

Миронова Ольга Юрьевна

**Роль коморбидности как фактора риска развития острого повреждения
почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца**

14.01.05 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Фомин Виктор Викторович

Официальные оппоненты:

Ощепкова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник;

Кисляк Оксана Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, заведующий кафедрой;

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» декабря 2021 г. в 12.00 ч на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

Актуальность

Развитие ОПП является важным фактором, влияющим на прогноз пациентов как самостоятельно, так и в сочетании с сопутствующими заболеваниями. Установлено, что в среднем ОПП развивается у 13,3 млн человек ежегодно, 85% из которых живут в развивающихся странах [Mehta, 2015]. Несмотря на то, что в настоящее время четко не установлена непосредственная связь этого состояния и смертности, исследователи полагают, что ОПП в той или иной степени влияет на развитие неблагоприятных исходов у 1,7 млн человек ежегодно [Lewington, 2013]. Это состояние распространено повсеместно и, особенно при наличии сопутствующей патологии, ведет к увеличению заболеваемости, инвалидизации и смертности в популяции [Lameire, 2013], [Cerdea, 2008].

С внедрением рекомендаций и определения KDIGO [Bellomo, 2004], [Palevsky, 2013] стало очевидно, что один из пяти взрослых и один из троих детей во всем мире когда-либо переносили ОПП во время госпитализации, однако, официальная частота ОПП зависит от описываемой популяции и возможностей системы медицинского учета, а также от доступности врачебной помощи в регионе и стране [Rewa, 2014].

Значительное количество пациентов кардиологического профиля страдают от ОПП, развивающегося вследствие введения контрастных веществ, в частности, при все чаще и чаще проводимых КАГ и ЧКВ. Несмотря на большое количество новых методик визуализации коронарного русла, «золотым стандартом» являются именно исследования и вмешательства с использованием внутриаартериального введения контрастного вещества, содержащего йод. В свою очередь, ИБС является ведущей причиной смерти у больных с заболеваниями почек, число которых растет с каждым годом во всех странах мира, особенно за счет старения популяции. Так, в 2015 году количество таких больных составило 323 млн, что на 27% больше по сравнению с 2005 годом [Benjamin, 2018].

Риск развития ОПП на фоне введения контрастных веществ является довольно низким в общей популяции [Nikolsky, 2003], [Weisbord, 2020]. Однако, в ряде случаев вероятность развития этого осложнения становится очень высокой [Nash,

2002], [Rihal, 2002], в частности, после вмешательств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В 1990-е годы было продемонстрировано, что у пациентов с множеством фактором риска (как со стороны пациента, так и самого вмешательства) частота КИ-ОПП могла достигать 50% [Manske, 1990].

Как и любое ОПП, развивающееся у пациентов в БИН [Hoste, 2015], КИ-ОПП неблагоприятно влияет на прогноз [Ribitsch, 2019]. Развитие этого осложнения ангиографических вмешательств ассоциируется с повышением смертности [Bartholomew, 2004], [McCullough, 2017], более частыми повторными госпитализациями [Гаскина, 2015], [Кобалава, 2015]. Также немаловажно помнить об экономическом ущербе, наносимом этой патологией системе здравоохранения, за счет инвалидизации населения, смертности, перехода заболевания в терминальную болезнь почек, требующую проведения гемодиализа. В настоящее время, однако, нет единого мнения о том, является ли КИ-ОПП маркером нежелательных событий или фактором их риска. Большое количество работ продемонстрировало, что в клинической практике пациенты с ХБП склонны не получать ангиографическую помощь и реваскуляризацию с введением контраста из-за опасений развития КИ-ОПП [Windpessl, 2018]. Указанная особенность, безусловно, влияет на документируемую частоту этой патологии и ее влиянии на прогноз, особенно в отношении почечных исходов, таких как переход на гемодиализ и развитие терминальной болезни почек.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в развитых странах мира отмечается постепенное снижение частоты КИ-ОПП. Однако, подобных данных по кардиологическим пациентам в Российской Федерации представлено не было. Изучение этой патологии требует взаимодействия специалистов из различных областей медицины, а также наличия ресурсов и соответствующей квалификации врачей. В связи с этим одной из нерешенных задач остается выявление частоты развития КИ-ОПП у больных кардиологического профиля и оценка тенденции заболеваемости, учитывая все

более широкое распространение сосудистых центров в стране и, соответственно, увеличение количества проводимых КАГ и ЧКВ с использованием КВ.

Необходимо отметить, что с течением времени и развитием современных технологий количество пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями заметно растет. Коморбидность является одним из важнейших факторов риска развития КИ-ОПП и ОПП в целом. Изучение различных состояний, влияющих на риск развития КИ-ОПП, а также их сочетаний, представляет несомненный интерес, в том числе для разработки методов профилактики.

Вопрос влияния КИ-ОПП на прогноз пациентов, его перенесших, по-прежнему остается открытым [Hofhuis, 2013]. Большинство исследований ограничены наблюдением либо до выписки, либо в течение 60-90 дней. Отдаленные последствия перенесенного повреждения почек требуют изучения. Однако, очевидно, что КИ-ОПП не является транзиторным событием, а требует пристального внимания и проведения соответствующих мер профилактики и лечения [McCullough, 2006], [Levy, 1996].

Цель

Оценить роль коморбидности (наличия сахарного диабета, гиперурикемии, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, анемии) и сопутствующей терапии как факторов риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на отдаленный прогноз.

Задачи

1. Определить распространенность контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных хронической ишемической болезнью сердца.
2. Изучить факторы риска развития острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца.
3. Оценить влияние сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, дислипидемии, подагры, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, анемии) на вероятность развития контраст-

индуцированного острого повреждения почек у больных хронической ишемической болезнью сердца.

4. Оценить роль проводимой медикаментозной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца с сопутствующей патологией, которым планируется проведение исследований с интраартериальным введением контрастных веществ.
5. Оценить прогностическое влияние острого повреждения почек у больных хронической ишемической болезнью сердца с сопутствующей патологией.

Научная новизна

Впервые проведено проспективное когортное наблюдательное исследование в российской популяции с оценкой роли коморбидности (наличия сахарного диабета, гиперурикемии, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, анемии) и проводимой медикаментозной терапии как факторов риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных хронической ишемической болезнью сердца.

Впервые на большой выборке пациентов установлено, что частота контраст-индуцированного острого повреждения почек снижается по мере внедрения эффективных методов профилактики в широкую клиническую практику.

Впервые достоверно показано, что терапия бета-блокаторами, метформином и нестероидными противовоспалительными средствами при своевременном проведении профилактических мер не увеличивает риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Впервые продемонстрировано влияние контраст-индуцированного острого повреждения почек на отдаленный прогноз.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что к группе повышенного риска контраст-индуцированного острого повреждения почек относятся пациенты старшего возраста, которым

введено большое количество контрастного вещества, а также со значительной разницей между уровнями креатинина до и после введения контраста.

В ходе проведения работы подтверждено, что введение физиологического раствора со скоростью 1 мл/кг/ч до и после введения контрастного вещества позволяет эффективно снижать риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с факторами риска его развития.

Было установлено, что при проведении соответствующих профилактических мероприятий, выполнение коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств не противопоказано даже пациентам с исходно высоким уровнем сывороточного креатинина и наличием факторов риска при проведении мер профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек.

Методология и методы исследования

Проведено открытое проспективное когортное наблюдательное клиническое исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала. Протокол исследования зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153. Работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №10-20 от 13.05.2020).

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе проведения исследования отмечается постепенное снижение частоты контраст-индуцированного острого повреждения почек после внутриартериального введения контрастного вещества пациентам с хронической ишемической болезнью сердца, имеющим показания к проведению коронарной ангиографии и/или чрескожных коронарных вмешательств.
2. У пациентов с контраст-индуцированным острым повреждением почек

наиболее часто встречались такие факторы риска, как артериальная гипертензия, ожирение, женский пол и сахарный диабет.

3. Достоверно значимыми факторами риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек являются возраст, объем контрастного вещества, колебания уровня сывороточного креатинина.
4. При проведении профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек с помощью введения физиологического раствора в дозе 1 мл/кг/ч до и после введения контрастного вещества пациентам без сердечной недостаточности и в дозе 0,5 мл/кг/ч пациентам с сердечной недостаточностью, терапия бета-блокаторами, метформином и НПВС не увеличивает риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек.
5. Развитие контраст-индуцированного острого повреждения почек значимо не влияет на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном наблюдении в течение 5 лет.

Степень достоверности

Автором обследованы 1023 пациента с хронической ишемической болезнью сердца, имеющих показания к проведению исследований с внутриаартериальным введением контрастного вещества. Отслежены исходы через 1 год и через 5 лет. Выводы и практические рекомендации диссертации основаны на результатах обследования большой выборки. План обследования пациентов соответствовал цели и задачам исследования. Результаты работы научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы исследований, компьютерные базы данных, анкеты) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Апробация результатов

Апробация работы состоялась 4 июня 2021 года на заседании кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Материалы работы доложены и обсуждены на научных конференциях Европейском конгрессе по неотложной кардиологии (Acute Cardiovascular Care 2013) (Мадрид, Испания), 36-ом международном курсе по острому повреждению почек и заместительной почечной терапии в Виченце (36th Vicenza Course on AKI & CRRT 2018) (Виченца, Италия), САМКО 2018. Саммите по коронарным осложнениям (Москва, Россия), международной конференции «Острое повреждение почек и заместительная почечная терапия 2019» (AKI & CRRT 2019) (Сан Диего, США), 37-ом международном курсе по острому повреждению почек и заместительной почечной терапии в Виченце (37th Vicenza Course on AKI & CRRT 2019) (Виченца, Италия), 56-ом Международном конгрессе Европейской ассоциации нефрологов – Европейской ассоциации диализа 2019 (56th Congress ERA-EDTA 2019) (Будапешт, Венгрия), Конгрессе Европейского общества гипертонии (ESH 2019) (Милан, Италия), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019» (Москва, Россия), I Всероссийской конференции «Кардионефрология 2019» (Москва, Россия), XVI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, Россия), VIII Евразийском конгрессе кардиологов 2020 (онлайн), 57-ом Международном конгрессе Европейской ассоциации нефрологов – Европейской ассоциации диализа 2020 (57th ERA-EDTA Congress 2020) (Милан, Италия), Международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020» (онлайн), Европейском конгрессе по неотложной кардиологии 2021 (Acute Cardiovascular Care 2021) (онлайн), XVII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2021: новое в диагностике и лечении», 38-ом международном курсе по острому повреждению почек и заместительной почечной терапии в Виченце (38th Vicenza Course on AKI & CRRT 2020) (онлайн), Европейском конгрессе кардиологов 2021 (ESC 2021) (онлайн), 34-

ом ежегодном конгрессе Европейского общества интенсивной терапии (34th Annual Congress ESICM) (онлайн).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и текста диссертации выполнены автором лично. Вклад Мироновой О. Ю. является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов, представления их на мероприятиях международного уровня и предложений практических рекомендаций.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе исследования, используются в работе терапевтического и кардиологического отделений клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук соискателя кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) соответствует научной специальности 14.01.05 Кардиология, пунктам №3, 5, 6, 12, 13, 14, 15.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 32 работы, в том числе 14 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (из них 4 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 18 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 11 зарубежных конференций).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 211 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 4 клиническими примерами, 34 таблицами и 60 рисунками. Список литературы содержит 329 источников, из которых 39 отечественных и 290 зарубежных.

