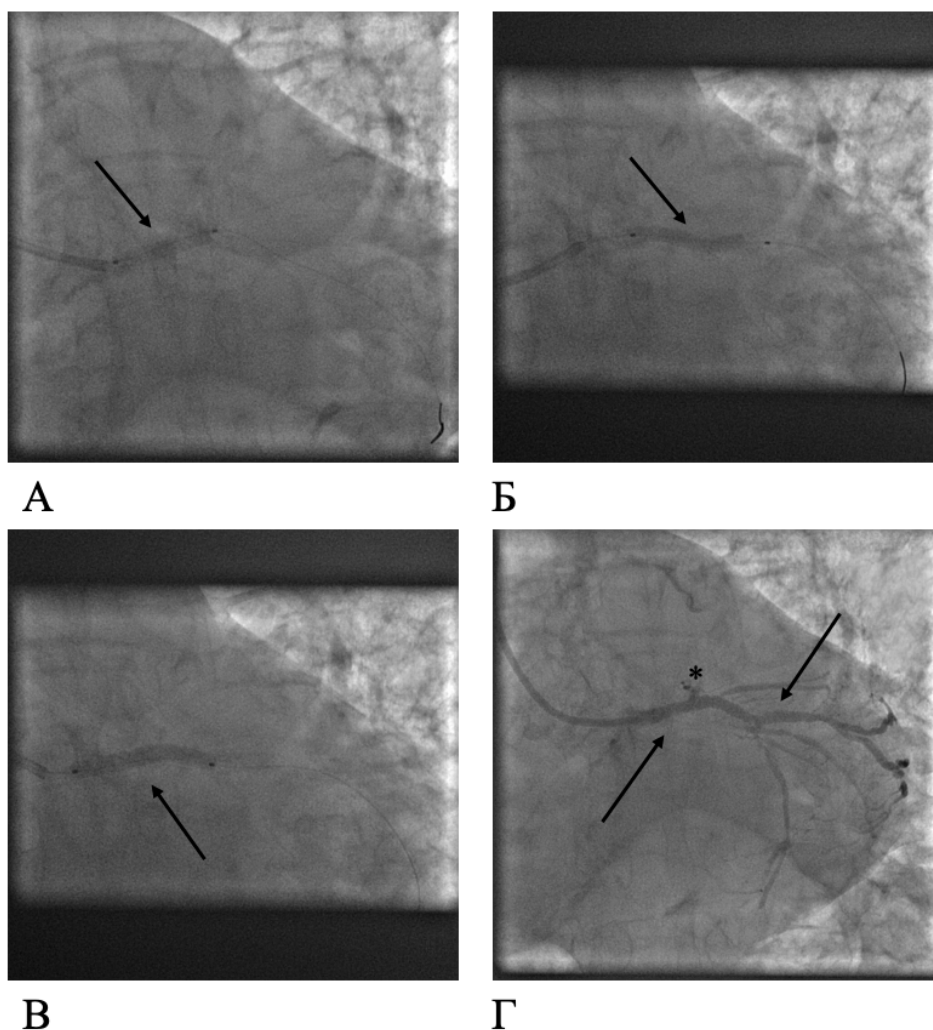
А – ангиограмма ЛКА в проекции «RAO 15, CAU 29»: стрелками указаны критические стенозы дистального отдела СтЛКА, бифуркации ОА/ВТК; звёздочкой указана ХТО ПМЖВ.

Б – ангиограмма ПКА в проекции «RAO 32»: стрелкой указан критический стеноз проксимального отдела ПКА; звёздочкой указана ХТО дистального отдела ПКА.

Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; ОА – огибающая артерия; ВТК – ветвь тупого края; ХТО – хроническая тотальная окклюзия; ПМЖВ – передняя-межжелудочковая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия.

Рисунок 64 – Этапы коронарографии пациентки Б.

К устью ЛКА подведен проводниковый катетер XB 3,5 6F SH. В дистальное русло ОА и ВТК через стенозированные участки проведены коронарные проводники 0,014 дюйма. Первым этапом выполнена БАП СтЛКА и ВТК на протяжении. Затем, была произведена имплантация СЛП 3,5×24 мм (рисунок 65) в СтЛКА и ОА. Второй СЛП 3,0×28 мм позиционирован и имплантирован в ВТК, с формированием зоны «нахлёста» с ранее имплантированным стентом СтЛКА.



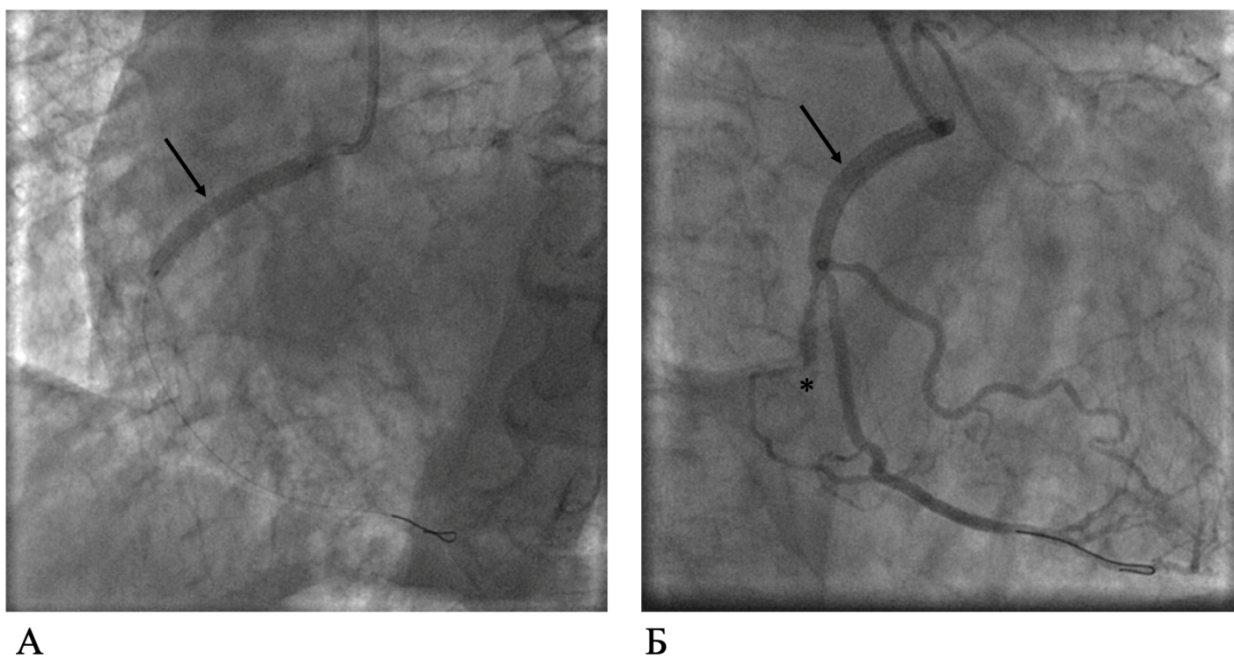
А – имплантация зотаролиму-покрытого стента 3,5×22 мм в СтЛКА (указан стрелкой);
 Б – имплантация зотаролиму-покрытого стента 3,0×26 мм из ВТК в ОА (указан стрелкой);
 В – постдилатация в стентах некомплаенсным баллонным катетером 3,5×21 мм (указан стрелкой); Г – ангиограмма ЛКА после стентирования: стрелками указаны стентированные сегменты ВТК/ОА/СтЛКА, звёздочкой указана ХТО ПМЖВ.

Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия; СтЛКА – ствол левой коронарной артерии; ВТК – ветвь тупого края; ОА – огибающая артерия; ХТО – хроническая тотальная окклюзия.

Рисунок 65 – Этапы баллонной ангиопластики ВТК, ОА и СтЛКА

Далее к устью ПКА подведен проводниковый катетер JR 4.0 6F SH. В дистальное русло ПКА через стенозированный участок проведен коронарный проводник. Последовательно была выполнена БАП, затем стентирование ПКА СЛП 4,0×36 мм (рисунок 66).

При контрольной ангиографии определяется полная аппозиция стентов, кровотоков на уровне ТІМІ 3, появление выраженных межсистемных коллатералей Сейто 3 в бассейн ПМЖА из ПКА. Инструменты удалены, наложена давящая асептическая повязка. Во время выполнения вмешательства было израсходовано 257 мл Йогексола (Омнипак 300).