Основное содержание работы

Материалы и методы исследования

Определения и термины, используемые в работе

Под термином «КИ-ОПП» в соответствии с рекомендациями KDIGO по острому повреждению почек понималось повышение уровня креатинина более, чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 часов после введения КВ.

АГ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 года как повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. при офисном измерении.

Протеинурией считали случаи выявления белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце.

ХСН было принято рассматривать в рамках определения Европейского общества кардиологов как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (например, одышкой, отеками нижних конечностей и слабостью), которым могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений (например, повышение центрального венозного давления, влажные хрипы в легких, периферические отеки), ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое или при физической нагрузке.

Диагноз «сахарный диабет» устанавливался после консультации эндокринолога, если он не был выявлен ранее. Диагностические критерии соответствовали клиническим рекомендациям МЗ РФ «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2017 года.

Наиболее распространенным определением гиперурикемии является «состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л)».

Анемия определялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин.

Характеристика пациентов

В исследование были включены 1023 больных, госпитализированные в ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ в 2012-2013 годах с ХИБС, находящиеся на оптимальной медикаментозной терапии и имеющие показания к проведению исследований с внутриартериальным введением йодсодержащих КВ, и клиники факультетской терапии им. В. Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1 Сеченовского Университета, находившиеся на стационарном лечении в 2017 году, соответствующие критериям включения в исследование.

Вид проводимого исследования – открытое проспективное наблюдательное когортное клиническое исследование. Протокол исследования зарегистрирован в

системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153. Работа была выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №10-20 от 13.05.2020).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании
2. Мужчины и женщины старше 18 лет
3. Хроническая ишемическая болезнь сердца.
4. Планируемое проведение исследования с использованием контрастного вещества.

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст младше 18 лет
2. Беременность, период лактации
3. Тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз.
4. Противопоказания к проведению инвазивных обследований или отказ больного от их проведения.
5. Острый коронарный синдром.
6. Наличие установленной сопутствующей патологии на момент включения:
 - пациенты с обострением хронического гломерулонефрита или других заболеваний почек на момент включения;
 - пациенты с системными заболеваниями, верифицированными васкулитами различной этиологии;
 - пациенты с верифицированным антифосфолипидным синдромом.
 - с артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга;
 - пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз
 - пациенты с онкологическими заболеваниями;
 - пациенты с ХБП 4-5 стадии (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²);

- пациенты с острыми и хроническими вирусными заболеваниями печени;
- пациенты с заболеваниями скелетных мышц;
- пациенты с тяжелыми психическими расстройствами.

7. Пациенты, принимающие нефротоксичные препараты на момент включения в исследование (НПВС, антибиотики, цитостатики и др.).
8. Пациенты, которые по какой-либо причине не смогут завершить участие в исследовании (отсутствие комплаенса, ожидаемая продолжительность жизни менее 2-х лет и др.)

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Беременность
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании
3. Невыполнение протокола

Клиническая характеристика всех пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Сопоставить данные пациентов, включенных в исследование в 2012-2013 гг. и 2017 году, позволяет таблица 2, где приведены 95% ДИ и значения *p*. Как видно из представленных данных, включенные пациенты достоверно различались по возрасту, наличию аллергии в анамнезе, заболеваний почек, анемии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарному диабету и гиперурикемии. Больные 2012 года в среднем были несколько моложе, количество лиц мужского пола было выше, а ИМТ несколько ниже. При этом, важно отметить, что группа 2017 года являлась более коморбидной. Пациенты чаще страдали аллергией, бронхиальной астмой, анемией, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперурикемией и имели заболевания почек.

Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование

Характеристика	Количество больных	Количество больных (%)
Возраст 20-29 лет	4	0,4
Возраст 30-39 лет	21	2
Возраст 40-49 лет	98	9,6
Возраст 50-59 лет	318	31
Возраст 60-69 лет	333	32,6
Возраст 70-79 лет	201	19,6
Возраст 80-89 лет	46	4,5
Возраст старше 90 лет	2	0,2
Возраст, лет	61,7±10,1	
Мужской пол	741	72,4
Вес, кг	85,3±16,1	
ИМТ, кг/м ²	29,2±5,5	
Реакция на йод в анамнезе	7	0,7
Аллергия в анамнезе	97	9,5
Бронхиальная астма	26	2,5
Заболевания почек	144	14
Операции на почках	16	1,6
Анемия	83	8,1
Сердечная недостаточность	76	7,4
Артериальная гипертензия	863	84,4
Сахарный диабет	217	21,2
Гиперурикемия	32	3,1
Всего больных	1023	100

Таблица 2. Сравнительная характеристика факторов риска пациентов, включенных в исследование в 2012-2013 гг. и 2017 г.

Характеристика	2012 год		2017 год		95% ДИ	p
	Кол-во б-ных	Кол-во б-ных (%)	Кол-во б-ных	Кол-во б-ных (%)		
Возраст, лет	59,3±11,2		64,5±9,7		3,89- 6,49	<0,0001
Мужской пол	419	74,7	322	69,7	-0,1 - 0,005	0,076
Вес, кг	84,4±15		86,4±17,2		0,08- 4,04	0,04
ИМТ, кг/м ²	28,8±4,6		29,7±6,3		0,28- 1,63	0,005
Реакция на йод в анамнезе	4	0,2	3	0,6	-0,01 -0,01	0,9
Аллергия в анамнезе	22	4	75	16,2	0,09- 0,16	<0,0001
Бронхиальная астма	9	1,6	17	3,7	0,001 -0,04	0,04
Заболевания почек	59	10,5	85	18,4	0,04- 0,12	0,0003
Операции на почках	11	2	5	1	-0,02 - 0,007	0,26
Анемия	27	4,8	56	12,1	0,04- 0,11	<0,0001
Сердечная недостаточность	27	4,8	49	10,6	0,026 -0,09	0,0004

Артериальная гипертензия	435	77,5	428	92,6	0,1-0,19	<0,0001
Сахарный диабет	97	17,3	120	26	0,04-0,14	0,0007
Гиперурикемия	7	1,2	25	5,4	0,02-0,06	0,0001
Всего больных	561	100	462	100	-	-

ИМТ – индекс массы тела, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л), анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин; для возраста, веса, ИМТ данные представлены в формате среднее±стандартное отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал

На рисунке 1 представлена популяционная пирамида, отражающая соотношение мужчин и женщин разных возрастов. В исследование чаще включались женщины более старшего возраста, чем мужчины. Большинство лиц мужского пола имели возраст в диапазоне 50-69, а женщины – 60-79 лет.

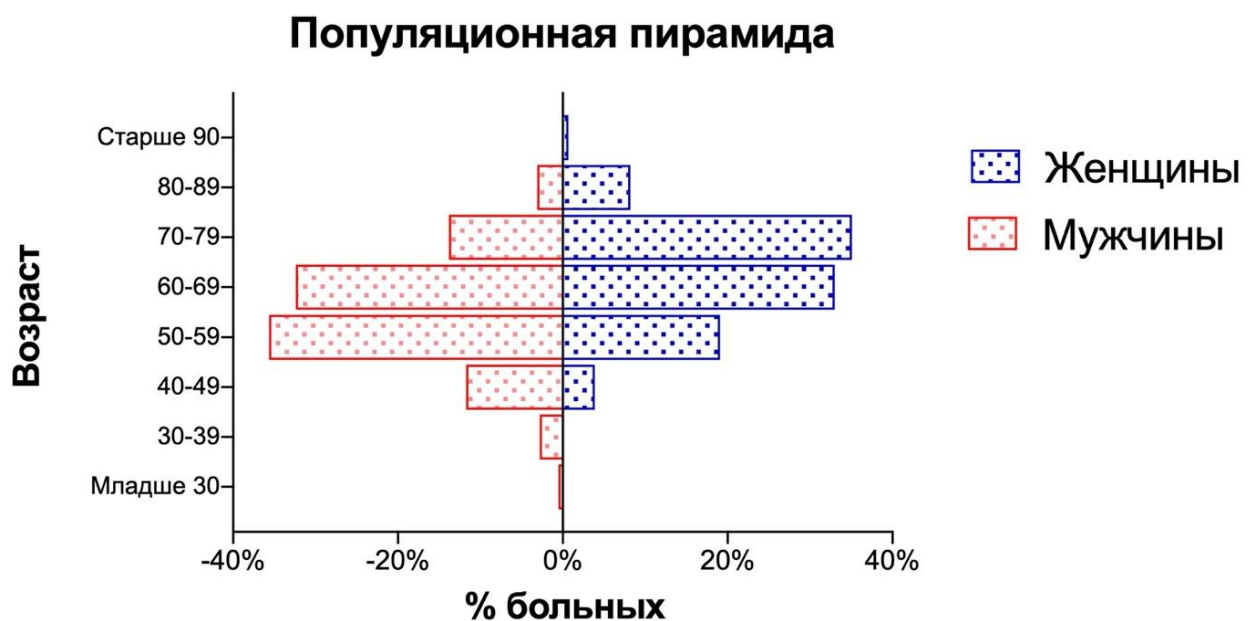


Рисунок 1. Популяционная пирамида

В таблице 3 указаны сведения о потенциально нефротоксичных препаратах, которые получали пациенты, что, в свою очередь, могло также повлиять на частоту развития КИ-ОПП. Важно отметить, что, учитывая характер имеющихся сопутствующих заболеваний, бета-блокаторы получали подавляющее большинство больных. Эти группы препаратов были включены в анализ, исходя из имеющихся на момент начала исследования данных литературы.

Таблица 3. Частота использования потенциально нефротоксичных препаратов в исследуемой группе пациентов

Препарат	2012-2013 гг.	2017 год	95% ДИ	p
	Количество пациентов (%)	Количество пациентов (%)		
Метформин	47 (8,4%)	66 (14,3%)	0,02-0,1	0,0027
Бета-блокаторы	532 (94,8%)	407 (88%)	-0,1-- 0,03	<0,0001
НПВС	40 (7,1%)	1 (0,2%)	-0,09-- 0,05	<0,0001

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Методы исследования

Всем больным, имеющим показания для проведения КАГ с возможной ангиопластикой коронарных артерий с введением йодсодержащего КВ, проводились общеклиническое обследование, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ до вмешательства, определялись показатели общего, биохимического анализа крови, коагулограммы, в частности исходные уровни креатинина, калия, общий анализ мочи.

После проведения ЧКВ при отсутствии клинических и ангиографических осложнений вмешательства, ЭХО-КГ повторно не проводилось. Всем больным определялись уровни сывороточного креатинина на следующие сутки и через 48-72 часа после введения КВ.

Профилактика КИ-ОПП пациентам с высоким риском по шкале Mehran проводилась с помощью введения раствора 0,9% натрия хлорида внутривенно капельно со скоростью 1 мл/кг/ч, а пациентам, страдающим сердечной недостаточностью, - со скоростью 0,5 мл/кг/ч до и после вмешательства. Скорость введения физиологического раствора тщательно контролировалась лечащим врачом.

Первичной конечной точкой в исследовании являлось развитие КИ-ОПП в соответствии с критериями KDIGO, что является стандартом для исследований такого рода.

Через год, а для группы пациентов, набранных в 2012-2013 гг. – через 5 лет, путем телефонного опроса оценивался отдаленный прогноз. В случае необходимости госпитализации ранее указанного срока также оценивалось наличие сердечно-сосудистых осложнений, развитие терминальной болезни почек или необходимость в проведении ЗПТ.

В качестве отдаленных исходов (вторичные конечные точки) нами оценивалась общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, проведение повторной реваскуляризации (операция КШ, ЧКВ), развитие ИМ, инсульта, декомпенсации ХСН, требующей госпитализации, а также развитие желудочно-кишечного кровотечения. Также нами исследовались комбинированные конечные точки (сердечно-сосудистая смертность + ИМ + инсульт, операция КШ + ЧКВ, ИМ + инсульт + декомпенсация ХСН, требующая госпитализации).

Дизайн исследования

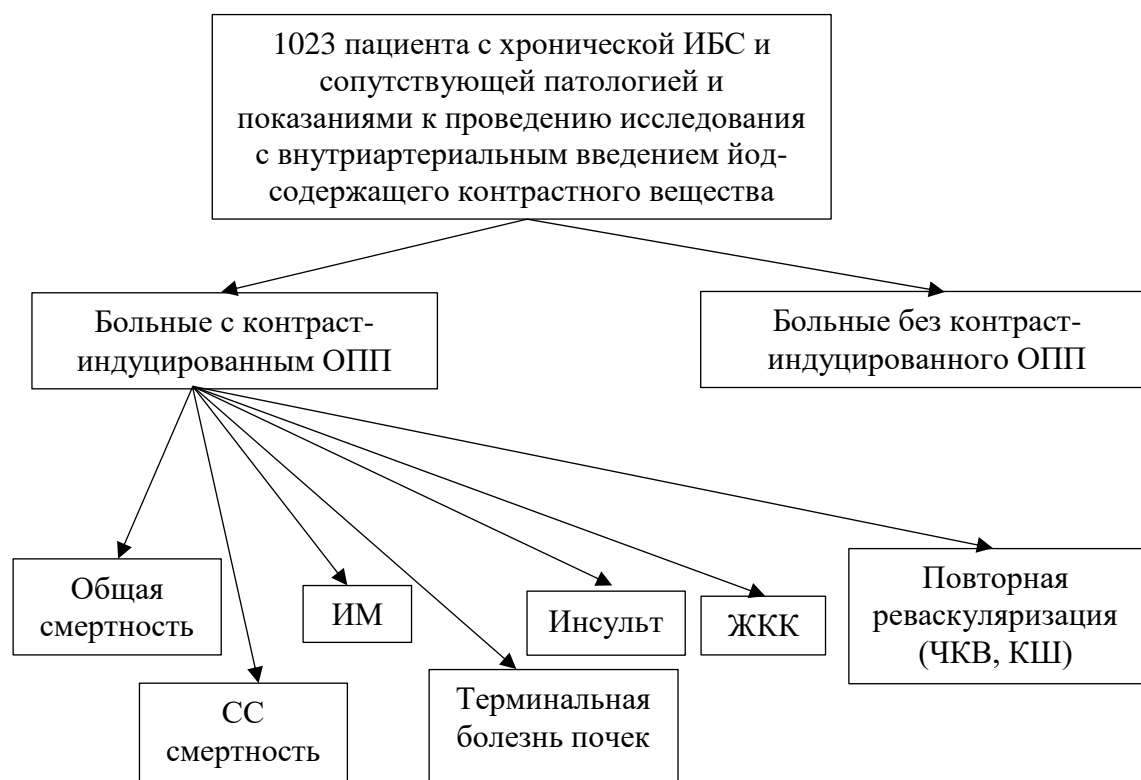


Рисунок 2. Дизайн исследования

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОПП – острое повреждение почек, ИМ – инфаркт миокарда, СС смертность – сердечно-сосудистая смертность, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование

На рисунке 2 представлен дизайн исследования.

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка материала, представленного в работе, а также построение графиков, проводилась с использованием Prism 9 for macOS (version 9.0.0) (Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com), SAS (Statistical Analysis System) версии 6.12 (Северная Каролина, США) Microsoft Excel for Mac (version 16.45) (Редмонд, Вашингтон, США).

Описательная часть статистического анализа включала в себя определение средних значений переменных со стандартным отклонением, 95% ДИ, расчет ОШ, абсолютных и относительных частот (в процентах).

Для малых выборок вычислялись значения медиан, 25% перцентили и 75% перцентили.

Нормальность распределения переменных определялась с использованием теста Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и д'Агостино-Пирсона (предпочтительно). В случае несоответствия распределения нормальному закону, использовались непараметрические тесты (U-тест по Манну-Уитни, H-тест по Краскелу-Уоллису).

Для проверки значимости различий между средними значениями нескольких групп проводился многофакторный дисперсионный анализ однонаправленным и двунаправленным методами ANOVA (ANalysis of VAriance) в зависимости от выбранных для анализа переменных. При попарных сравнениях использовали поправку на множественность сравнений по Шидаку.

Для сравнения двух выборок между собой использовали непарный t-критерий Стьюдента, определение двустороннего значения p, а также тест Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Отношения шансов в таблицах сопряженности определялись по методу Баптисты-Пайка, статистическая значимость оценивалась с использованием точного теста Фишера при малом количестве значений в выборке. Определялся χ^2 Вальда для выборок с достаточным количеством пациентов.

Кривые дожития больных с КИ-ОПП и без него сравнивались с помощью теста Мантеля-Кокса (логарифмический ранговый тест) и Гехана-Бреслоу-Уилкоксона с определением значений p, df, и χ^2 . Для всех вторичных конечных точек были определены медианы дожития с отношением и 95% ДИ отношения медиан. Также отношение с 95% ДИ было определено и для ОШ по Мантелю-Генцелю и с помощью логарифмического рангового теста.

Для моделирования выживаемости и определения наиболее значимых факторов с последующим построением шкалы риска КИ-ОПП и ССО использовалась

регрессионная модель пропорционального риска Кокса, реализованная в процедуре программы SAS – PROC PHREG. В ходе проведения анализа выполнялась макропроцедура, позволяющая тестировать на статистическую значимость множество показателей (непрерывных и бинарных) с учетом насильственно включенных в модель заведомо значимых переменных (пола и возраста).

Логистический регрессионный анализ проведен с использованием метода наименьших квадратов. Тестирование гипотезы проводили с использованием критерия Хосмера-Лемешева и по логит-методу. При значении p меньше 0,05 нулевая гипотеза отвергалась, а модель признавалась корректной. Также вычислялось значение псевдо R-квадрата по Тьюру и МакФаддену для оценки точности предсказания полученной модели. Для полученной ROC-кривой были определены площадь под кривой (AUC – area under the curve), стандартная ошибка, 95% ДИ и значение p .

В тех случаях, когда логистический регрессионный анализ провести не удавалось, была построена множественная линейная регрессионная модель с использованием метода наименьших квадратов. Нормальность распределения оценивалась по методам Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и д'Агостино-Пирсона. Для модели также определяли коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации. Также строились графики «квантиль-квантиль» (QQ plot) для графической оценки нормальности распределения. Для переменных, вошедших в линейную регрессионную модель, был вычислен фактор инфляции дисперсии (VIF – variance inflation factor) с целью выявления мультиколлинеарности. Кроме того, определялся коэффициент детерминации R^2 . Чем ближе было его значение к 1, тем точнее считалась модель.

Информация, содержащаяся в протоколах, вводилась в базу данных вручную, после чего проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, были исправлены.

Результаты

Распространенность контраст-индуцированного острого повреждения почек

КИ-ОПП развилось у 132 больных (12,9%) из всей выборки (1023 пациента). Однако, нами был произведен отдельный анализ частоты КИ-ОПП в соответствии с определением, подразумевающим абсолютное повышение сывороточного креатинина на 44 мкмоль/л (что встречалось закономерно реже случаев увеличения сывороточного креатинина на 25% от исходных значений). Частота КИ-ОПП при использовании прироста в абсолютном значении, а не в процентном, составила всего 18 больных (1,8%).