А – имплантация зотаролимуc-покрытого стента 4,0×36 мм в ПКА (указан стрелкой);
 Б – ангиограмма ПКА после стентирования: стрелкой указан стентированный сегмент ПКА, звёздочкой указана ХТО дистального отдела ПКА. Примечание – ПКА – правая коронарная артерия; ХТО – хроническая тотальная окклюзия.

Рисунок 66 – Стентирование ПКА

После ЧКВ пациентка в состоянии средней тяжести переведена в палату интенсивной терапии, продолжена консервативная терапия, отёк лёгких купирован в раннем послеоперационном периоде, ангинозные боли не рецидивировали. По ЭхоКГ, выполненном после ЧКВ: глобальная сократительная способность

снижена, ФВ ЛЖ 33%, акинезия срединных и апикальных сегментов нижней и передней стенок, диффузная гипокинезия боковой стенки и базальных сегментов передней и нижней стенок.

Спустя сутки после ЧКВ уровень СКр повысился до 82 мкмоль/л, но расчётная СКФ оставалась в норме. Незначительное транзиторное повышение уровня СКр, по данным литературы, наблюдается у 23-56% пациентов, после внутриартериального введения РКС. Учитывая сохраняющийся риск развития КИ-ОПП, пациентке была продолжена гидратационная терапия физиологическим раствором в минимально возможной дозировке, учитывая ранний период ОКСбпСТ и недавнюю ОСН по формуле 0,5 мл/кг/час в течение 12 часов.

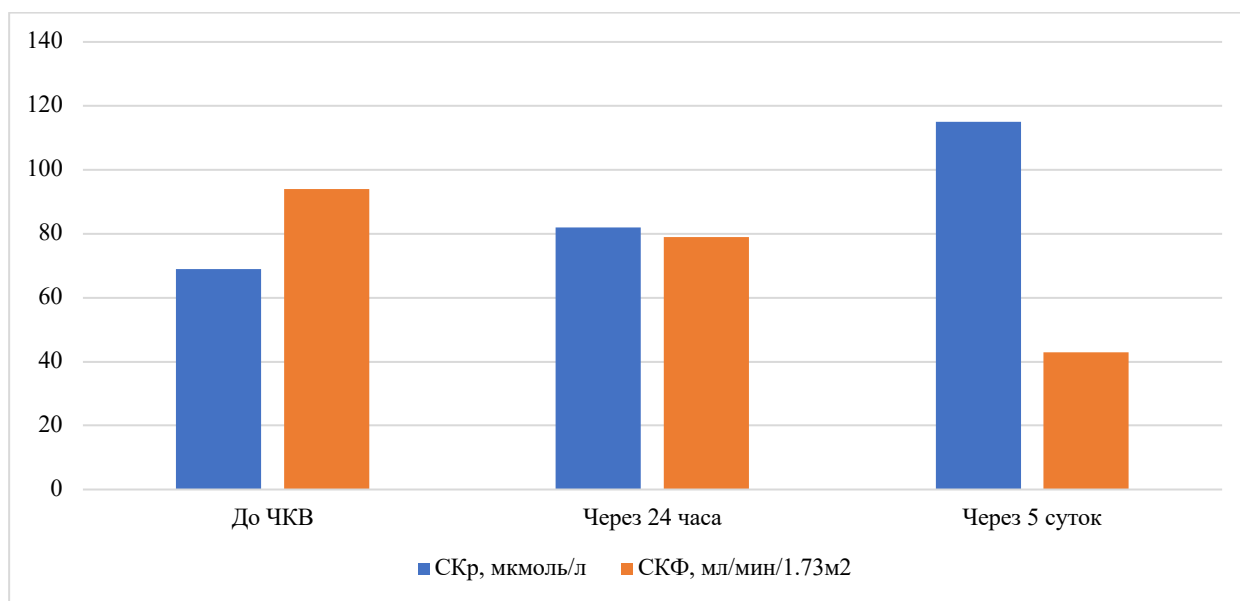
Ретроспективный анализ уровней биомаркеров показал незначительный рост уровня TIMP-2 с 48,7 до 65,1 нг/л в течение 3 часов и значимый рост до 121,3 нг/мл в течение 24 часов. Показатель NGAL сыворотки крови показал значимый рост в течение 3 часов с 681,4 до 1530,5 и до 1684,6 нг/мл через 24 часа. Уровни IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC до ЧКВ, и спустя 3 и 24 часа достоверно не различались (таблица 33).

Таблица 33 – Показатели биомаркеров ОПП пациентки Б. до и после ЧКВ

Биомаркер	До ЧКВ	Через 3 часа	Через 24 часа
IL-6, нг/мл	3,3	9,9	5,4
IL-8, нг/мл	5,6	0	20,1
TIMP-2, нг/мл	48,7	65,1	121,3
IGFBP-7, нг/мл	86	83	32,1
NGAL, нг/мл	681,4	1530,5	1684,6
A1M, нг/мл	3251,9	9761	10170
B2M, нг/мл	1334,7	2127,9	1736,7
CysC, нг/мл	2502,3	2761,6	1999,2

Примечание – ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ; IGFBP-7 – белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; A1M – α -1-микроглобулин; B2M – β -2-микроглобулин; CysC – цистатин-С.

Уровень СКр продолжил расти, и в динамике на пятые сутки составил 146 мкмоль/л (СКФ 31 мл/мин/1,73м²) (рисунок 67), диурез снизился до 200 мл в сутки. Калий в сыворотке крови составлял 6,0 мэкв/л (нормальный диапазон: 3,5-4,9 мэкв/л), уровень натрия составлял 134 ммоль/л (нормальный диапазон 136-142 ммоль/л).



СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Рисунок 67 – Динамика показателей СКр и СКФ пациентки Б.

Пациентке была назначена гидратационная терапия физиологическим раствором, фуросемид в дозировке 60 мг/сутки, однако диурез оставался <1000 мл/сутки, в динамике уровень натрия сыворотки снизился до 118 мэкв/л. На шестые сутки госпитализации у пациентки начали нарастать явления дыхательной недостаточности и отека легких. Было отмечено высокое содержание мозгового натрийуретического пептида до 1 078 пг/мл (нормальный диапазон: <100 пг/мл). Учитывая высокий уровень натрия, натрийуретического пептида, суточный диурез <1000 мл/день, принято решение о назначении препаратов группы антагонистов вазопрессиновых рецепторов (толваптан – 15 мг/сутки). Через двое суток диурез увеличился до 1 500 мл каждые 8 часов. Симптомы уменьшились,

уровень натрия в сыворотке постепенно вернулся в норму. Толваптан перорально в дозе 15 мг/сут применялся в течение 3 суток. На двенадцатые сутки госпитализации СКр составил 94 мкмоль/л. Пациентка была переведена в отделение кардиологии, где была продолжена антиагрегантная, гиполипидемическая и антигипертензивная терапия. На двадцатые сутки пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, под наблюдение врача-кардиолога по месту жительства.

Через 3 месяца от момента ЧКВ, пациентка повторно поступает в отделение реанимации и интенсивной терапии с жалобами на интенсивные боли в грудной клетке, сжимающего характера, возникшие внезапно. По ЭКГ зарегистрированы диффузные нарушения процессов реполяризации, патологический зубец Q во II, III стандартных отведениях, депрессия сегмента ST в грудных отведениях V₅-V₆ (2 мм).

Экстренно выполнены лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови, определение уровней hsТрТ, КФК-МВ. Уровень hsТрТ составил 90 нг/л. Исходный уровень СКр при поступлении составил 112 мкмоль/л, СКФ по СКD-EPI 43 мл/мин/1,73м². Учитывая анамнез, уровень СКр, ХБП С3б, высокий риск развития КИ-ОПП, принято решение о выполнении предоперационной подготовки в объеме внутривенной инфузионной терапии.

По данным повторной КАГ выявлен de novo стеноз средней трети ВТК. В бассейне ПКА визуализируются умеренные диффузные изменения, без формирования гемодинамических значимых стенозов. Стенты проходимы. По результатам КАГ было принято решение о выполнении БАП и стентирования ВТК, с использованием зотаролимус-покрытого стента. По окончании процедуры была продолжена инфузионная терапия физиологическим раствором, а также назначен фуросемид в минимальной дозировке. У пациентки повторно был оценён показатель СКр через 24 часа и на пятые сутки – показатели в пределах нормы.