В таблице 4 представлена сравнительная распространенность КИ-ОПП в группах 2012-2013 и 2017 гг. в соответствии с относительным и абсолютным приростом уровня креатинина от исходных значений. Частота развития КИ-ОПП статистически достоверно снизилась при использовании обоих определений в 3 и более раз в 2017 году по сравнению с 2012-2013 гг. (рисунок 3). При этом, важно помнить о том, что пациенты, включенные в исследование в 2017 году, были в среднем старше, с более высоким индексом массы тела и достоверно большим количеством сопутствующих заболеваний по сравнению с группой 2012 года. Заметно более низкая частота КИ-ОПП при использовании определения с учетом абсолютного прироста уровня сывороточного креатинина подтверждает важность оценки относительного повышения уровня этого показателя на 25% и больше от исходного.

Важно отметить, что в течение периода наблюдения применялись одинаковые КВ.

Таблица 4. Частота КИ-ОПП в 2012 и 2017 годах

Определение	2012 год	2017 год	95% ДИ	p
	Количество пациентов (%)	Количество пациентов (%)		
Прирост уровня СК на 25% и более от исходного	104 (18,5%)	28 (6%)	-0,17-- 0,08	<0,0001
Прирост уровня СК более, чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл)	17 (3%)	1 (0,2%)	-0,04-- 0,01	0,0006

СК – сывороточный креатинин

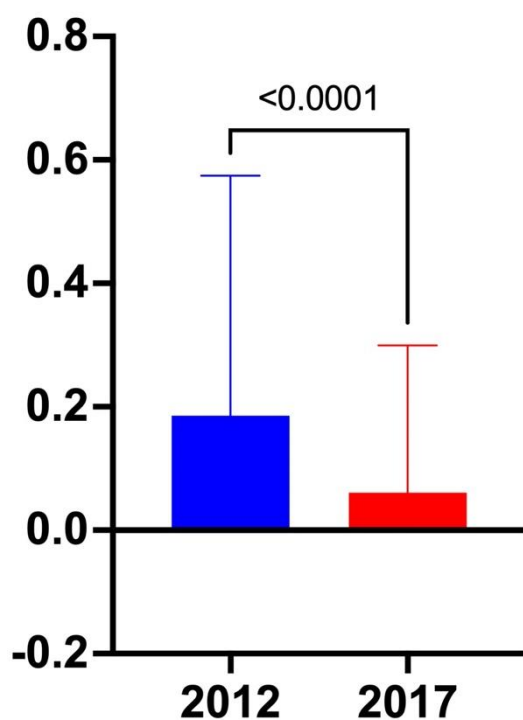


Рисунок 3. Частота КИ-ОПП в 2012 и 2017 годах (по данным t-теста)

Факторы риска

Включенные в исследование пациенты страдали, как правило, несколькими заболеваниями, либо имели несколько факторов риска. Важно подчеркнуть, что подавляющее большинство страдали АГ на фоне стабильной ИБС, что, очевидно, в значительной мере повлияло на полученные нами данные.

На рисунке 4 представлены основные факторы риска, имевшиеся у больных, включенных в исследование. Далее остановимся на каждом из них подробнее.



Рисунок 4. Факторы риска развития КИ-ОПП у пациентов, включенных в исследование

Пол

Среди всех включенных пациентов преобладали мужчины, что можно наглядно видеть на рисунке 5. При этом у женщин КИ-ОПП развивалась, чаще, чем у мужчин.

Женский пол является давно известным фактором риска развития ОПП различных этиологий, поэтому полученный результат наглядно подтверждает данные других исследователей.

Однако, статистически значимого влияния пола на риск развития КИ-ОПП при построении ROC-кривой и по данным непарного t-теста в нашей выборке получено не было ($p=0,07$, 95% ДИ $-0,089-0,004$).

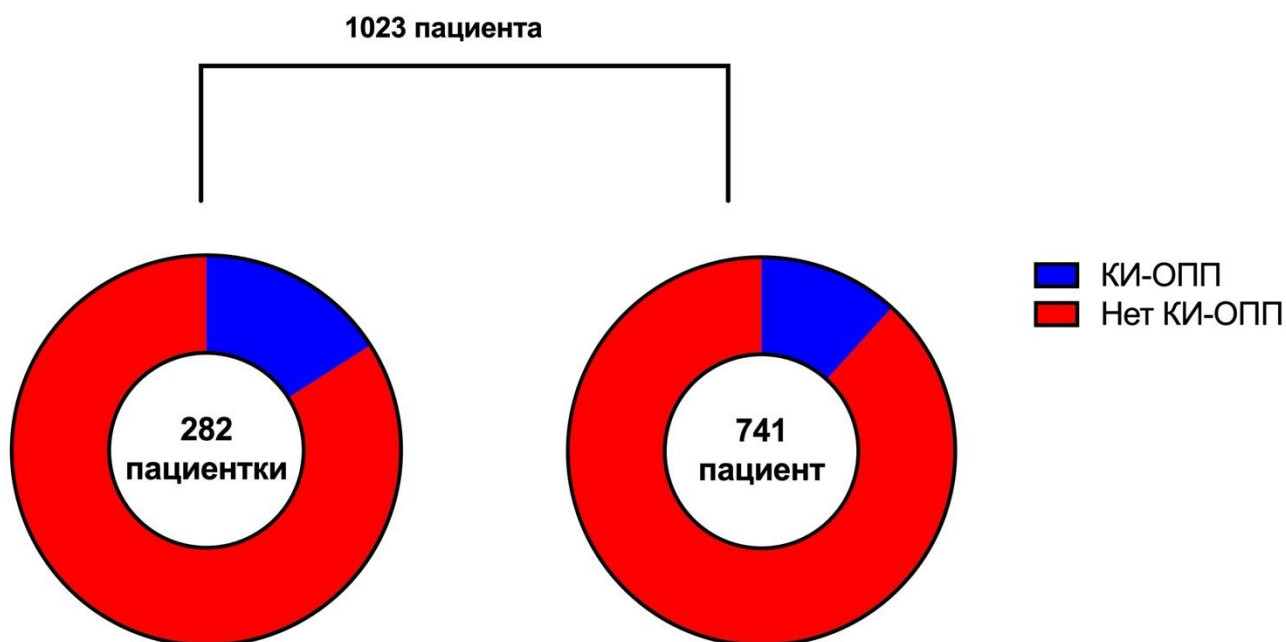


Рисунок 5. Распределение всех пациентов, включенных в исследование, по полу и наличию/отсутствию КИ-ОПП

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек

Возраст

При проведении дисперсионного анализа двунаправленным методом ANOVA при распределении пациентов по возрасту по децилям было установлено, что возраст статистически достоверно влияет на риск развития КИ-ОПП. Группы были однородными ($p=0,04$). Анализ проводился с учетом пола пациентов. Ведь, как известно, женский пол является признанным фактором риска КИ-ОПП. Именно поэтому при проведении дисперсионного анализа нами учитывались и возраст, и пол пациентов во избежание ошибок при проведении многофакторного анализа данных.

При проведении двунаправленного дисперсионного анализа по методу ANOVA статистически значимыми факторами, влияющими на результат, являются возраст, пол и КИ-ОПП.

Проведение ROC-анализа также позволило доказать значимость возраста как фактора риска развития КИ-ОПП (рисунок 6). При этом площадь под кривой (AUC) составила 0,766, $p=0,074$, 95% ДИ 0,53-1,0.

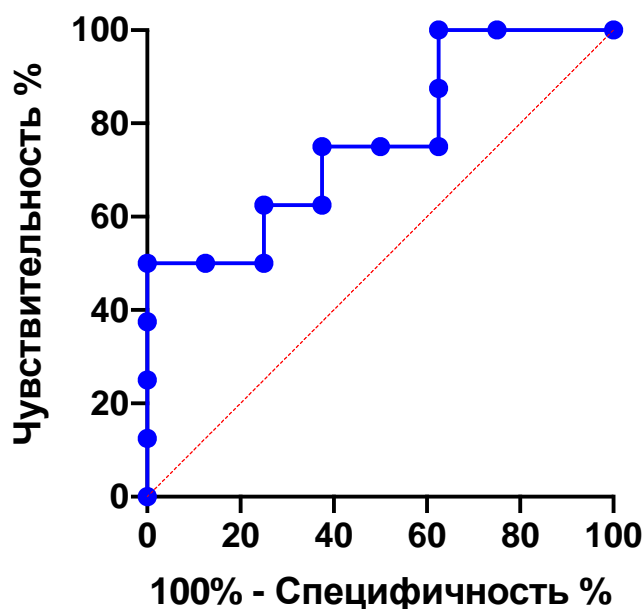


Рисунок 6. ROC-кривая для показателей «возраст» и «КИ-ОПП».

Учитывая описанные выше результаты дисперсионного анализа, ROC-анализа и данных описательной статистики, можно с уверенностью говорить, что возраст является значимым фактором риска развития КИ-ОПП, особенно в сочетании с полом.

Объем контрастного вещества

В среднем всем больным вводили $209,2 \pm 98,27$ мл КВ. При этом среди больных, у которых развилось КИ-ОПП, средний объем КВ составил $239,3 \pm 119,9$ мл, для пациентов без КИ-ОПП – $204,7 \pm 93,91$ мл. По данным непарного t-теста различия между группами с КИ-ОПП и без него оказались статистически значимыми ($p=0,0002$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что объем контрастного вещества в нашем исследовании оказался значимым фактором риска, несмотря на относительно небольшой объем вводимого КВ.

Следует отметить, что в рекомендациях Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда фигурирует такой показатель, как отношение объема контрастного вещества к СКФ. Если его значение превышает 3,7 – считается, что риск КИ-ОПП заметно повышен. При этом, эксперты повысили класс доказательности этого утверждения по сравнению с предыдущей версией документа 2014 года. Однако, новых исследований, на которые могли бы ссылаться эксперты не появилось с тех пор. Указанные в рекомендациях работы Marenzi и Laskey датируются 2009 и 2007 годами соответственно, а количество больных – 561 и более 3000. При этом данные получены у пациентов с ОКС, что не позволяет достоверно судить о риске развития КИ-ОПП при проведении плановых ЧКВ.

Для того, чтобы оценить, насколько точно указанное соотношение может позволить оценить риск развития КИ-ОПП, мы изучили его на нашей выборке.

Оказалось, что из 1023 пациентов соотношение превысило 3,7 у 244 (23,9%). При этом, среди них лишь у 22 человек (9%) развилось КИ-ОПП при использовании определения с учетом относительного повышения уровня СК и лишь у 4 (1,6%) – при использовании абсолютного значения дельты СК. Таким образом, 110 человек, у которых развилось КИ-ОПП (из них 14 по абсолютному приросту уровня СК), оказались классифицированы как больные низкого риска. Столь очевидная неточность показателя позволила нам не прибегать к более сложному статистическому анализу, а окончательно убедиться в некорректности его использования у пациентов со стабильной ИБС и при проведении плановых ЧКВ.

Сопутствующие заболевания и риск развития КИ-ОПП

Артериальная гипертензия

Пациенты с артериальной гипертензией составляли большинство. Поэтому важно остановиться на более подробном анализе этой подгруппы.

863 пациента со стабильной ИБС страдали АГ. Большую часть больных составляли мужчины (70%) 62,44±10,5 лет с избыточной массой тела (ИМТ 29,5±5,7 кг/м²).

Учитывая, что количество пациентов с АГ превышало количество пациентов без АГ более, чем в 5,4 раза, очевидно, что эти группы сравнивать было некорректно. Тем не менее, нами был проведен простейший статистический анализ полученных данных. Выяснили, что по данным непарного t-теста $p=0,55$. При проведении ROC-анализа AUC оказалась равной 0,509 (95% ДИ 0,46-0,56, $p=0,7257$). Таким образом, по данным однофакторного анализа в силу большого различия в численности пациентов с АГ и без – не удалось продемонстрировать значимость АГ как фактора риска развития КИ-ОПП.

Именно поэтому для более точной оценки значимости АГ как фактора риска мы позже обратимся к многофакторному анализу.

На рисунке 8 показано соотношение пациентов с СД и без него, у которых развивалось КИ-ОПП. При этом хи-квадрат составил 1,301, $p=0,254$. Таким образом, в нашей работе не удалось продемонстрировать роль сахарного диабета как независимого фактора риска развития КИ-ОПП у больных с хронической ИБС.

КИ-ОПП у пациентов с СД и без него

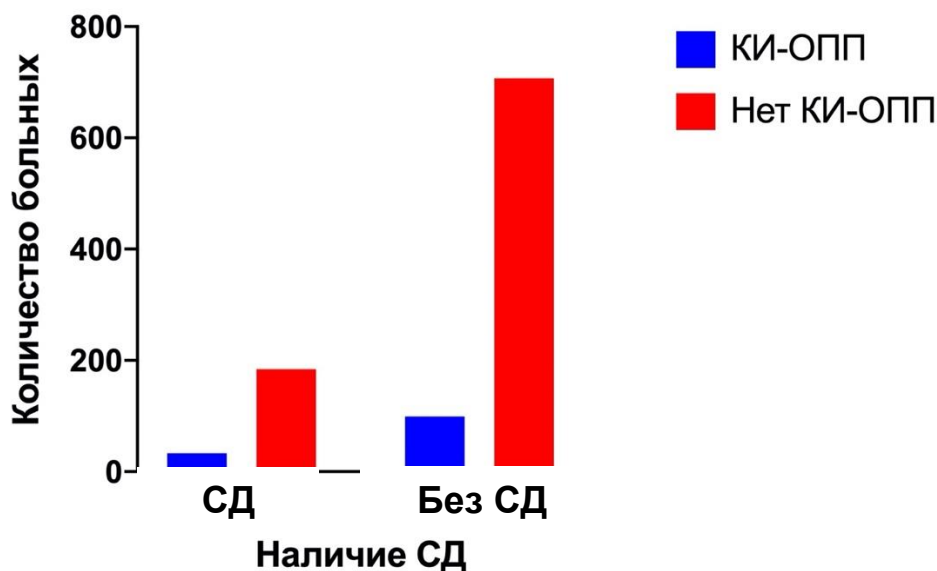


Рисунок 8. КИ-ОПП у пациентов с сахарным диабетом и без него

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, СД – сахарный диабет

Важно отметить, что пациентов без СД было в 3,7 раз больше, чем с СД (806 и 217 соответственно). Как и при проведении однофакторного анализа для оценки

значимости АГ как фактора риска КИ-ОПП, полученные результаты необходимо анализировать с аккуратностью именно в силу такого различия в количестве пациентов между группами.

Полученные данные о статистически незначимом влиянии подтверждены результатами непарного t-теста ($p=0,08$, 95% ДИ $-0,0796-0,021$) (рисунок 9) и проведенным ROC-анализом. По данным последнего, AUC составила $0,5146$, 95% ДИ $0,47-0,56$ при значении $p=0,5$.

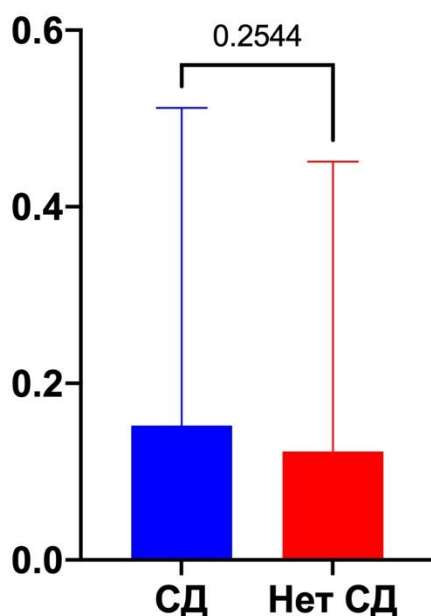


Рисунок 9. Данные средних значений \pm стандартное отклонение для сахарного диабета у пациентов с КИ-ОПП и без него

Все вышеперечисленные данные, позволяют говорить о том, что сахарный диабет как фактор риска в нашей выборке пациентов со стабильной ИБС не оказал статистически значимого влияния на риск развития КИ-ОПП.

Ожирение

В нашей выборке 440 пациентов (43%) страдали ожирением, а, соответственно 583 (57%) – имели ИМТ ниже 30 кг/м^2 . Учитывая данные проведенного нами многофакторного анализа (представленного ниже), мы позволили себе сгруппировать пациентов с избыточной массой тела и с нормальной массой тела.

Обращает на себя внимание более частое развитие КИ-ОПП, как у больных без СД, так и у пациентов без ожирения. Однако, статистической значимости эти результаты не достигали. При этом при группировке пациентов на тех, кто имел ИМТ ниже 30 (то есть с нормальным ИМТ и повышенной массой тела) и больных с ИМТ равным или больше 30 – отмечалась тенденция к увеличению частоты КИ-ОПП в группе больных с ожирением.

При проведении непарного t-теста значение двунаправленного p составило 0,675, что также косвенно доказывает отсутствие статистической значимости между группами, 95% ДИ составил -0,03-0,05.

Медикаментозная терапия и риск развития КИ-ОПП

Многие классы препаратов, как оказалось, могут провоцировать развитие лекарственно-индуцированного поражения почек. В нашей работе в список изучаемых нами потенциально нефротоксичных препаратов мы включили метформин, бета-блокаторы, НПВС, аминогликозиды, циклоспорин, поскольку на момент начала включения пациентов об этих группах препаратов было накоплено наибольшее количество сведений в отношении нефротоксичности.

Свой вклад в риск развития лекарственно-индуцированного поражения почек вносят и другие факторы риска, такие как возраст, пол, СД, АГ, дегидратация и факт введения КВ.

Пациентов, принимавших аминогликозиды, в нашей выборке не оказалось. Циклоспорин принимали лишь 2 человека и ни у одного из них не развилось КИ-ОПП. Именно поэтому нами был изучен риск развития КИ-ОПП у пациентов, принимавших метформин, бета-блокаторы и НПВС.

113 человек (11%) принимали метформин. Прием метформина не оказался значимым фактором риска развития КИ-ОПП у наших пациентов. По данным теста Колмогорова-Смирнова статистических различий между группами зафиксировано не было. ROC-анализ подтвердил полученные данные – AUC составила 0,5029, $p=0,92$, 95% ДИ 0,447-0,559.

939 пациентов принимали бета-блокаторы (91,8%), что может объясняться высокой частотой сочетания АГ и ИБС у изучаемой группы больных. Однако, в нашей выборке, как и в отношении метформина, статистически достоверных различий получено не было. Тест Колмогорова-Смирнова ($p > 0,9999$) и ROC-анализ наглядно подтверждают это. AUC 0,501, 95% ДИ 0,437-0,566, $p = 0,975$.

41 пациент принимал НПВС (4%). Небольшое количество пациентов, принимавших этот класс препаратов, скорее всего, и объясняет полученное отсутствие статистической значимости приема НПВС в качестве фактора риска развития КИ-ОПП. На рисунках 45 и 46 приведены результаты t-теста по Колмогорову-Смирнову и ROC-анализа. По данным последнего, AUC составила 0,522, 95% ДИ 0,429-0,614, $p = 0,637$.

Указанные результаты демонстрируют, что для анализа влияния определенных лекарственных средств на риск развития КИ-ОПП необходимо четко подбирать группы сравнения (а, желательно, и «ослеплять» изучаемые группы) как по количеству, так и по демографическим и другим показателям.

Также открытым остается вопрос о влиянии не включенных нами в анализ классов препаратов, таких как ИАПФ, БРА, статины, диуретики.

Многофакторный анализ Логистическая регрессия

Поскольку первичная конечная точка, выбранная в исследовании, является бинарной, нами были построены несколько логистических регрессионных моделей для определения наиболее значимых факторов риска.

Данные о факторах риска, включенных в одну из моделей, представлены в таблице 6. Зависимой переменной являлась частота развития КИ-ОПП, определенная как повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного. Как и указано в таблице 6, статистически значимо влияли на вероятность развития КИ-ОПП женский пол, наличие протеинурии, а также исходный уровень креатинина. Важно, отметить, что введение в модель широко обсуждаемых в литературе факторов риска – исходного уровня СКФ и объема

контрастного вещества, приводили к тому, что она теряла статистическую значимость, а площадь под кривой уменьшалась.