Пациентка выписалась в удовлетворительном состоянии, СКФ при выписке соответствовала показателям при поступлении.

Необходимость в неотложной реваскуляризации пациентов с ОКС, ограничивает проведение стандартной предоперационной подготовки в объеме гидратационной терапии. Также выполнение вмешательств у экстренных пациентов зачастую сопровождается использованием больших объемов РКС, что повышает риски развития КИ-ОПП. Наличие тяжелого многососудистого поражения коронарных артерий, явлений сердечной и дыхательной недостаточности и невозможность адекватной внутривенной профилактики существенно ухудшило прогноз данной пациентки. Дальнейшее наблюдение в первую госпитализацию показало ухудшение почечной функции и развитие ХБП.

Использование в клинической практике новых биомаркеров, с целью ранней диагностики и профилактики КИ-ОПП, является важным направлением, хотя их рутинное использование пока не фигурирует в современных рекомендациях. В данном клиническом случае определение в сыворотке крови роста концентрации NGAL, TIMP-2 при поступлении и через 3 часа после ЧКВ могло спрогнозировать развитие неблагоприятных почечных событий. Рост уровня TIMP-2 в течение 3 часов, и NGAL в течение 24 часов после ЧКВ позволили бы предположить высокий риск развития КИ-ОПП.

Отсутствие профилактики и ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, как интрагоспитальных, так и отсроченных, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в ЗПТ, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной смертности. Индивидуальное планирование и максимально возможная в условиях ОКС предоперационная подготовка позволила бы профилактировать повторное развитие КИ-ОПП у данной пациентки при раннем определении уровня сывороточных биомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При отсутствии профилактики и ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в заместительной почечной терапии, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной смертности [103, 110, 116, 121].

Прогнозирование возможного развития и верификация КИ-ОПП на раннем этапе у пациентов с ИБС, которым выполняется КАГ и ЧКВ, позволяет принять ранние меры по защите почек и профилактике клинически значимого ОПП согласно рекомендациям KDIGO. К таким мерам относятся: пероральная гидратация или внутривенная инфузия различных растворов вместе с стратегиями снижения объёма вводимого РКС во время вмешательства [78, 129, 132, 138, 171]. Эмпирическая терапия, назначаемая всем пациентам одинаково вне зависимости от риска КИ-ОПП может при этом иметь негативные последствия [106]. Teixeira et al. проанализировали данные 601 пациента, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, у которых на эмпирической инфузионной терапии сохранялся положительный водный баланс (>1,3 литра в день), и пришли к заключению, что смертность в группе положительного баланса была значительно выше у пациентов с КИ-ОПП [156]. Tujjar et al. также подтвердили данное заключение, исследуя водный баланс через 48 часов после госпитализации в ОРИТ у пациентов с ОКС [160]. Таким образом необходим взвешенный и рассчитанный подход к выбору стратегии профилактики ОПП.

Прогностические биомаркеры, такие как рост СКр, альбуминурия, снижение СКФ, были идентифицированы и успешно включены в стратегии профилактики и верификации ОПП [52, 99]. Подавляющее большинство недавних клинических испытаний при КИ-ОПП по-прежнему основаны только на повышенном СКр или снижении СКФ по СКД-ЕР1 [56, 57, 89, 124, 152]. Использование только СКр и СКФ может приводить к позднему выявлению ОПП, что затрудняет разработку

методов его предупреждения и лечения. Было показано, что биомаркеры мочи и плазмы обладают прогностическим потенциалом в различных клинических условиях ОПП, в том числе при контраст-ассоциированном повреждении, что позволило выбрать для настоящего исследования самые перспективные из них [68, 72, 85, 131].

В нашем исследовании отсутствовали пациенты с исходной тяжёлой сопутствующей патологией, в частности все включённые пациенты при поступлении не имели ХБП. Описанная нами частота КИ-ОПП в группах была незначительно выше, чем в предыдущих исследованиях ОПП у кардиологических пациентов [7, 11, 34, 87, 178], что может быть обусловлено различными критериями диагностики КИ-ОПП в приведённых выше исследованиях, а также проспективным одноцентровым характером нашего исследования с небольшим количеством включённых пациентов. Группы составляли тщательно отобранные пациенты без значимой сопутствующей патологии для исключения её возможного содружественного влияния на развитие ОПП. Показания к выполнению ЧКВ в группе ХКС и КАГ с ЧКВ в группе ОКС соответствовали современным рекомендациям. Как и ожидалось, КИ-ОПП встречалась чаще у пациентов с ОКСбпST, чем у пациентов с ХКС, что обусловлено особенностями патогенеза ОКС в сравнении с ХКС и экстренным характером поступления без предварительного обследования с сокращённым временем для эмпирической предоперационной профилактики ОПП. Все пациенты в группе ОКС были гемодинамически стабильны при поступлении и не требовали вазопрессорной и инотропной поддержки, даже при тенденции к гипотензии и при сниженной ФВ ЛЖ.

Было получено достоверное подтверждение более частому развитию КИ-ОПП в группе экстренной кардиологической патологии, особенно с имеющимся анамнезом ПИКС и исходно сниженной ФВ ЛЖ, что ранее также было описано несколькими группами исследователей [15, 128, 139, 155]. Так, Tecson et al. отметили встречаемость КИ-ОПП 43% у пациентов с ОИМ, которым выполнялись КАГ и ЧКВ [155]. Наличие рецидива и повторного ОИМ с исходно сниженной ФВ

ЛЖ также являлось независимым предиктором частого развития КИ-ОПП, что было подтверждено недавними исследованиями [7, 15].

Особенностью нашего исследования являлся тщательный отбор пациентов без сопутствующей патологии, в особенности СД и ХБП, с целью точной оценки влияния РКС у пациентов с ОКСбпST на продукцию биомаркеров ОПП и развитие КИ-ОПП. Наибольшую потенциальную пользу от ранней диагностики должны получить пациенты среднего и высокого риска КИ-ОПП, как наиболее подверженные развитию неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий.

В исследовании продемонстрирована хорошая прогностическая ценность двух биомаркеров ОПП не только для прогнозирования и раннего выявления КИ-ОПП, но и для прогнозирования частоты отсроченных неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий.

Наши данные о прогностической ценности биомаркеров в значительной степени согласуются с данными предыдущих проспективных исследований, включавших пациентов после КАГ или КАГ с ЧКВ, которые показали сопоставимое повышение уровней TIMP-2 и NGAL в зависимости от сопутствующей патологии (например, СД или ХБП) [20, 72, 85, 93, 101, 130, 131]. Указанные биомаркеры, при немедленном госпитальном их определении, могли спрогнозировать вероятность неблагоприятных событий ещё до выполнения и через 3 часа после рентгенэндоваскулярных вмешательств согласно рассчитанным пороговым значениям. Так для пациентов с ХКС пороговые значения TIMP-2 и NGAL, выше которых вероятность развития КИ-ОПП и неблагоприятных отсроченных событий была наиболее вероятной, составили 58,5 и 502,25 нг/мл соответственно. Для ОКС те же пороги значений с максимальной прогностической ценностью оказались ниже и составили 40,5 и 385 нг/мл соответственно для TIMP-2 и NGAL. Использование разработанных на основе данных пороговых значений алгоритмов в клинической практике также должно быть целью будущих исследований по данной теме.

TIMP-2 и NGAL являются чувствительными и специфическими маркерами, которые также в будущем могут определять дизайн клинических исследований КИ-ОПП за счёт точной стратификации пациентов по рискам. Пациенты с повышенным уровнем маркеров повреждения до введения РКС уже могут иметь недиагностированное на раннем этапе субклиническое почечное повреждение или предрасположены к ОПП после рентгенэндоваскулярного вмешательства.