На рисунке 10 изображена ROC-кривая полученной модели логистической регрессии. AUC составила 0,749 ($p < 0,0001$, 95% ДИ 0,703-0,795). Общее количество верно классифицированных случаев с использованием модели составило 87,59%. Прогностичность отрицательного результата составила 87,6%, а прогностичность положительного результата – 85,71%. Модель была протестирована по Хосмеру-Лемешеву – модель является согласованной ($p = 0,041$).

Таким образом, полученную логит-модель можно описать формулой: $2,9 - 0,6 * \text{пол} + 0,03 * \text{ИМТ} - 0,02 * \text{вес} + 0,007 * \text{возраст} + 0,07 * \text{СН} + 0,048 * \text{СД} - 0,1 * \text{АГ} + 0,3 * \text{анемия} - 0,4 * \text{ГУ} + 1,5 * \text{ПУ} - 0,05 * \text{СКисх}$, где пол=1 у женщин, ИМТ – индекс массы тела, СН – сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ГУ – гиперурикемия, ПУ – протеинурия, СКисх – исходное значение сывороточного креатинина в мкмоль/л.

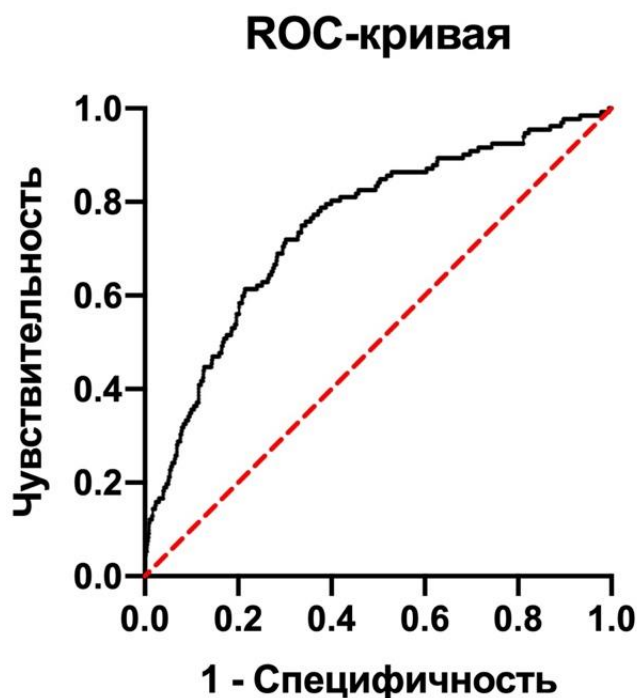


Рисунок 10. ROC-кривая полученной логистической регрессионной модели

Таблица 6. Переменные, вошедшие в модель логистической регрессии

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Женский пол	0,56	0,33-0,93	0,03
ИМТ	1,03	0,97-1,08	0,28
Вес	0,98	0,96-1,003	0,1
Возраст	1,007	0,99-1,03	0,52
СН	1,08	0,48-2,22	0,85
СД	1,05	0,64-1,68	0,84
АГ	0,9	0,54-1,57	0,71
Анемия	1,3	0,6-2,61	0,47
Гиперурикемия	0,7	0,107-2,64	0,65
Протеинурия	4,3	1,75-9,87	0,0009
Исходный уровень СК	0,95	0,94-0,96	<0,0001

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, СН – сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, анемия определялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л), СК – сывороточный креатинин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле CRD-EPI, КВ – контрастное вещество

Прогностическое значение КИ-ОПП Пятилетний прогноз

В ходе проведения исследования были проанализированы данные 561 больного ХИБС, получавших оптимальную медикаментозную терапию и имеющих показания к проведению КАГ с возможным последующим проведением коронарной ангиопластики.

Вторичными конечными точками были избраны следующие события: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, инсульт, проведение операции КШ, повторное ЧКВ, ЖКК, декомпенсация сердечной недостаточности.

Развитие КИ-ОПП было зафиксировано у 104 пациентов (18,5%), что соответствует данным мировой литературы. Был проведен дополнительный анализ частоты КИ-ОПП по абсолютным значениям дельты креатинина. Частота КИ-ОПП при использовании определения с учетом абсолютного прироста значений показателя (на 44 мкмоль/л) составила 17 случаев (3%). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что практикующим врачам необходимо учитывать не только абсолютный прирост значений креатинина через 48 часов после введения контрастного вещества, но и относительный.

У 29 (5%) человек исходы отследить не удалось. Таким образом, вторичные конечные точки были оценены у 532 больных.

Общие сведения о вторичных точках указаны в таблице 7, а с учетом количества больных с КИ-ОПП – в таблице 8. Наиболее частой вторичной конечной точкой стали проведение повторного ЧКВ (16,4%), острая декомпенсация сердечной недостаточности (10%) и инфаркт миокарда (8,3%). При этом, больные, перенесшие ЖКК, инсульт, ИМ и повторное ЧКВ, чаще страдали КИ-ОПП.

Таблица 7. Вторичные конечные точки

Событие	Количество больных (%)	95% ДИ среднего
Общая смертность	21 (3,9%)	0,023-0,056
Сердечно-сосудистая смертность	18 (3,4%)	0,018-0,049
Операция КШ	24 (4,5%)	0,028-0,066
Повторное ЧКВ	87 (16,4%)	0,145-0,22
ИМ	44 (8,3%)	0,064-0,117
Инсульт	12 (2,3%)	0,01-0,035
ЖКК	4 (0,8%)	0,0002-0,015
ОДСН	53 (10%)	0,078-0,141

КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

Таблица 8. Вторичные конечные точки с учетом количества больных с КИ-ОПП

Событие	КИ-ОПП (%)	Без КИ-ОПП (%)
Общая смертность	1 (4,8%)	20 (95,2%)
Сердечно-сосудистая смертность	3 (16,7%)	15 (83,3%)
Операция КШ	4 (16,7%)	20 (83,3%)
Повторное ЧКВ	29 (33,3%)	58 (66,7%)
ИМ	15 (34%)	29 (66%)
Инсульт	5 (41,7%)	7 (58,3%)
ЖКК	2 (50%)	2 (50%)
ОДСН	11 (20,8%)	42 (79,2%)

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ –

инфаркт миокарда, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности сывороточного креатинина.

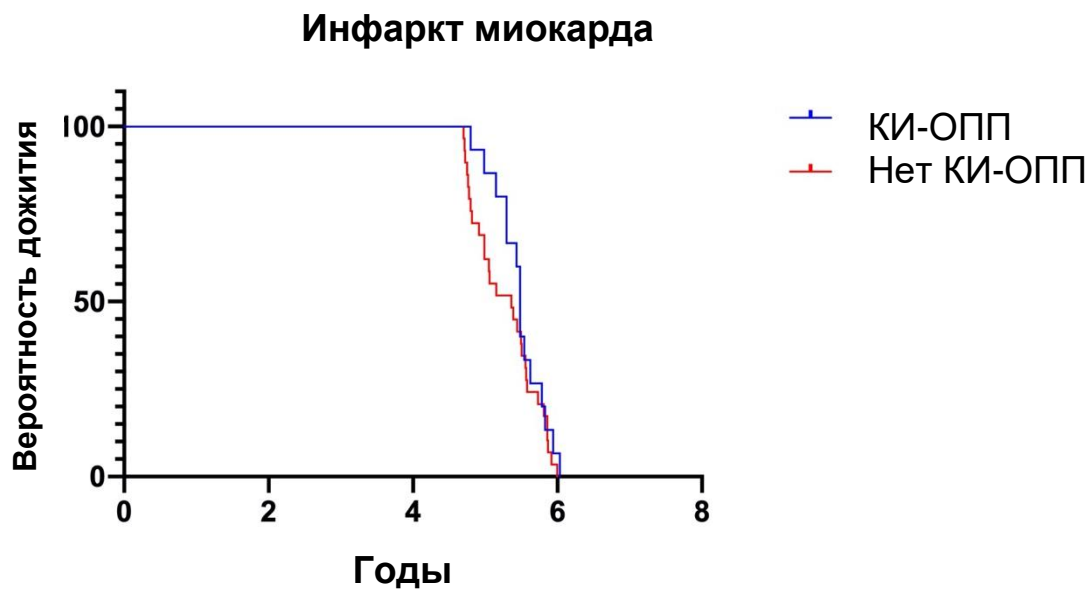


Рисунок 11. Кривая дожития «Инфаркт миокарда и КИ-ОПП»

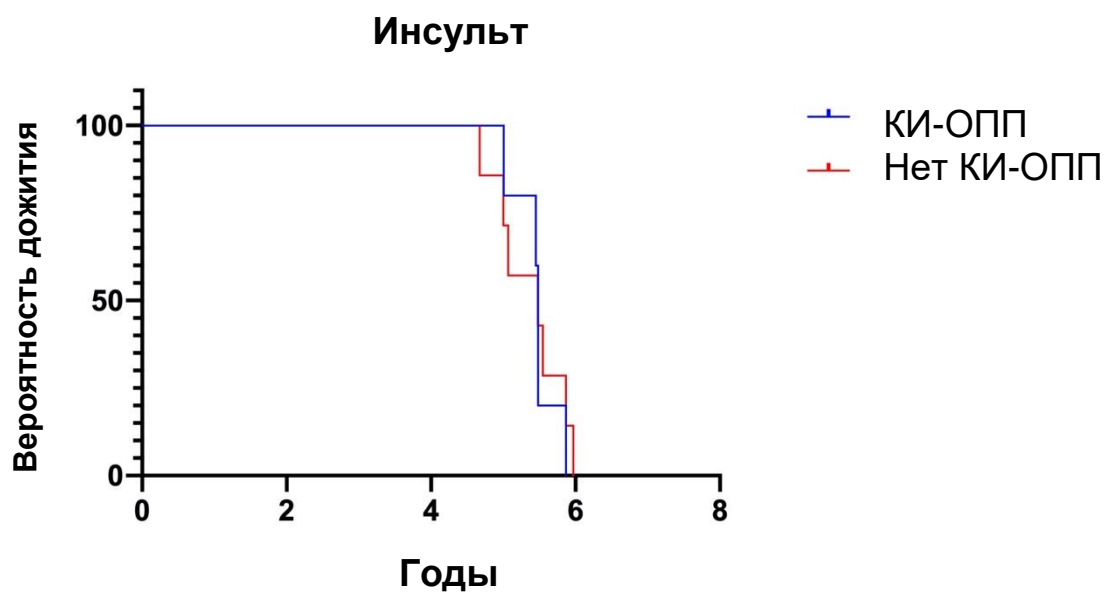


Рисунок 12. Кривая дожития «Инсульт и КИ-ОПП»

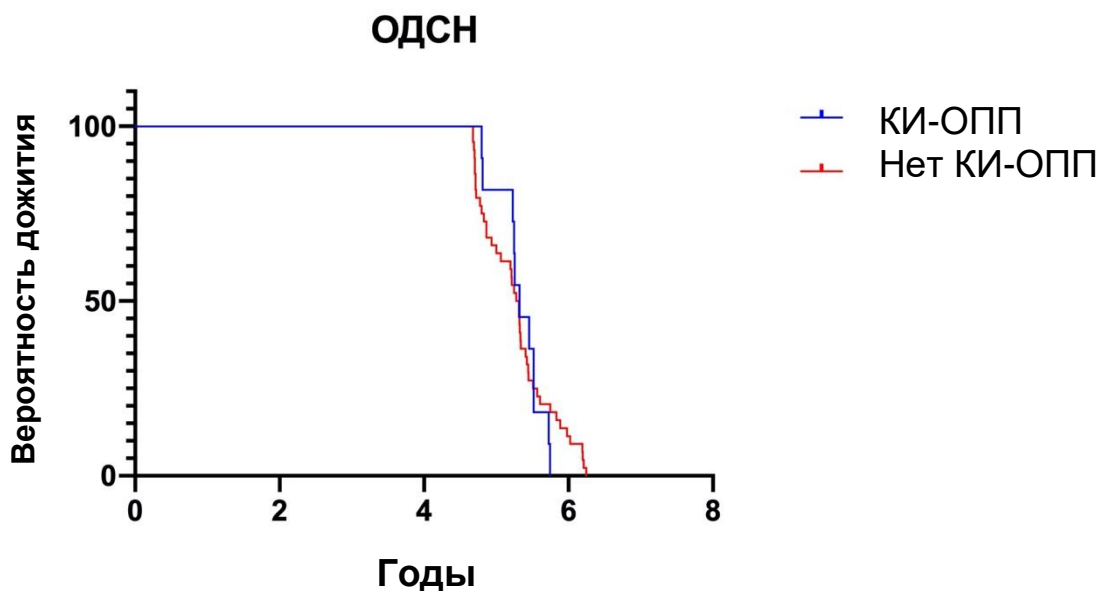


Рисунок 13. Кривая дожития «Острая декомпенсация сердечной недостаточности и КИ-ОПП»

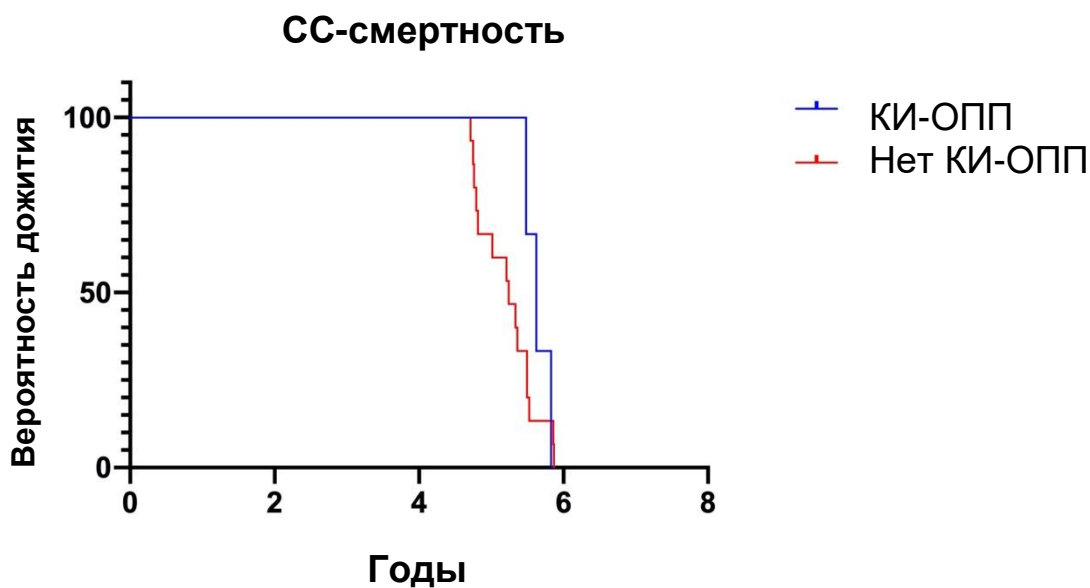


Рисунок 14. Кривая дожития «Сердечно-сосудистая смертность и КИ-ОПП»

Отдаленный прогноз пациентов по наиболее значимым вторичным конечным точкам представлен на рисунках 11, 12, 13 и 14. Обращает на себя внимание, что по мере наблюдения за больными с перенесенным КИ-ОПП в большей степени

увеличивался риск инсульта и острой декомпенсации сердечной недостаточности, несмотря на относительно малое количество этих событий.

Однолетний прогноз

Поскольку 462 пациента были включены в наше исследование в 2017 году, возможным оказалось отследить только однолетний прогноз этих больных. Однако, для решения поставленных нами задач и для анализа первичной конечной точки, частоты развития КИ-ОПП, эта информация представляет большую важность.

КИ-ОПП развилось у 28 человек (6%), что соответствует данным литературы. При этом, при использовании определения КИ-ОПП лишь по абсолютному приросту уровня креатинина от исходного (более, чем на 44 мкмоль/л) – всего 1 случай (0,2%).

У женщин КИ-ОПП развивалось в 2 раза чаще, чем у мужчин (9,29% и 4,66% соответственно, $p=0,0871$, ОШ 2,095, 95% ДИ 0,9965-4,623), однако различия были статистически недостоверны.

У 27 пациентов (5,8%) отследить однолетний прогноз не удалось. Таким образом, исходы известны у 435 больных. За весь период наблюдения был зафиксирован всего 1 случай смерти от всех причин (не связанной с заболеваниями сердечно-сосудистой системы). Поэтому эти данные достоверно интерпретировать будет статистически неверно. Данные о других вторичных конечных точках представлены в таблице 9.

Таблица 9. Вторичные конечные точки

Вторичная конечная точка	Количество больных	Количество больных (%)	Частота КИН
ИМ	15	3,4	4 (26,7%)
Инсульт	7	1,6	0
ЖКК	5	1,1	0
ОДСН	57	13,1	4 (7%)
КШ	3	0,7	0
Повторная ЧКВ	126	29	12 (9,5%)
ССС+ИМ+инсульт	22	5	4 (18,1%)
ИМ+инсульт	22	5	4 (18,1%)
КШ+ЧКВ	129	29,7	12 (9,3%)

КИН – контраст-индуцированная нефропатия, ИМ – инфаркт миокарда, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ССС – сердечно-сосудистая смертность

Анализируя данные однолетнего прогноза пациентов, можно отметить, что частота КИ-ОПП чаще развивалась в группе больных, у которых развился ИМ (26,7%) и другие крупные неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (18,1%). При этом, среди пациентов с инсультом, случаи КИ-ОПП зафиксированы не были. Часто выполнялись повторные реваскуляризации (9,5%) и отмечались эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности (7%).

Выводы

1. Распространенность контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных хронической ишемической болезнью сердца составила 12,9%. Частота контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных хронической ишемической болезнью сердца достоверно снизилась с 18,5% в 2012 году до 6% в 2017 году.
2. Наиболее часто встречающимися факторами риска контраст-

индуцированного острого повреждения почек у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца стали артериальная гипертензия, ожирение, женский пол и сахарный диабет.

3. Возраст, объем введенного контрастного вещества, колебания уровня сывороточного креатинина оказались достоверно значимыми факторами риска контраст-индуцированного острого повреждения почек. А при построении модели логистической регрессии значимыми факторами риска, вошедшими в нее, оказались женский пол, индекс массы тела, вес, возраст, наличие сердечной недостаточности, сахарного диабета, артериальной гипертензии, анемии, гиперурикемии, протеинурии и исходно повышенный уровень сывороточного креатинина.
4. Терапия бета-блокаторами, метформином и НПВС при своевременном проведении профилактических мер не увеличивает риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек.
5. Перенесенное пациентами с хронической ишемической болезнью сердца контраст-индуцированное острое повреждение почек в когортном проспективном наблюдательном исследовании не продемонстрировало достоверного влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений в течение 6 лет.

Практические рекомендации

1. К группе пациентов высокого риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек относятся пожилые пациенты со значительной разницей между уровнем креатинина до и после введения контрастного вещества в больших количествах. Эти больные требуют более тщательной подготовки к проведению ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств.
2. Необходимо с целью определения риска оценивать наличие факторов риска, проводимую медикаментозную терапию до вмешательства с

внутриартериальным введением контрастного вещества и своевременно проводить профилактику.

3. Исходно повышенный уровень креатинина при правильном проведении профилактических мероприятий не должен становиться причиной отказа от жизненно необходимых вмешательств с введением контрастного вещества.

Заключение

Оценка риска развития КИ-ОПП у больных с учетом их индивидуальных особенностей и сочетания имеющихся факторов риска позволит снизить нагрузку на систему здравоохранения как экономически, так и организационно. Больные будут иметь лучший прогноз, быстрее и безопаснее выписываться из стационаров, уменьшится количество случаев инвалидизации, перехода на гемодиализ и летальных исходов. Важно оценивать как клинические данные, так и результаты дополнительных методов исследования, позволяющих выявить максимальное количество прогностически неблагоприятных состояний.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Mironova O.**, Ruda M. Contrast-induced acute kidney injury: incidence, risk markers and patients' characteristics. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* June 2013; 2(S1):8: p. 170. (*Acute Cardiovascular Care* 2013) (12-14 октября 2013 года, Мадрид, Испания).
2. **Mironova O.** The influence of arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity on the acute kidney injury (AKI) risk in patients with stable coronary artery disease (CAD) and 5-year prognosis/ **Mironova O.**, Fomin V. // **Blood Purif** 2018;46 (3):p.179. <https://doi.org/10.1159/000490123> (36th Vicenza Course on AKI & CRRT 2018) (12-14 июня 2018 года, Виченца, Италия).
3. **Миронова О. Ю.** Острое почечное повреждение как осложнение эндоваскулярного вмешательства / Исаев Г. О., **Миронова О. Ю.** // Сборник клинических случаев САМКО 2018. Саммит по коронарным осложнениям. С.