Наше исследование имеет определенные ограничения. В нем есть все неизбежные методологические недостатки обсервационного исследования одного центра. Кроме того, как и в большинстве опубликованных исследований по КИ-ОПП, у нас не было контрольной группы пациентов, не получавших контрастное вещество. Две сравниваемые группы (ОКС и ХКС) различались по размеру, поэтому нельзя исключать статистический дисбаланс, равно как и при сравнении подгрупп пациентов с ХКС, получивших и не получивших КИ-ОПП. Однако мы думаем, что, если применение РКС имело какое-либо соответствующее неблагоприятное воздействие, это стало бы очевидным также в такой относительно небольших группах и подгруппах. Кроме того, наши результаты согласуются со многими сопоставимыми исследованиями большего размера, что подтверждает правдоподобность наших результатов.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять способность новых биомаркеров характеризовать не только КИ-ОПП, но и восстановительный потенциал почек. Использование разработанных алгоритмов в клинической практике также должно быть целью будущих исследований по данной теме.

ВЫВОДЫ

1. Частота КИ-ОПП выше у пациентов с ОКСбпСТ, которым во время рентгенэндоваскулярного вмешательства вводится больший объем РКС.
2. Сывороточные NGAL и TIMP-2 достоверно прогнозируют развитие госпитального КИ-ОПП у пациентов с ОКСбпСТ.
3. Концентрации NGAL выше 385 и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл в сыворотке до рентгенэндоваскулярного вмешательства с высокой степенью вероятности предсказывают отсроченные неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с ОКСбпСТ.
4. Концентрации NGAL выше 502,25 и TIMP-2 выше 58,5 нг/мл в сыворотке через 3 часа с высокой степенью вероятности предсказывают отсроченные неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с ХКС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИБС, в особенности с ОКСбпСТ, необходимо использовать минимально допустимый для эффективного и безопасного выполнения вмешательства объём РКС.
2. При наличии у пациента с ХКС через 3 часа после рентгенэндоваскулярного вмешательства сывороточной концентрации NGAL выше 502,25 и TIMP-2 выше 58,5 нг/мл всегда рассматривать внутривенную профилактику КИ-ОПП с максимально допустимым объёмом физиологического раствора.
3. При наличии у пациента с ОКСбпСТ до рентгенэндоваскулярного вмешательства сывороточной концентрации NGAL выше 385 и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл всегда рассматривать внутривенную профилактику КИ-ОПП с максимально допустимым объёмом физиологического раствора.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАР	– блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация
вРКС	– высокоосмолярные рентгеноконтрастные средства
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
иРКС	– изоосмолярные рентгеноконтрастные средства
КАГ	– коронароангиография
КИ-ОПП	– контраст-индуцированное острое почечное повреждение
мБС/iFR	– мгновенное безволновое соотношение/instantaneous wave-free ratio
нРКС	– низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъёма ST
ОНМК	– острая недостаточность мозгового кровообращения
ОПП	– острое почечное повреждение
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
РКС	– рентгеноконтрастные средства
СД	– сахарный диабет
СКр	– сывороточный креатинин
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФРК/FFR	– фракционный резерв кровотока/fractional flow reserve
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХКС	– хронический коронарный синдром
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиограмма

α 1M	– α -1-микрoглобулин
β 2M	– β -2-микрoглобулин
CysC	– цистатин С
IGFBP-7	– белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста
IL-6	– интерлейкин-6
IL-8	– интерлейкин-8
IL-18	– интерлейкин-18
KDIGO	– Международная организация по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек
KIM-1	– молекула повреждения почки-1
L-FABP	– печёночный белок, связывающий жирные кислоты
NGAL	– нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин
NO	– оксид азота (II)
PG	– простагландины
TIMP-2	– тканевой ингибитор металлопротеиназ-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекян, Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2017 год [Текст] / Б. Г. Алекян [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. - 2018. - Вып. 2, № 5. - С. 93–240.
2. Гиляров, М.Ю. Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике? [Электронный ресурс] / М.Ю. Гиляров [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2020. - Вып. 16, № 6. - Режим доступа: <https://www.rpcardio.com/jour/article/view/2345>.
3. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек [Текст]. Сообщение I / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. - 2014. - Вып. 18, № 4. - С. 25–35.
4. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек [Текст]. Сообщение II / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. - 2014. - Вып. 18, № 6. - С. 51–58.
5. Agarwal, Y. Incidence, Risk Factors, the Role of Plasma NGAL and Outcome of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Critically Ill Children [Text] / Y. Agarwal [et al.] // Indian Journal of Pediatrics. - Springer, 2021. - Vol. 88, № 1. - P. 34–40.
6. Almendarez, M. Procedural Strategies to Reduce the Incidence of Contrast-Induced Acute Kidney Injury During Percutaneous Coronary Intervention [Text] / M. Almendarez [et al.] // JACC: Cardiovascular Interventions. - 2019. - Vol. 12, № 19. - P. 1877–1888.
7. Andò, G. Acute Kidney Injury After Radial or Femoral Access for Invasive Acute Coronary Syndrome Management: AKI-MATRIX [Text] / G. Andò [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2017. - Vol. 69, № 21. - P. 2592–2603.

8. Andò, G. Impact of vascular access on acute kidney injury after percutaneous coronary intervention [Text] / G. Andò [et al.] // Cardiovascular Revascularization Medicine. Elsevier Inc. - 2016. - Vol. 17, № 5. - P. 333–338.
9. Andreucci, M. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury [Text] / M. Andreucci [et al.] // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. - Dove Medical Press Ltd, 2016. - Vol. 9. - P. 205–221.
10. Argyropoulos, C.P. Rediscovering Beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases [Electronic resource] / C.P. Argyropoulos [et al.] // Frontiers in Medicine. - 2017. - Vol. 4, № JUN. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471312/>.
11. Ashalatha, V. Biomarker response to contrast administration in diabetic and nondiabetic patients following coronary angiography [Text] / V. Ashalatha [et al.] // Indian Journal of Nephrology. - 2017. - Vol. 27, № 1. - P. 20.
12. Aspelin, P. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography [Text] / P. Aspelin [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2009. - Vol. 348, № 6. - P. 2301–2303.
13. Azzalini, L. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies [Text] / L. Azzalini, V. Spagnoli, H.Q. Ly // Canadian Journal of Cardiology. - Elsevier Ltd, 2016. - Vol. 32, № 2. - P. 247–255.
14. Azzalini, L. Current Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Intervention: A Reappraisal of the Literatur [Electronic resource] / L. Azzalini [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. - 2017. - Vol. 33, № 10. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28941604/>.
15. Azzalini, L. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a large cohort of all-comers undergoing percutaneous coronary intervention: Comparison of five contrast media [Text] / L. Azzalini [et al.] // International Journal of Cardiology. - Elsevier B.V., 2018. - Vol. 273, № xxxx. - P. 69–73.
16. Azzalini, L. Ultra-low contrast percutaneous coronary intervention in patients with severe chronic kidney disease [Text] / L. Azzalini [et al.] // EuroIntervention. - 2018. - Vol. 14, № 8. - P. 896–897.

17. Bachorzewska-Gajewska, H. Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? [Text] / H. Bachorzewska-Gajewska [et al.] // *Kidney and Blood Pressure Research*. - 2007. - Vol. 30, № 6. - P. 408–415.
18. Bachorzewska-Gajewska, H. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine [Text] / H. Bachorzewska-Gajewska, B. Poniatowski, S. Dobrzycki // *Adv Med Sci*. - 2009. - Vol. 54. - P. 221–224.
19. Bagshaw, S.M. Contrast-induced nephropathy: Epidemiology and prevention [Text] / S.M. Bagshaw, B.F. Culleton // *Minerva Cardioangiologica*. - 2006. - Vol. 54, № 1. - P. 109–129.
20. Banda, J. Biomarkers for diagnosis and prediction of outcomes in contrast-induced nephropathy [Electronic resource] / J. Banda [et al.] // *International Journal of Nephrology*. - Hindawi Limited, 2020. - Vol. 2020. - Available at: <https://www.hindawi.com/journals/ijn/2020/8568139/>.
21. Barrett, A.J. The place of human γ -trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors [Text] / A.J. Barrett, M.E. Davies, A. Grubb // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 1984. - Vol. 120, № 2. - P. 631–636.
22. Bartels, E.D. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis [Text] / E.D. Bartels [et al.] // *Acta medica Scandinavica*. - 1954. - Vol. 150, № 4. - P. 297–302.
23. Bartholomew, B.A. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification [Text] / B.A. Bartholomew [et al.] // *American Journal of Cardiology*. - 2004. - Vol. 93, № 12. - P. 1515–1519.
24. Belcher, J.M. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury [Text] / J.M. Belcher, C.L. Edelstein, C.R. Parikh // *American Journal of Kidney Diseases*. - Elsevier Inc., 2011. - Vol. 57, № 6. - P. 930–940.
25. Benini, A. Early Small Creatinine Shift Predicts Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Persistent Renal Damage after Percutaneous Coronary Procedures: Early

- creatinine shift predicts CI-AKI [Text] / A. Benini [et al.] // Cardiovascular Revascularization Medicine. - Elsevier Inc., 2020. - Vol. 21, № 3. - P. 305–311.
26. Brady, H.R. Acute Renal Failure [Text] / H.R. Brady, G.G. Singer // Lancet. - London, 1995. - Vol. 346, № 8989. - P. 1448–1460.
27. Brar, S.S. Sodium Bicarbonate vs Sodium Chloride for the Prevention of Contrast Undergoing Coronary Angiography [Text] / S.S. Brar [et al.] // JAMA : the journal of the American Medical Association. - 2008. - Vol. 300, № 9. - P. 1038–1046.
28. Briguori, C. Persistent serum creatinine increase following contrast-induced acute kidney injury [Text] / C. Briguori [et al.] // Catheterization and Cardiovascular Interventions. - John Wiley and Sons Inc., 2018. - Vol. 91, № 7. - P. 1185–1191.
29. Briguori, C. RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury [Text] / C. Briguori [et al.] // American Heart Journal. - 2016. - Vol. 173. - P. 67–76.
30. Bryant, B.J. Evaluation of the incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients with moderate renal insufficiency administered gadobenate dimeglumine for MRI [Text] / B.J. Bryant, K. Im, D.R. Broome // Clinical Radiology. - 2009. - Vol. 64, № 7. - P. 706–713.
31. Busch, S.V.E. Prevention of contrast-induced nephropathy in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A systematic review [Text] / S.V.E. Busch [et al.] // Journal of Interventional Cardiology. - 2013. - Vol. 26, № 1. - P. 97–105.
32. Caixeta, A. Prevention and treatment of contrast-associated nephropathy in interventional cardiology [Text] / A. Caixeta, E. Nikolsky, R. Mehran // Current cardiology reports. - 2009. - Vol. 11, № 5. - P. 377–383.
33. Caridi, J.G. Vascular Imaging with Carbon Dioxide: Confidence in a Safe, Efficacious, User-Friendly System [Text] / J.G. Caridi // Seminars in interventional radiology. - 2015. - Vol. 32, № 4. - P. 339–342.
34. Centola, M. A comparison between two different definitions of contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [Electronic resource] /

- M.A. Centola [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2016. - Vol. 210. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921538/>.
35. Chalikias, G. Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: an Update [Text] / G. Chalikias, I. Drosos, D.N. Tziakas // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. - 2016. - Vol. 30, № 5. - P. 515–524.
 36. Chang, C.-F. Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review [Text] / C.-F. Chang, C.-C. Lin // *Journal of the Chinese Medical Association*. - 2013. - Vol. 76, № 12. - P. 673–681.
 37. Che, M. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery [Text] / M. Che [et al.] // *Nephron - Clinical Practice*. - 2010. - Vol. 115, № 1. - P. c66-c72.
 38. Choi, M.-J. The prevention of contrast-induced nephropathy by simultaneous hemofiltration during coronary angiographic procedures: A comparison with periprocedural hemofiltration [Text] / M.-J. Choi [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2014. - Vol. 176, № 3. - P. 941–945.
 39. Cigarroa, R.G. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease [Text] / R.G. Cigarroa [et al.] // *The American journal of medicine*. - 1989. - Vol. 86, № 6, Pt. 1. - P. 649–652.
 40. Coca, S.G. First post-operative urinary kidney injury biomarkers and association with the duration of AKI in the TRIBE-AKI cohort [Electronic resource] / S.G. Coca [et al.] // *PLoS ONE*. - Public Library of Science, 2016. - Vol. 11, № 8. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990204/>.
 41. Collet, J.-P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [Text] / J.-P. Collet [et al.] // *European Heart Journal*. - 2021. - Vol. 42, № 14. - P. 1289–1367.
 42. Connolly, M. Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury Following Contrast Coronary Angiography [Electronic resource] / M. Connolly [et al.] // *Cardiology in review*. - 2015. - Vol. 23, № 5. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25699983/>.

43. Connolly, M. Prediction of contrast induced acute kidney injury using novel biomarkers following contrast coronary angiography [Text] / M. Connolly [et al.] // QJM. - Oxford University Press, 2018. - Vol. 111, № 2. - P. 103–110.
44. Cooper, M.W. Comparison of ionic and non-ionic contrast agents in cardiac catheterization: the effects of ventriculography and coronary arteriography on hemodynamics, electrocardiography, and serum creatinine [Text] / M.W. Cooper, P.J. Reed // Catheterization and cardiovascular diagnosis. - 1991. - Vol. 22, № 4. - P. 267–277.
45. Cubero-Gómez, J.M. Severe thrombocytopenia induced by iodinated contrast after coronary angiography: The use of gadolinium contrast and intravascular ultrasound as an alternative to guide percutaneous coronary intervention [Text] / J.M. Cubero-Gómez [et al.] // Revista Portuguesa de Cardiologia. - 2017. - Vol. 36, № 1. - P. 61.e1-61.e4.
46. Doi, K. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care [Text] / K. Doi, E. Noiri, T. Sugaya // Current Opinion in Critical Care. - 2011. - Vol. 16, № 6. - P. 545–549.
47. Duan, C. A New Preprocedure Risk Score for Predicting Contrast-Induced Acute Kidney Injury [Electronic resource] / C. Duan [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. - 2017. - Vol. 33, № 6. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392272/>.
48. Duan, S.-B. Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients [Text] / S.-B. Duan [et al.] // Clinical Nephrology. - 2013. - Vol. 80, № 11. - P. 349–354.
49. Dutta, A. Incidence, Predictors, and Prognosis of Acute Kidney Injury Among Cardiac Arrest Survivors [Electronic resource] / A. Dutta [et al.] // Journal of Intensive Care Medicine. - SAGE Publications Inc., 2020. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242492/>.
50. Ebru, A. Is Cystatin-C superior to creatinine in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy? A potential new biomarker for an old complication

- [Electronic resource] / A. Ebru [et al.] // Journal of Postgraduate Medicine. - 2014. - Vol. 60, № 2. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24823511/>.
51. Endre, Z.H. Biomarkers and creatinine in AKI: The trough of disillusionment or the slope of enlightenment? [Text] / Z.H. Endre, J.W. Pickering // Kidney International. - 2013. - Vol. 84, № 4. - P. 644–647.
 52. Föhling, M. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury [Electronic resource] / M. Föhling [et al.] // Nature Reviews Nephrology. - 2017. - Vol. 13, № 3. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138128/>.
 53. Fan, W. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice [Text] / W. Fan [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. - De Gruyter, 2019. - Vol. 57, № 5. - P. 567–576.
 54. Gameiro, J. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: A cohort analysis [Text] / J. Gameiro [et al.] // Clinical Kidney Journal. - Oxford University Press, 2016. - Vol. 9, № 2. - P. 192–200.
 55. Guan, X.F. Contrast media-induced renal inflammation is mediated through HMGB1 and its receptors in human tubular cells [Text] / X.F. Guan [et al.] // DNA and Cell Biology. - Mary Ann Liebert Inc., 2017. - Vol. 36, № 1. - P. 67–76.
 56. Gurm, H.S. Contemporary use of and outcomes associated with ultra-low contrast volume in patients undergoing percutaneous coronary interventions [Text] / H.S. Gurm [et al.] // Catheterization and Cardiovascular Interventions. - 2019. - Vol. 93, № 2. - P. 222–230.
 57. Gurm, H.S. Minimizing radiographic contrast administration during coronary angiography using a novel contrast reduction system: A multicenter observational study of the DyeVert™ plus contrast reduction system [Text] / H.S. Gurm [et al.] // Catheterization and Cardiovascular Interventions. - 2019. - Vol. 93, № 7. - P. 1228–1235.
 58. Haase, M. Urinary biomarkers-silver bullets to faster drug development and nephron protection [Text] / M. Haase, P.R. Mertens // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2010. - Vol. 25, № 10. - P. 3167–3169.

59. Haschek, E.L.O. A contribution to the practical use of photography according to Roentgen [Text] / E.L.O. Haschek // Wien Chir Wochenschr. - 1896. - № 9. - P. 63.
60. He, A. Nephrogenic systemic fibrosis: fibrotic plaques and contracture following exposure to gadolinium-based contrast media [Text] / A. He [et al.] // BMJ case reports. - 2016. - Vol. 2016. - P. bcr2016214927.
61. He, H. Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [Text] / H. He [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. - 2014. - Vol. 8, № 4. - P. 1263–1266.
62. Hinson, J.S. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration [Electronic resource] / J.S. Hinson [et al.] // Annals of Emergency Medicine. - 2017. - Vol. 69, № 5. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131489/>.
63. Hörl, W.H. Contrast induced nephropathy [Text] / W.H. Hörl // Wiener klinische Wochenschrift. - 2009. - Vol. 121, № 1–2. - P. 15–32.
64. Hossain, M.A. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention [Electronic resource] / M.A. Hossain [et al.] // Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. - 2018. - Vol. 29, № 1. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456202/>.
65. Hou, S.H. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study [Text] / S.H. Hou [et al.] // The American journal of medicine. - 1983. - Vol. 74, № 2. - P. 243–248.
66. Hu, J. Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [Text] / J. Hu [et al.] // Critical Care. - 2016. - Vol. 20, № 1. - P. 111.
67. Hudzik, B. Serum interleukin-6 concentration predicts contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [Text] / B. Hudzik [et al.] // Eur Cytokine Netw. - 2010. - Vol. 21, № 2. - P. 129–135.

68. Huen, S.C. Molecular phenotyping of clinical AKI with novel urinary biomarkers [Text] / S.C. Huen, C.R. Parikh // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2015. - Vol. 309. - P. 406–413.
69. James, M.T. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography [Text] / M.T. James [et al.] // *Circulation.* - 2011. - Vol. 123, № 4. - P. 409–416.
70. Jo, S.-H. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial [Text] / S.-H. Jo [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2006. - Vol. 48, № 5. - P. 924–930.
71. Johnson, A.C.M. Mechanisms underlying increased TIMP2 and IGFBP7 urinary excretion in experimental AKI [Text] / A.C.M. Johnson, R.A. Zager // *Journal of the American Society of Nephrology.* - American Society of Nephrology, 2018. - Vol. 29, № 8. - P. 2157–2167.
72. Jotwani, V. Tubular Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression in SPRINT Participants [Text] / V. Jotwani [et al.] // *American Journal of Nephrology.* - 2020. - Vol. 51, № 10. - P. 797–805.
73. Kafkas, N. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Elective Invasive Cardiac Procedures [Text] / N. Kafkas [et al.] // *Clinical Cardiology.* - 2016. - Vol. 39, № 8. - P. 464–470.
74. Kalyesubula, R. ACE-I/ARB therapy prior to contrast exposure: What should the clinician do? [Electronic resource] / R. Kalyesubula, P. Bagasha, M.A. Perazella // *BioMed Research International.* - Hindawi Publishing Corporation, 2014. - Vol. 2014. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24605330/>.
75. Karaman, A. A novel approach to contrast induced nephrotoxicity: the melatonergic agent agomelatine [Electronic resource] / A. Karaman [et al.] // *The British Journal of Radiology.* - 2016. - Vol. 89(1061). - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985449/>.

76. Kato, K. Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization [Text] / K. Kato [et al.] // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. - 2008. - Vol. 72, № 9. - P. 1499–1505.
77. Kellum, J.A. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified delphi process [Text] / J.A. Kellum [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2008. - Vol. 3, № 3. - P. 887–894.
78. Kellum, J.A. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting [Text] / J.A. Kellum, J.R. Prowle // *Nature Reviews Nephrology*. - Nature Publishing Group, 2018. - Vol. 14, № 4. - P. 217–230.
79. Khilchuk, A.A. Biomarkers of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions [Text] / A.A. Khilchuk [et al.] // *Nephrology and Dialysis*. - Russian Dialysis Society, 2019. - Vol. 21, № 3. - P. 301–311.
80. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [Text] / A. Khwaja // *Nephron - Clinical Practice*. - 2012. - Vol. 120, № 4. - P. 179–184.
81. Killmann, S.A. Fatal acute renal failure following intravenous pyelography in a patient with multiple myeloma [Text] / S.A. Killmann, S. Gjorup, J.H. Thaysen // *Acta medica Scandinavica*. - 1957. - Vol. 158, № 1. - P. 43–46.
82. Kim, H. Laboratory Predictors of Contrast-Induced Nephropathy After Neurointervention: A Prospective 3-Year Observational Study [Text] / H. Kim, K.W. Jo // *World Neurosurgery*. - Elsevier Inc., 2020. - Vol. 135. - P. e77–e82.
83. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [Text] / J. Knuuti [et al.] // *European heart journal*. - England, 2020. - Vol. 41, № 3. - P. 407–477.
84. Kohl, K. Evaluation of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury in a rat nephropathy model [Electronic resource] / K. Kohl [et al.] // *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. - Elsevier Inc., 2020. - Vol. 105. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771565/>.

85. Koyner, J.L. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery [Text] / J.L. Koyner [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2012. - Vol. 23, № 5. - P. 905–914.
86. Kumar, D. Risk Factors Associated With Contrast-Induced Nephropathy after Primary Percutaneous Coronary Intervention [Text] / D. Kumar [et al.] // Cureus. 2020. - Vol. 12, № 8. - P. 8–15.
87. Li, H. Efficacy of Short-Term Statin Treatment for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography/Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 21 Randomized Controlled Trials [Text] / H. Li [et al.] // American Journal of Cardiovascular Drugs. - 2016. - Vol. 16, № 3. - P. 201–219.
88. Li, S. Preprocedure and postprocedure predictive values of serum β 2-microglobulin for contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary computed tomography angiography: A comparison with creatinine-based parameters and cystatin C [Text] / S. Li [et al.] // Journal of Computer Assisted Tomography. - Lippincott Williams and Wilkins, 2015. - Vol. 39, № 6. - P. 969–974.
89. Liang, M. Efficacy of short-term moderate or high-dose rosuvastatin in preventing contrast-induced nephropathy [Electronic resource] / M. Liang, S. Yang, N. Fu // Medicine (United States). - 2017. - Vol. 96, № 27. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5502163/>.
90. Liang, Z. Serum cystatin C levels in patients with acute myocardial infarction following coronary artery drug stent implantation: Predictive value of cardiovascular events and target vessel lesion [Text] / Z. Liang [et al.] // Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research. - 2010. - Vol. 14, № 13. - P. 2403–2406.
91. Liao, B. Evaluation of a diagnostic test of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and urine KIM-1 in contrast-induced nephropathy (CIN) [Text] / B. Liao [et al.] // Medical Science Monitor. - International Scientific Information, Inc., 2019. - Vol. 25. - P. 565–570.

92. Lichosik, M. Interleukin 18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children [Text] / M. Lichosik [et al.] // Central European Journal of Immunology. - 2015. - Vol. 40, № 4. - P. 447–453.
93. Ling, W. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography [Electronic resource] / W. Ling [et al.] // Nephron - Clinical Practice. - 2008. - Vol. 108, № 3. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18287807/>.
94. Liu, C. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7] for acute kidney injury in adults [Electronic resource] / C. Liu [et al.] // Medicine (United States). - 2017. - Vol. 96, № 27. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682920/>.
95. Loughlin, K.R. Moses Swick, the father of intravenous urography [Text] / K.R. Loughlin, C.E. Hawtrey // Urology. - 2003. - Vol. 62, № 2. - P. 385–389.
96. Maioli, M. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention [Text] / M. Maioli [et al.] // Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.). - 2010. - Vol. 11, № 6. - P. 444–449.
97. Maioli, M. Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention [Text] / M. Maioli [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2008. - Vol. 52, № 8. - P. 599–604.
98. Malyszko, J. Urinary and Serum Biomarkers after Cardiac Catheterization in Diabetic Patients with Stable Angina and without Severe Chronic Kidney Disease [Text] / J. Malyszko [et al.] // Renal Failure. - 2009. - Vol. 31, № 10. - P. 910–919.
99. Mamoulakis, C. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies [Text] / C. Mamoulakis [et al.] // Pharmacology and Therapeutics. - Elsevier Inc., 2017. - Vol. 180. - P. 99–112.
100. Manabe, K. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury [Text] / K. Manabe [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. - 2012. - Vol. 42, № 5. - P. 557–563.

101. Mawad, H. Changes in urinary and serum levels of novel biomarkers after administration of gadolinium-based contrast agents [Text] / H. Mawad [et al.] // Biomarker Insights. - 2016. - Vol. 11. - P. 91–94.
102. McCullough, P.A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury [Text] / P.A. McCullough // Journal of the American College of Cardiology. - 2008. - Vol. 51, № 15. - P. 1419–1428.
103. McCullough, P.A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury [Text] / P.A. McCullough [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - Elsevier, 2016. - Vol. 68, № 13. - P. 1465–1473.
104. McCullough, P.A. A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media [Text] / P.A. McCullough [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2006. - Vol. 48, № 4. - P. 692–699.
105. McCullough, P.A. Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy [Text] / P.A. McCullough [et al.] // The American Journal of Cardiology. - 2006. - Vol. 98, № 6. - P. 27–36.
106. McCullough, P.A. Volume expansion and contrast-induced acute kidney injury [Electronic resource] / P.A. McCullough, J. Zhang, C. Ronco // The Lancet. - 2017. - Vol. 389, № 10076. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28236468/>.
107. McDonald, R.J. Controversies in Contrast Material–induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? [Electronic resource] / R.J. McDonald [et al.] // Radiology. - 2015. - Vol. 277, № 3. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599922/>.
108. McMahon, B.A. Urinary liver fatty acid-binding protein: Another novel biomarker of acute kidney injury [Text] / B.A. McMahon, P.T. Murray // Kidney International. - Nature Publishing Group, 2010. - Vol. 77, № 8. - P. 657–659.
109. Mehran, R. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation [Text] / R. Mehran [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2004. - Vol. 44, № 7. - P. 1393–1399.

110. Mehran, R. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the NCDR cath-PCI registry [Text] / R. Mehran [et al.] // *American Journal of Medicine*. - Elsevier Inc., 2020. - Vol. 21, № 6. - P. 605–610.
111. Mehran, R. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk [Text] / R. Mehran, E. Nikolsky // *Kidney international*. – Supplement, 2006. - Vol. 69, № 100. - P. S11–S15.
112. Mehran, R. Ionic Low-Osmolar Versus Nonionic Iso-Osmolar Contrast Media to Obviate Worsening Nephropathy After Angioplasty in Chronic Renal Failure Patients [Text] / R. Mehran [et al.] // *JACC: Cardiovascular Interventions*. - 2009. - Vol. 2, № 5. - P. 415–421.
113. Melnikov, V.Y. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure [Text] / V.Y. Melnikov [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. - 2001. - Vol. 107, № 9. - P. 1145–1152.
114. Mendes, C. de A. Carbon Dioxide as Contrast Medium to Guide Endovascular Aortic Aneurysm Repair [Text] / C. de A. Mendes [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. - 2017. - Vol. 39. - P. 67–73.
115. Michaely, H.J. Gadobutrol in Renally Impaired Patients [Text] / H.J. Michaely [et al.] // *Investigative Radiology*. - 2017. - Vol. 52, № 1. - P. 55–60.
116. Mironova, O.I. Contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients with diabetes mellitus and obesity [Text] / O.I. Mironova [et al.] // *Terapevticheskii arkhiv*. - NLM (Medline), 2020. - Vol. 92, № 10. - P. 29–33.
117. Moledina, D.G. Performance of Serum Creatinine and Kidney Injury Biomarkers for Diagnosing Histologic Acute Tubular Injury [Text] / D.G. Moledina [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. - W.B. Saunders, 2017. - Vol. 70, № 6. - P. 807–816.
118. Molen, A.J. van der. Post-contrast acute kidney injury – Part 1 : Definition , clinical features , incidence , role of contrast medium and risk factors American College of Radiology [Text] / A.J. van der Molen [et al.] // *European Radiology*. - European Radiology, 2018. - P. 2845–2855.

119. Mukete, B.N. Multivessel Revascularization Does Not Increase Contrast-Induced Acute Kidney Injury Incidence in Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis [Text] / B.N. Mukete [et al.] // American Journal of Cardiovascular Drugs. - 2016. - Vol. 16, № 6. - P. 419–426.
120. Murray, P.T. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference [Text] / P.T. Murray [et al.] // Kidney International. - Nature Publishing Group, 2014. - Vol. 85, № 3. - P. 513–521.
121. Narula, A. Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy [Text] / A. Narula [et al.] // European Heart Journal. - 2014. - Vol. 35, № 23. - P. 1533–1540.
122. Nash, K. Hospital-acquired renal insufficiency [Text] / K. Nash, A. Hafeez, S. Hou // American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. - 2002. - Vol. 39, № 5. - P. 930–936.
123. Neumann, F.J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [Text] / F.J. Neumann [et al.] // European Heart Journal. - 2020. - Vol. 41, № 3. - P. 407–477.
124. Nijssen, E.C. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial [Text] / E.C. Nijssen [et al.] // The Lancet. - Elsevier Ltd, 2017. - Vol. 389, № 10076. - P. 1312–1322.
125. Osborne, E.D. Landmark article Feb 10, 1923: Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid. By Earl D. Osborne, Charles G. Sutherland, Albert J. Scholl, Jr. and Leonard G. Rowntree [Text] / E.D. Osborne [et al.] // JAMA. - 1983. - Vol. 250, № 20. - P. 2848–2853.
126. Ozawa, Y. Effects of Gadodiamide on cell proliferation and collagen production in cultured human dermal fibroblasts [Text] / Y. Ozawa [et al.] // Archives of Dermatological Research. - 2016. - Vol. 308, № 10. - P. 695–701.

127. Pahade, J.K. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT [Text] / J.K. Pahade [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. - 2011. - Vol. 196, № 5. - P. 1094–1101.
128. Pandya, B. Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomized trials [Text] / B. Pandya [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - Elsevier Ireland Ltd, 2017. - Vol. 228. - P. 137–144.
129. Parikh, C.R. Kidney Biomarkers of Injury and Repair as Predictors of Contrast-Associated AKI: A Substudy of the PRESERVE Trial [Text] / C.R. Parikh [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. - W.B. Saunders, 2020. - Vol. 75, № 2. - P. 187–194.
130. Park, M. Urine Kidney Injury Biomarkers and Risks of Cardiovascular Disease Events and All-Cause Death: The CRIC Study [Text] / M. Park [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2017. - P. CJN.08560816.
131. Pianta, T.J. Monitoring Treatment of Acute Kidney Injury with Damage Biomarkers [Electronic resource] / T.J. Pianta [et al.] // *Toxicology Letters*. - Elsevier Ireland Ltd, 2017. - Available at: <https://europepmc.org/article/med/28065798>.
132. Pistolesi, V. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review [Text] / V. Pistolesi [et al.] // *Journal of Nephrology*. - Springer International Publishing, 2018. - Vol. 31, № 6. - P. 797–812.
133. Portilla, D. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [Text] / D. Portilla [et al.] // *Kidney International*. - 2008. - Vol. 73, № 4. - P. 465–472.
134. Qureshi, A.C. Serum NGAL identifies contrast nephropathy early in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease undergoing coronary angiography and angioplasty [Text] / A.C. Qureshi [et al.] // *Heart*. - 2011. - Vol. 97, № Suppl 1. - P. 17–18.
135. Renton, M. The use of carbon dioxide angiography for renal sympathetic denervation: a technical report [Text] / M. Renton [et al.] // *The British Journal of Radiology*. - 2016. - Vol. 89, № 1068. - P. 20160311.

136. Rey, J.R. Prevention of contrast-induced nephropathy with haemofiltration in high-risk patients after percutaneous coronary intervention [Text] / J.R. Rey [et al.] // *Acute Cardiac Care*. - 2011. - Vol. 13, № 3. - P. 164–169.
137. Ribichini, F. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography [Text] / F. Ribichini [et al.] // *American Journal of Medicine*. - Elsevier Inc., 2010. - Vol. 123, № 8. - P. 755–763.
138. Ribitsch, W. Contrast Induced Acute Kidney Injury and its Impact on Mid-Term Kidney Function, Cardiovascular Events and Mortality [Electronic resource] / W. Ribitsch [et al.] // *Scientific Reports*. - Nature Research, 2019. - Vol. 9, № 1. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6858434/>.
139. Rittenhouse, D.R. Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomized trials [Text] / D.R. Rittenhouse [et al.] // *New England Journal of Medicine*. - Elsevier Ireland Ltd, 2017. - Vol. 228, № 6. - P. 137–144.
140. Robles, N.R. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease [Electronic resource] / N.R. Robles [et al.] // *Medicina clinica*. - Spain, 2020. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069389/>.
141. Rudnick, M.R. Contrast media-associated nephrotoxicity [Text] / M.R. Rudnick [et al.] // *Seminars in nephrology*. - 1997. - Vol. 17, № 1. - P. 15–26.
142. Sarabu, N. Nephrology Update: Acute Kidney Injury [Text] / N. Sarabu, M. Rahman // *FP essentials*. - 2016. - Vol. 444. - P. 11–17.
143. Schiefer, J. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP-7] for predicting acute kidney injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation [Text] / J. Schiefer [et al.] // *BMC Nephrology*. - BMC Nephrology, 2019. - Vol. 20, № 1. - P. 1–7.
144. Schilcher, G. Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: A randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography [Electronic resource] / G. Schilcher [et al.] // *BMC Nephrol*. - 2011. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21849080/>.

145. Sendeski, M.M. Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta [Text] / M.M. Sendeski [et al.] // *AJP: Renal Physiology*. - 2012. - P. 1592–1598.
146. Sendeski, M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media [Text] / M.M. Sendeski // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. - 2011. - Vol. 38, № 5. - P. 292–299.
147. Silver, S.A. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: Systematic review [Electronic resource] / S.A. Silver [et al.] // *BMJ (Online)*. - 2015. - Vol. 351. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316642/>.
148. Solomon, R.J. Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: Cause and effect? [Text] / R.J. Solomon [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2009. - Vol. 4, № 7. - P. 1162–1169.
149. Soulez, G. Prospective Cohort Study of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 3–5 Chronic Kidney Disease Undergoing MRI With Injected Gadobenate Dimeglumine or Gadoteridol [Text] / G. Soulez [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. - 2015. - Vol. 205, № 3. - P. 469–478.
150. Spinella, G. Spontaneous iliac artery dissection treated with a combination of covered and self-expandable stents to preserve hypogastric patency [Text] / G. Spinella, B. Pane, M.C. Perfumo // *Journal of Vascular Surgery Cases*. - The Authors, 2016. - Vol. 2, № 1. - P. 14–17.
151. Spini, V. Effects of two different treatments with continuous renal replacement therapy in patients with chronic renal dysfunction submitted to coronary invasive procedures [Text] / V. Spini [et al.] // *The Journal of invasive cardiology*. - 2013. - Vol. 25, № 2. - P. 80–84.
152. Su, X. Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis [Text] / X. Su [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. - Elsevier Inc, 2017. - Vol. 69, № 1. - P. 69–77.

153. Sudarsky, D. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology [Text] / D. Sudarsky, E. Nikolsky // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. - 2011. - Vol. 4. - P. 85–99.
154. Tamai, N. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: the efficacy of high concentration solution [Text] / N. Tamai [et al.] // The Journal of invasive cardiology. - 2012. - Vol. 24, № 9. - P. 439–442.
155. Tecson, K.M. Major Adverse Renal and Cardiac Events After Coronary Angiography and Cardiac Surgery [Text] / K.M. Tecson [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. - The Society of Thoracic Surgeons, 2018. - Vol. 105, № 6. - P. 1724–1730.
156. Teixeira, C. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury [Electronic resource] / C. Teixeira [et al.] // Observational Study. - 2013. - Vol. 17(1):R14. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347825/>.
157. Tepel, M. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine [Text] / M. Tepel [et al.] // The New England journal of medicine. - 2000. - Vol. 343, № 3. - P. 180–184.
158. Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction [Text] / K. Thygesen [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - Elsevier USA, 2018. - Vol. 72, № 18. - P. 2231–2264.
159. Tsaknis, G. Clinical usefulness of novel serum and imaging biomarkers in risk stratification of patients with stable angina [Text] / G. Tsaknis [et al.] // Disease markers. - Hindawi Publishing Corporation, 2014. - Vol. 2014. - P. 831364.
160. Tujjar, O. Acute kidney injury after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of clinical studies [Electronic resource] / O. Tujjar [et al.] // Critical Care. - BioMed Central Ltd., 2015. - Vol. 19, № 1. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957119/>.
161. Tziakas, D. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: A novel

- approach tailored to current practice [Text] / D. Tziakas [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - Elsevier Ireland Ltd, 2013. - Vol. 163, № 1. - P. 46–55.
162. Vanmassenhove, J. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature [Text] / J. Vanmassenhove [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. - 2013. - Vol. 28, № 2. - P. 254–273.
163. Victor, S.M. Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention [Text] / S.M. Victor [et al.] // *Indian Heart Journal*. - Elsevier Ltd, 2014. - Vol. 66, № 5. - P. 517–524.
164. Waanders, F. Kidney injury molecule-1 in renal disease [Text] / F. Waanders [et al.] // *The Journal of Pathology*. - 2010. - Vol. 220, № 1. - P. 7–16.
165. Waikar, S.S. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury [Text] / S.S. Waikar, J.V. Bonventre // *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. - 2009. - Vol. 20. - P. 672–679.
166. Wang, L. Predict value of monitoring changes of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 after coronary angiography and percutaneous coronary intervention on early diagnosis of contrast-induced nephropathy [Text] / L. Wang, X. Pu // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. - 2014. - Vol. 42, № 4. - P. 301–304.
167. Wang, N. The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis [Text] / N. Wang [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2016. - Vol. 209. - P. 319–327.
168. Wasung, M.E. Biomarkers of renal function, which and when? [Electronic resource] / M.E. Wasung, L.S. Chawla, M. Madero // *Clinica Chimica Acta*. - 2015. - Vol. 438. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195004/>.
169. Watabe, H. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention [Electronic resource] / H. Watabe [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2014. - Vol. 174, № 1. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726211/>.

170. Weisbord, S.D. Associations of Increases in Serum Creatinine with Mortality and Length of Hospital Stay after Coronary Angiography [Text] / S.D. Weisbord [et al.] // Journal of American Society of Nephrology. - 2006. - Vol. 17. - P. 2871–2877.
171. Weisbord, S.D. Contrast-associated acute kidney injury is a myth [Electronic resource] / S.D. Weisbord, D. du Cheryon // Intensive Care Medicine. - 2018. - Vol. 44, № 1. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29242968/>.
172. Weisbord, S.D. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine Angiography [Text] / S.D. Weisbord [et al.] // New England Journal of Medicine. - Massachusetts Medical Society, 2018. - Vol. 378, № 7. - P. 603–614.
173. Wu, Y.W. Prevention and Management of Adverse Reactions Induced by Iodinated Contrast Media [Text] / Y.W. Wu [et al.] // Annals of the Academy of Medicine, Singapore. - 2016. - Vol. 45, № 4. - P. 157–164.
174. Wybraniec, M.T. Contrast-induced acute kidney injury: the dark side of cardiac catheterization [Text] / M.T. Wybraniec, K. Mizia-Stec, A. Wiecek // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej-Polish Archives of Internal Medicine. - 2015. - Vol. 125, № 12. - P. 938–949.
175. Yang, Y. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis [Electronic resource] / Y. Yang [et al.] // BMC Nephrology. - BioMed Central Ltd., 2018. - Vol. 19, № 1. - Available at: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-1161-5>.
176. Zdziechowska, M. Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney injury (AKI) following invasive cardiology procedures [Text] / M. Zdziechowska [et al.] // International Urology and Nephrology. - Springer Science and Business Media B.V., 2020. - Vol. 52, № 11. - P. 2135–2143.
177. Zhang, Z. Caspase-11-mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast-induced acute kidney injury [Electronic resource] / Z. Zhang [et al.] // Cell Death and Disease. - Nature Publishing Group, 2018. - Vol. 9, № 10. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250284/>.

178. Zhao S. The efficacy of N-acetylcysteine plus sodium bicarbonate in the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials [Electronic resource] / S. Zhao [et al.] // International Journal of Cardiology. - 2016. - Vol. 221. - Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27404685/>.