197 (1-2 марта, 2018 года, Москва, Россия).

4. **Mironova O.** Contrast-induced acute kidney injury in patients with stable CAD/ Perekosova O., **Mironova O.** // AKI & CRRT 2019. https://www.crrtonline.com/conference/faculty/abstract_fulllist.php (AKI & CRRT 2019) (26 февраля-1 марта 2019 года, Сан Диего, США)
5. **Mironova O.** CI-AKI Risk Factors and Its Impact on 5-Year Prognosis in Patients with Stable CAD/ Perekosova O., **Mironova O.** // Blood Purif 2019; Vol 47 (Sup 4) p. 8 <https://doi.org/10.1159/000500179> (37th Vicenza Course on AKI & CRRT 2019) (28-30 мая 2019 года, Виченца, Италия).
6. **Mironova O.** Contrast-induced acute kidney injury: are we preventing better? / **Mironova O.**, Perekosova O., Isaev G., Ushanova A., Kovalyova M., Ermolaev A., Fomin V. // Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue Supplement_1, June 2019, gfz103.SP250, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz103.SP250> (56th Congress ERA-EDTA 2019) (13-16 июня 2019 года, Будапешт, Венгрия)
7. **Mironova O.** The 5-year prognosis in patients with MI type 4a suffering from stable coronary artery disease and arterial hypertension/ Ushanova A., **Mironova O.** // J Hypertens 2019 Vol 37 e-sup 1, p. e184 doi: 10.1097/01.hjh.0000572368.55146.54 (ESH 2019) (21-24 июня 2019 года, Милан, Италия).
8. **Миронова О. Ю.** Контраст-ассоциированное повреждение почек у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца/ **Миронова О. Ю.**, Перекосова О. И., Исаев Г. О., Ушанова А. М., Ковалева М. А., Ермолаев А. А., Фомин В. В. // Сборник тезисов международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019». 2019, стр. 31 (14-15 октября 2020 года, онлайн).
9. **Миронова О. Ю.** Прогностическая значимость контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца/ **Миронова О. Ю.**, Фомин В. В. // **Consilium Medicum** 2020; 22 (5), С. 112-115. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200218
10. **Миронова О.Ю.** Контраст-индуцированная нефропатия у больных стабильной ишемической болезнью сердца и однолетний прогноз/ **Миронова О.Ю.**, Сивакова О.А., Фомин В.В. // **Евразийский кардиологический журнал.** 2020;

(3): 100-105. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-3-100-105>

11. **Миронова О.Ю.** Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и распространенность/ **Миронова О.Ю.**, Староверов И.И., Сивакова О.А., Фомин В.В. // **Терапевтический архив.** 2020; 92 (9): 44-48. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000751 [**Scopus**]
12. **Миронова О.Ю.** Сердечная недостаточность и контрастированное острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца/ **Миронова О.Ю.**, Сивакова О.А., Деев А.Д., Фомин В.В. // **Consilium Medicum** 2020; 22 (10):61-63. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200352
13. **Миронова О.Ю.** Колебания уровня сывороточного креатинина и контрастированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца/ **Миронова О.Ю.**, Фомин В.В. // **Consilium Medicum** 2020; 22 (10): 72-75. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200358
14. **Миронова О.Ю.** Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца/ **Миронова О.Ю.**, Фомин В.В. // **Системные гипертензии** 2020; 17 (3): 48–52. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200337
15. **Миронова О.Ю.** Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом и ожирением/ **Миронова О.Ю.**, Староверов И.И., Сивакова О.А., Деев Д.А, Фомин В.В. // **Терапевтический архив.** 2020; 92 (10): 29–33. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000753 [**Scopus**]
16. **Миронова О.Ю.** Контраст-индуцированное острое повреждение почек после чрескожных коронарных вмешательств у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца/ **Миронова О.Ю.**, Фомин В.В. // **Евразийский кардиологический журнал.** 2020;1685(4):6-10, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-6-10>
17. **Миронова О.Ю.** Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и его

- отдаленный прогноз/ **Миронова О.Ю.**, Фомин В.В. // **Системные гипертензии**. 2020; 17 (4): 32–36. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200528
18. **Миронова О.Ю.** Ожирение как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца/ **Миронова О.Ю.**, Сивакова О.А., Фомин В.В. // **Системные гипертензии**. 2020; 17 (4): 63–67. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200546
19. **Миронова О. Ю.** Факторы риска развития контраст-ассоциированной нефропатии у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией/ **Миронова О. Ю.**, Перекосова О. И., Ермолаев А. А., Ушанова А. М., Щелкановцева Е. С., Исаев Г. О., Фомин В. В. // Тезисы XVI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», с. 106-107 (11-12 марта 2020 года, Ярославль, Россия).
20. **Миронова О. Ю.** Комплексный подход к пациентам с жалобами на повышение артериального давления. Насколько важно исключать вторичные формы артериальной гипертензии, прежде чем приступать к лечению? / Щелкановцева Е. С., **Миронова О. Ю.** // Тезисы XVI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», с. 52-53 (11-12 марта 2020 года, Ярославль, Россия).
21. **Mironova O.** The five-year prognosis in patients with contrast – induced acute kidney injury and stable coronary artery disease / **Mironova O.**, Perekosova O., Isaev G., Ushanova A., Lakotka P., Schelkanovtseva E., Fomin V. //38th Vicenza Course on AKI&CRRT. A week of virtual meetings. E-poster. DOI: 10.13140/RG.2.2.33555.60964 (38th Vicenza Course on AKI & CRRT 2020) (2-6 ноября 2020, онлайн).
22. **Миронова О.Ю.** Прогностическое влияние факторов риска контраст-ассоциированного острого повреждения почек у пациентов с хроническими коронарными синдромами и артериальной гипертензией/ **Миронова О.Ю.**, Деев А. Д., Фомин В.В. // VIII Евразийский конгресс кардиологов 2020. Тезисы.

С. 74-75 VIII Евразийском конгрессе кардиологов 2020 (27-28 мая 2020 года, онлайн).

23. **Mironova O.** Anemia as a prognostic risk factor in contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease/ **Mironova O.**, Perekosova O., Ushanova A., Isaev G., Ermolaev A., Schelkanovceva E., Lakotka P., Fomin V. / *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020; 35 (sup 3), gfaa142.P0585, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P0585> (57th ERA-EDTA Congress 2020) (6-9 июня 2020, Милан, Италия).
24. **Миронова О.Ю.** Ведение пациентов высокого риска с контраст-ассоциированным острым повреждением почек (КА-ОПП)/ Лакотка П. Г., **Миронова О.Ю.**, Кузнецов В.А., Фомин В.В. // Тезисы международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020», с. 18-19 (14-15 октября 2020 года, онлайн).
25. **Миронова О.Ю.** Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства/ **Миронова О.Ю.**, Фомин В.В. // **Consilium Medicum.** 2020; 22 (12): 20–22. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200555
26. **Миронова О.Ю.** Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек/ **Миронова О.Ю.**, Деев А. Д., Лакотка П. Г., Фомин В. В.// **Терапевтический архив.** 2020; 92 (12): 48–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200450 [Scopus]
27. **Миронова О.Ю.** Гиперурикемия как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек/ **Миронова О.Ю.**, Лакотка П.Г., Фомин В.В. // **Consilium Medicum.** 2021; 23 (1): 25–27. DOI:10.26442/20751753.2021.1.200572
28. **Миронова О.Ю.** Перипроцедурный инфаркт миокарда и вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек в клинической практике. Клиническое наблюдение/ Дмитриева О.А., **Миронова О.Ю.**, Сивакова О.А., Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Фомин В.В. // **Терапевтический архив.** 2021; 93 (4): 482–486. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200686 [Scopus]
29. **Mironova O.** Trends in contrast - induced acute kidney injury rate after

percutaneous coronary interventions in coronary artery disease / **Mironova O.**, Sivakova O. A., Fomin V. V. // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care, Volume 10, Issue Supplement _ 1, April 2021 , zuab020.204, <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab020.204> (Acute Cardiovascular Care 2021) (18-20 марта 2021 года, онлайн).

30. **Миронова О. Ю.** Соотношение объема контрастного вещества и креатинина как прогностический фактор развития контраст-индуцированного острого повреждения почек/ **Миронова О. Ю.**, Юдин И. Г., Фомин В. В. // Сборник тезисов XVII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2021: новое в диагностике и лечении», с. 46 (17-18 марта 2021 года, онлайн).
31. **Mironova O. Iu** The female gender as a risk factor of contrast-induced acute kidney injury in patients with chronic coronary syndromes/ **Mironova O. Iu.**, Isaev G. O., Perekosova O. I., Fomin V. V. // European Heart Journal 2021: vol. 42: issue supplement_1, 2774 (ESC 2021) (27-30 августа 2021 года, онлайн).
32. **Mironova O.** Asthma as a risk factor of contrast-induced acute kidney injury in patients with coronary artery disease/ **Mironova O.**, Sivakova O., Fomin V. // Intensive Care Medicine Experimental Journal 2021: vol. 9, sup. 1: 000748 (34th Annual Congress ESICM) (3-6 октября 2021 года, онлайн).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

БИН – блок интенсивного наблюдения

БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину

ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография
КВ – контрастное вещество
КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек
КТ – компьютерная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОКС – острый коронарный синдром
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПП – острое повреждение почек
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СД – сахарный диабет
СК – сывороточный креатинин
СН – сердечная недостаточность
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ФВ – фракция выброса
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХО-КГ – эхокардиография
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes