

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Миронова Ольга Юрьевна

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

14.01.05 – Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Фомин Виктор Викторович

Москва – 2021

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1. От острой почечной недостаточности к острому повреждению почек.....	14
1.2 Эволюция диагностических критериев ОПП.....	17
1.3 Контраст-индуцированное острое повреждение почек.....	31
1.4 Критерии диагноза «контраст-индуцированное острое повреждение почек».....	33
1.5 Факторы риска контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	35
1.5.1 Факторы риска, обусловленные состоянием пациента.....	37
1.5.2 Факторы риска, связанные с проведением вмешательств при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	41
1.6 Оценка риска. Шкалы и индексы.....	44
1.7 Профилактика контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	50
1.8 Контраст-индуцированное острое повреждение почек и прогноз.....	53
1.9 Заключение.....	54
Глава 2. Материалы и методы.....	55
2.1 Определения и термины, используемые в работе.....	55
2.2 Характеристика пациентов.....	56
2.3 Методы исследования.....	66
2.3.1. Рентгенконтрастная коронарная ангиография и вентрикулография.....	68
2.3.2. Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием.....	69
2.4 Дизайн исследования.....	71
2.5 Статистическая обработка материала.....	72
Глава 3. Результаты.....	75

3.1 Распространенность контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	75
3.2 Факторы риска КИ-ОПП.....	77
3.2.1 Пол.....	78
3.2.2 Возраст.....	79
3.2.3 Объем контрастного вещества.....	82
3.2.4 Колебания уровня сывороточного креатинина.....	84
3.2.5 Аллергические реакции в анамнезе	86
3.3 Сопутствующие заболевания и риск развития КИ-ОПП.....	88
3.3.1 Артериальная гипертензия.....	88
3.3.2 Сахарный диабет.....	92
3.3.3 Ожирение.....	98
3.3.4 Протеинурия.....	104
3.3.5 Гиперурикемия.....	106
3.3.6 Сердечная недостаточность.....	111
3.3.7 Анемия.....	117
3.3.8 Бронхиальная астма.....	121
3.4 Медикаментозная терапия и риск развития КИ-ОПП.....	123
3.5 Многофакторный анализ.....	132
3.5.1 Линейная регрессия.....	132
3.5.2 Логистическая регрессия.....	139
3.6 Алгоритм профилактики КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС перед проведением вмешательств с внутриаартериальным введением йод-содержащих контрастных веществ.....	145
3.7 Прогностическое значение КИ-ОПП.....	147
3.7.1 Пятилетний прогноз.....	147
3.7.2 Однолетний прогноз.....	153
Глава 4. Обсуждение.....	157
Выводы.....	171
Практические рекомендации.....	172

Заключение.....	173
Список сокращений и условных обозначений.....	174
Список литературы.....	176

Введение

Актуальность проблемы и степень разработанности

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 [1]. 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 [2]. Это состояние распространено повсеместно и, особенно при наличии сопутствующей патологии, ведет к увеличению заболеваемости, инвалидизации и смертности в популяции [3], [4].

С внедрением рекомендаций и определения KDIGO [5], [6] стало очевидно, что один из пяти взрослых и один из троих детей во всем мире когда-либо переносили ОПП во время госпитализации [7], однако, официальная частота ОПП зависит от описываемой популяции и возможностей системы медицинского учета, а также от доступности врачебной помощи в регионе и стране [8].

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 [9].

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.

Помимо факторов риска, имеющих у больного, серьезное влияние на риск развития КИ-ОПП имеют и особенности вмешательства, в частности, используемый контраст и его объем. В течение многих лет разрабатываются различные шкалы риска. Подавляющее большинство экспертов учитывает количество введенного контраста, информация о чем становится доступна лишь после проведения КАГ или ЧКВ. Одной из наиболее распространенных и признанных шкал является шкала, разработанная Mehran и соавт. [10], включающая возраст больного, уровень гемоглобина, наличие предшествующей ХБП, объем контраста, необходимость проведения ВАБК, а также другие факторы. Несмотря на удобство использования шкалы для формирования отчетов, проведения эпидемиологических исследований, она неприменима для оценки риска непосредственно до вмешательства, поскольку использует информацию, которая становится известна лишь после проведения катетеризации. Таким

образом, российская популяция нуждается в разработке шкалы риска с учетом данных, доступных до вмешательства, с учетом принятых в нашей стране особенностей и стандартов оказания помощи.

Вопрос влияния КИ-ОПП на прогноз пациентов, его перенесших, по-прежнему остается открытым [11]. 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 [12], [13].

Цель исследования

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 исследования

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 у больных с хронической ишемической болезнью сердца.

Практическая значимость

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 исследование. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе проведения исследования отмечается постепенное снижение частоты контраст-индуцированного острого повреждения почек после внутриаартериального 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 значительно 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 гипертензия 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).

Глава 1. Обзор литературы

1.1 От острой почечной недостаточности к острому повреждению почек

В подавляющем большинстве источников многие годы фигурировал термин «острая почечная недостаточность». Однако, в настоящее время ему на смену пришло понятие «острое повреждение почек». Многие годы ученые работали над изучением патогенеза, клинических проявлений, методов лечения этого заболевания. За 1950-е годы XX века значимый вклад был внесен тремя специалистами. Kolff изобрел искусственную почку [14], Merril посвятил свою работу клинической картине и лечению ОПН [15], а Schreiner описал схемы терапии и способствовал внедрению новых методов лечения заболевания [16]. Однако, до 2004 года единого мнения о диагностических критериях и определении синдрома ОПН не было. На тот момент насчитывалось около 35 различных определений в медицинской литературе [5], [17], [18], [19], [20], [21]. Вследствие отсутствия стандартного общепринятого определения, частота ОПН в БИН по разным источникам колебалась от 1% до 25% [22], а смертность – от 15 до 60% [18], [23], [24].

Mehta и Chertow в 2003 году провели подробный анализ различных определений ОПН и сопоставили имевшиеся на тот момент определения в других областях медицины [19]. К основным недостаткам многочисленных определений можно было отнести оценку лишь изменений СК. Важно отметить, что изменения этого показателя зачастую неспецифичны, не позволяют определить этиологический фактор и тип негативного воздействия на почки (например, ишемическое повреждение, воздействие нефротоксических препаратов и прочее, нарушение почечной оксигенации [25]), а также масштаб гломерулярного или

тубулярного повреждения. Кроме того, небольшие колебания СКФ также часто бывает невозможно определить, ориентируясь лишь на уровень СК [26]. Необходимо помнить о том, что изменения уровня СК могут отставать от изменений СКФ до нескольких дней. Кроме того, этот показатель подвергается существенному влиянию при проведении одного из основных терапевтических вмешательств при ОПН (СК элиминируется при проведении ЗПТ), что, в свою очередь, влияет на специфичность методики, особенно при оценке почечного восстановления.

В начале 2000-х годов стало очевидно, что термин «ОПН» требует обновления и уточнения с учетом новых технологических возможностей (в частности, появления новых биомаркеров), особенностей пациентов (увеличение количества пожилых больных с сопутствующей патологией), а также требованиями РКИ, нуждавшихся в четких критериях и определении конечных точек и критериев включения [27].

Различные определения ОПН, опирающиеся на значения уровня СК и объема мочи, не могли адекватно характеризовать весь спектр поражений почек, встречающийся в клинической практике. Немаловажно и то, что в существовавшем виде определения ОПН не позволяли врачу четко выбрать тот или иной алгоритм лечения. Например, различное время начала терапии тем или иным препаратом в зависимости от времени произошедшего повреждения почек привело к неоднородности и неоднозначным результатам оригинальных работ по изучению методов лечения [28]. Известно, что многие организационные особенности процесса терапии (время начала ЗПТ, питание, использование диуретиков) влияют на течение и исходы ОПН. Таким образом, для совершенствования методов диагностики и лечения, требовались новые диагностические критерии и иные классификации. Многим исследователям отказ от прежней классификации ОПН на преренальную, ренальную и постренальную в клинической практике казался и по-прежнему кажется необоснованным [29], [30], что вызывает полемику в литературных источниках [31].

В 2004 году группа исследователей ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) провела анализ большого количества данных, имевшихся на тот момент как в англоязычных, так и в статьях на других языках [32]. Учеными были обсуждены и проанализированы 47 вопросов с целью выработать единые подходы как к классификации [17], так и к использованию различных моделей [33] и приемлемых конечных точек для РКИ [34].

Именно тогда и была предложена система критериев RIFLE (Рисунок 1).



Рисунок 1. Система критериев RIFLE [35]

Критерии RIFLE выделяют три степени тяжести ОПП в соответствии с уровнем изменений СК или объема мочи [36]. Важно отметить, что при установлении степени тяжести необходимо ориентироваться на тот показатель, который соответствует большей тяжести. Последние же критерии, “Loss” и “End-Stage Renal Disease” определяются продолжительностью процесса утраты функции почек [37].

Введение указанных критериев стало важнейшим событием, способствовавшим окончательному и обоснованному переходу от понятия «ОПН» к «ОПП». Термин «острое повреждение почек» был предложен, чтобы

максимально точно отразить весь спектр проявлений синдрома от малейших изменений биомаркеров почечной функции вплоть до показаний к проведению ЗПТ [38].

Екпоуан высказал предположение [39], что внедрению понятия «ОПП» способствовала разработка концепции хронической болезни почек и модели ХБП, разработанной KDIGO [40].

Фонд KDIGO в настоящее время является ключевой международной организацией, разрабатывающей рекомендации по множеству заболеваний почек и состояний, связанных с ними. Организация была основана в 2003 году Национальным фондом почки (NKF, National Kidney Foundation). В 2013 году KDIGO стал независимым некоммерческим фондом и отныне управляется исполнительным комитетом, состоящим из международной группы экспертов.

Благодаря работе группы ADQI, у ученых появились критерии одного из самых распространенных в БИИ синдромов [41]. Однако, по-прежнему оставался открытым вопрос, как же оценивать наиболее незначительные колебания в уровне СК и объема мочи. Многих ученых также волновал тот факт, что пограничным значением для повреждения (I – injury) было избрано повышение СК именно на 50%, что казалось чересчур консервативным в эпоху биомаркеров и не позволяло оценивать прогностически значимые повышения уровня СК меньшей степени [42].

1.2 Эволюция диагностических критериев ОПП

В 2007 году международная группа экспертов AKIN (Acute Kidney Injury Network) предложила изменить критерии RIFLE[38]. Основными предложениями, разработанными экспертами в отношении определения ОПП, стали следующие:

- определение должно быть достаточно широким, чтобы учесть различия клинической картины у больных разного возраста, в различных регионах мира и в различных ситуациях
- маркеры повреждения почек с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью в настоящий момент в клинической практике отсутствуют
- накоплено достаточное количество данных о том, что даже незначительные повышения уровня СК в определенных клинических ситуациях приводят к ухудшению как ближайшего, так и отдаленного прогнозов [32], [42], [43], [44], [45], [46] в том числе к снижению однолетней выживаемости [44], [45]
- временной интервал для оценки функции почек (48 часов) обусловлен наличием данных о том, что наибольшее количество конечных точек у пациентов с минимальными изменениями СК были достигнуты именно между 24 и 48 часами от момента включения [44], [45]. Указанный временной интервал позволит исключить ситуации очень медленного повышения уровня СК на 0,3 мг/дл (25 мкмоль/л) и не являющегося, таким образом, «острым»
- общеизвестно, что ОПП зачастую сопутствует ранее установленной ХБП, но четких отдельных критериев для этой группы пациентов выделено не было
- необходимость включить объем мочи в качестве диагностического критерия основана на сведениях о снижении темпов диуреза у пациентов в критическом состоянии [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53].

Одной из важнейших целей разработки указанных критериев явилось признание того, что даже минимальное снижение функции почек может впоследствии приводить к неблагоприятным исходам. Привлечение внимания ученых к этому вопросу должно было повысить уровень осведомленности практикующих врачей и, таким образом, увеличить количество выявляемых случаев ОПП, а, впоследствии, и предотвращенных нежелательных событий и

смертельных исходов. При этом, как и в случаях очагового повреждения миокарда и внедрения в практику высокочувствительного тропонина, эксперты осознавали, что учет больных с небольшим снижением функции почек закономерно приведет к получению ложноположительных результатов в ряде случаев. Однако, принимая во внимание широкую недообследованность населения и неполный учет всех случаев ОПП, приводящее к позднему выявлению и несвоевременному лечению, эта стратегия была признана наиболее рациональной [54].

Исследователи при формулировке критериев AKIN принимали во внимание опыт разработки критериев RIFLE, предложенных группой ADQI [55], состоявшей из международных экспертов различных специальностей, и изучение их использования по всему миру [56], [57].

Но, как указано выше, по мере накопления данных о влиянии небольших уровней повышения СК на прогноз (меньших, чем по критериям RIFLE), возникла потребность в пересмотре классификации [42], [43], [44], [45], [58]. В связи с этим была предложена обновленная классификация стадий ОПП, руководствуясь следующими принципами:

- Несмотря на то, что диагноз ОПП устанавливается на основании изменений уровня СК на протяжении 48 часов, установление стадии ОПП возможно в течение более продолжительного промежутка времени
- Предложения по методам лечения (ЗПТ) не включались в критерии разделения на стадии ОПП сознательно, поскольку применение ЗПТ является одним из оцениваемых исходов заболевания
- Новая система предлагала изменить стадии RIFLE следующим образом:
 - ✓ Категория R (risk – риск) соответствовала тем же критериям, что и ОПП 1 стадии
 - ✓ Категории I (injury – повреждение) и F (failure – недостаточность) определялись как 2 и 3 стадии ОПП
 - ✓ Категории L (loss – утрата функции) и E (end-stage kidney disease – терминальная болезнь почек) были исключены из классификации и отнесены к исходам

- ✓ Учитывая различия в протоколах начала ЗПТ и различия в ресурсах, имеющихся в разных странах, пациенты, находящиеся на ЗПТ, должны соответствовать 3 стадии (аналогично 5 стадии ХБП – СКФ ниже 15, либо гемодиализ) [54].

Вышеописанные критерии получили название в литературе AKIN (Acute Kidney Injury Network).

Уже в 2007 году исследователи отмечали важность сотрудничества в области изучения ОПП. Многие организации и научные общества проводили различные конференции и встречи, посвященные ОПП. Группой AKIN было предложено освещать 5 основных тем при проведении совместных конференций:

1. Эпидемиология ОПП (классификация, номенклатура, этиология, патофизиологические механизмы).
2. Исходы ОПП (в частности, конечные точки при проведении исследований).
3. Пути улучшения прогноза (профилактика, лечение, в том числе методы ЗППТ).
4. Данные, позволяющие обогатить имеющиеся сведения об ОПП (данные, полученные из электронных записей, сведения БИН, банки биологического материала).
5. Отслеживание исходов (меры по обучению персонала и медицинских работников, оценка влияния уровня подготовки врачей на прогноз заболевания).

В документе группы AKIN также были освещены принципы и ключевые темы потенциально возможных «проблемных» конференций с участием международных специалистов из разных областей медицины. Тогда же была признана необходимость проведения совместных исследований в различных странах мира, в том числе и с целью повышения уровня осведомленности медицинских работников о проблеме.

С появлением новых критериев ОПП перед исследователями встала задача их внедрения и выяснения их диагностической значимости в различных группах больных. Необходимо заметить, что большая часть исследований были

ретроспективными и основывались на электронных записях историй болезни, что позволяло пересчитать стадии по обеим классификациям. Критерии AKIN в ряде случаев не показали своей большей чувствительности в отношении невыраженных поражений почек [59], [60], [61].

Временной интервал 48 часов также в ряде случаев мог способствовать тому, что пациенты с более медленным прогрессированием снижения функции почек не включались в анализ [62].

Важно отметить, что отечественные источники представлены, в подавляющем большинстве случаев, обзорными статьями с переводом классификаций зарубежных коллег [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69].

В обзорной статье Singbartl и Kellum подробно проанализировали накопленные на тот момент сведения с учетом критериев RIFLE и AKIN, в том числе и исходы заболевания по данным различных авторов и патофизиологические механизмы ОПП (Рисунок 2) [70]. Исследователи подчеркивали, что больные, особенно пациенты БИН, умирают *вследствие* ОПП, а не с формально фигурирующим сопутствующим диагнозом ОПП. А даже незначительные колебания уровня сывороточного креатинина могут заметно повышать риск развития летального исхода. Негативные последствия ОПП включают не только общеизвестные перегрузку жидкостью, электролитные нарушения и нарушения КЩС, но и снижение иммунитета и предпосылки развития ХБП в дальнейшем.

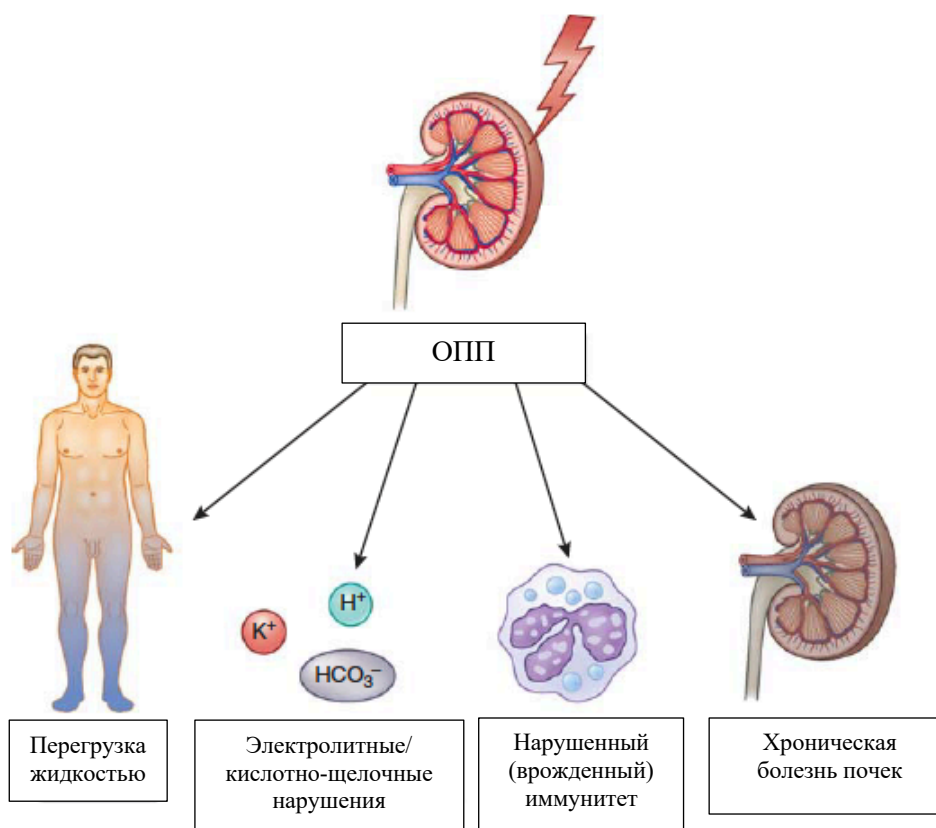


Рисунок 2. Непосредственные и отсроченные результаты развития острого повреждения почек [70]

Разработка рекомендаций KDIGO по ОПП впервые начала обсуждаться в декабре 2006 года, когда советом директоров организации было принято решение о создании документа, подобному уже имеющемуся консенсусу по ХБП [71]. До выхода указанных рекомендаций у ряда исследователей по-прежнему оставались сомнения в необходимости введения термина «ОПП» в широкую практику [72]. Однако работа группы ADQI имела огромное значение для понимания как сущности изменений, происходящих при развитии ОПП, так и для разработки единой номенклатуры, облегчившей проведение новых научных исследований, выбор конечных точек и оценку прогноза [32], [41], [57], [73]. Но по мере выполнения новых научных работ, стало очевидно, что разработанные критерии нуждаются в ряде изменений.

При проведении встречи директоров KDIGO в декабре 2006 года было решено, что новые рекомендации должны будут отражать следующие положения:

- ОПП распространено повсеместно.
- Развитие ОПП способствует росту заболеваемости и смертности у пациентов с сопутствующей патологией.
- Проведение лечения у ОПП является дорогостоящим.
- Возможны как ранняя диагностика, так и ранее предупреждение развития ОПП.
- Существуют значительные различия в подходах к профилактике, диагностике, лечению и влиянию на прогноз ОПП.
- Внедрение клинических рекомендаций в области ОПП потенциально способствует унификации подходов к лечению и профилактики, улучшению исходов и снижению затрат.
- Официальные рекомендации по этой проблеме не существуют.

Основное, что привлекло ученых в рекомендациях KDIGO по ХБП, было то, что каждая стадия ХБП четко соответствовала определенной тактике ведения пациента. Этот подход оказался крайне полезным и удобным при выборе алгоритма лечения [74].

В 2012 году международная организация KDIGO, обобщив опыт и научные данные, имеющиеся к 2011 году, опубликовала текст рекомендаций, посвященных ОПП [35]. До настоящего времени эти критерии являются наиболее широко признанными и современными.

ОПП определяется как:

- Повышение уровня СК на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов, ЛИБО
- Повышение уровня СК $\geq 1,5$ раза от исходного, что достоверно известно или наиболее вероятно случилось в течение предшествующих 7 дней, ЛИБО
- Снижение объема мочи $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов.

Также экспертами было предложено выделить 3 стадии ОПП (таблица 1) [54].

Таблица 1. Стадии ОПП [35]

Стадия	Сывороточный креатинин	Объем мочи
1	Выше исходного в 1,5-1,9 раза ИЛИ на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6-12 часов
2	В 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение ≥ 12 часов
3	В 3,0 раз выше исходного ИЛИ Увеличение до $\geq 4,0$ мг/дл ($353,6$ мкмоль/л) ИЛИ Начало заместительной почечной ИЛИ У пациентов < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/ч в течение ≥ 24 часов ИЛИ Анурия в течение ≥ 12 часов

Одной из важных концепций, сформулированных экспертами KDIGO, стало понятие «острая болезнь почек», критерии которого позже были обозначены членами группы ADQI в 2016 году [75]. Долгое время вопрос подразделения ОПП на стадии волновал ученых [76], а больные, не соответствовавшие временным критериям ни ОПП, ни ХБП, оставались не исследованными, и прогноз их не

изучен. Кроме того, ОПП представляло собой один из множества вариантов острых болезней почек (рисунок 3).

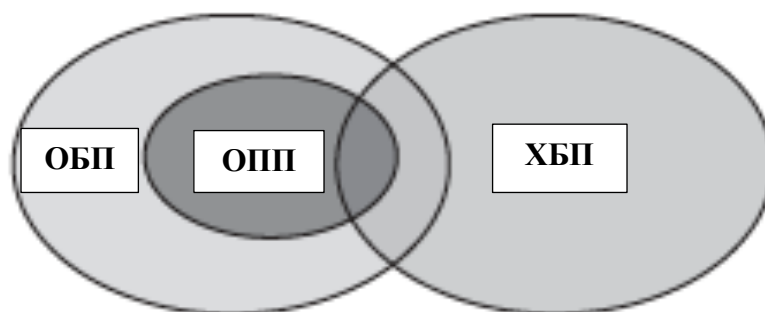


Рисунок 3. Соотношение понятий «острое повреждение почек» - ОПП, «острая болезнь почек» - ОБП, «хроническая болезнь почек» - ХБП. ОПП является одним из видов ОБП. Как ОПП, так и ОБП без ОПП могут развиваться на фоне ХБП. Больные без ОПП, ОБП или ХБП, не имеющие никаких диагностированных болезней почек – не изображены.

Была разработана концептуальная модель ОПП, аналогичная соответствующей модели ХБП, которую, по мнению экспертов, можно было бы экстраполировать на острую болезнь почек (рисунок 4). Слева направо изображены стадии развития ОПП, а справа налево – этапы восстановления после ОПП. ОПП представлена двумя кругами – снижение СКФ и почечная недостаточность, в совокупности отражая снижение функции почек. Критерии диагноза и разделение на стадии основано в соответствии с рекомендациями – в зависимости от уровня СК и объема выделяемой мочи. Важно отметить, что в этом основополагающем документе почечная недостаточность выделена в отдельную стадию ОПП как важнейший клинический синдром, определяющийся снижением СКФ ниже $15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, либо необходимость проведения заместительной почечной терапии. Однако, необходимо помнить, что в ряде ситуаций ЗПТ начинается до развития этого терминального состояния [54].

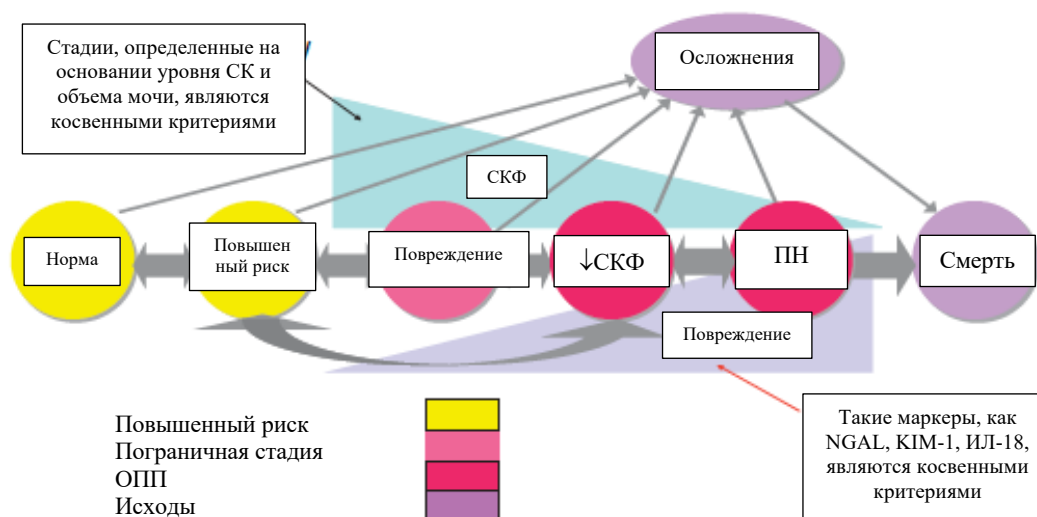


Рисунок 4. Концептуальная модель ОПП. Ярро-розовые круги представляют стадии ОПП. Желтые круги – повышенный риск развития ОПП, бледно-розовые – пограничная стадия (определение разрабатывается). Широкие стрелки между кругами представляют факторы риска развития и прогрессирования заболевания, на которые возможно воздействовать или диагностировать. Фиолетовый круги – исходы ОПП. «Осложнения» - все осложнения ОПП, включая меры профилактики и лечения, а также осложнения со стороны других органов. ОПП – острое повреждение почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ПН – почечная недостаточность[35].

Важно отметить, что эксперты KDIGO старались отразить в классификации стадий влияние заболевания на прогноз. С повышением стадии закономерно увеличивается риск смерти и необходимости в проведении ЗПТ [37], [46], [56], [59], [77], [78], [79]. Помимо этого, даже к моменту написания первых рекомендаций KDIGO по ОПП были получены данные о том, что больные ОПП при длительном наблюдении имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП и смерти, даже в случае успешного разрешения эпизода ОПП [80],[81], [82].

Очень важным нюансом является то, что пациента всегда необходимо относить к более высокой стадии, если критерий по СКФ и объему мочи

отличается. Об этом зачастую забывают практикующие врачи, пытаясь искусственно, «облегчить» состояние больного, анализируя его показатели.

В то же время необходимо учитывать, что у подразделения ОПП на стадии есть определенные ограничения. В ряде случаев оценить риск не представляется возможным, а эпидемиология ОПП изучена недостаточно, особенно вне БИН. Во всех случаях крайне важно оценивать клиническую картину, чтобы точно понять, есть ли поражение почек у больного, соответствующего критериям, как и, наоборот, определить наличие ОПП у пациентов с неполной информацией для формулирования диагностических критериев.

Использование критерия объема мочи для диагностики и подразделения на стадии является менее надежным показателем. У ряда больных для более объективной оценки состояния необходимо учитывать проводимую медикаментозную терапию (например, ИАПФ и БРА), водный баланс и многие другие факторы. Тем не менее, указанные в рекомендациях KDIGO и до сих пор актуальные диагностические критерии являются точкой отсчета для дальнейшей оценки состояния пациента с возможным привлечением специалистов смежных специальностей, особенно для больных повышенного риска.

Во всех возможных случаях важно определять причину развития ОПП. Такие группы больных, как пациенты со сниженной почечной перфузией, острым гломерулонефритом, васкулитами, интерстициальным нефритом, тромботической микроангиопатией и обструкцией мочевых путей требуют максимально быстрой постановки диагноза и проведения соответствующего лечения в дополнение к стандартным вмешательствам при развитии ОПП (таблица 2).

Таблица 2 [35]. Причины ОПП и диагностические исследования

Причины развития ОПП, требующие незамедлительной постановки диагноза и специфического лечения	Рекомендованные диагностические исследования
Снижение почечной перфузии	Водный баланс и мочевые диагностические индексы
Острый гломерулонефрит, васкулиты, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия	Исследование мочевого осадка, серологические тесты и анализы крови
Обструкция мочевых путей	Ультразвуковое исследование почек

ОПП – острое повреждение почек

Известно, что зачастую определить причину не представляется возможным, а точно установленная причина не имеет специфического лечения. Однако, синдром ОПП может развиваться у больных со специфическими болезнями почек (например, гломерулонефритом), для которых существуют совершенно определенные алгоритмы терапии. Что подтверждает важность максимально быстрого определения этиологического фактора развития ОПП.

Почки являются достаточно устойчивыми к внешним воздействиям органами и могут переносить неоднократные неблагоприятные воздействия без развития функциональных и структурных изменений. Именно поэтому резкое изменение функции почек часто отображает тяжелое поражение и может быть предвестником плохого прогноза [83]. Важно понимать, что риск развития ОПП вследствие воздействия ряда внешних факторов увеличивается при наличии предрасполагающих условий и состояний. К ним можно отнести дегидратацию, некоторые демографические характеристики и генетические факторы, сопутствующие острые и хронические заболевания и проводимое лечение [84]. Таким образом, развитие ОПП можно представить как взаимодействие

предрасполагающих факторов и вида и степени воздействия повреждающего агента, что и определяет риск развития ОПП [35].

В 2012 году было четко определено, что точное понимание и индивидуальная оценка имеющихся у пациентов факторов риска и состояний, предрасполагающих к развитию ОПП (таблица 3), позволит эффективнее и своевременнее проводить профилактику. Ведь ряд больных с рядом хронических заболеваний крайне важно добиться компенсации, либо вовсе избегать некоторых воздействий (таких как нефротоксичные препараты, введение контрастных веществ) [85]. Больные в критическом состоянии (в том числе пациенты с ОКС [86]) всегда относятся к группе высокого риска [87], [88], [89].

В течение последних лет актуальной остается проблема ОПП не только развивающейся в стационаре, но и вне его [90]. Данные, полученные в госпитальных условиях, нельзя экстраполировать на внебольничные случаи. Возможность проводить профилактические мероприятия у этой группы пациентов также ограничена. Ряд больных, особенно в развивающихся странах, узнают об имеющемся поражении почек, лишь попав в стационар [54].

Таблица 3 [35]. Причины ОПП: факторы риска и предрасполагающие состояния.

Факторы риска	Предрасполагающие состояния
Сепсис	Дегидратация или гиповолемия
Критические состояния	Пожилой и старческий возраст
Шок	Женский пол
Ожоги	Негроидная раса
Травма	ХБП
Сердечно-сосудистая хирургия (особенно АКШ)	Хронические заболевания (сердца, легких, печени)
Крупные внесердечные оперативные вмешательства	Сахарный диабет
Нефротоксичные препараты	Онкологические заболевания
Контрастные вещества	Анемия
Ядовитые растения и животные	

ХБП – хроническая болезнь почек, АКШ – аортокоронарное шунтирование

На течение и исход заболевания влияет, как сказано выше, множество факторов, но совокупное влияние их различных сочетаний нуждается в изучении [91]. В частности, примерно у 30% больных, которые полностью восстанавливаются после эпизода ОПП сохраняется повышенный риск развития ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода. Именно поэтому

особенно важно выявлять опасные сочетания факторов риска и предрасполагающих состояний для своевременного проведения профилактических мероприятий у этих групп больных [92].

Важно подчеркнуть, что рекомендации KDIGO 2012 года подчеркивали, что ОПП – диагноз клинический, далеко не все случаи заболевания будут полностью соответствовать определению. В свою очередь и не все случаи поражения почек, соответствующие формальным диагностическим критериям, будут являться истинным ОПП. Однако, исключения все же редки. Для указанных случаев были предложены термины «псевдо-ОПП» и «атипичное ОПП».

1.3 Контраст-индуцированное острое повреждение почек

Соединения йода не применялись в качестве контрастного вещества до 1920-х годов [93]. В начале XIX века они широко использовались для лечения сифилиса. По мере распространения рентгеновских исследований в начале XX века, в частности, у больных, получающих лечение соединениями йода. Ученые обнаружили, что моча становится рентгеноконтрастной именно у пациентов, которым был назначен йодид натрия [94]. Однако, вещество оказалось слишком токсичным и выводилось очень медленно. Одними из первых рентгеноконтрастных веществ стали липиодол и уроселектан, использованные при проведении первых урограмм. Вскоре появились данные о частых анафилактических реакциях, что стало новым стимулом для поиска иных контрастных веществ в середине 1920-х годов. Прорыв в использовании рентгеноконтрастных веществ произошел в 1950-е годы [95] с внедрением натриевой и меглуминовой солей трийодбензойной кислоты. Эти вещества обладали гораздо меньшей токсичностью, но очень высокой осмолярностью при

осмоляльности в 5-8 раз выше крови. Вторым революционным периодом стали 1970-е годы, когда появились низкоосмолярные контрастные вещества. Осмоляльность ионных димерных контрастов была в 2 раза выше осмоляльности крови. Лишь с 1980-х годов в практику стали внедряться неионные димерные контрастные вещества, осмоляльность которых практически соответствовала осмоляльности крови.

Именно в 1970-х годах исследователи стали обращать особое внимание на случаи ОПП у пациентов, которым выполнялись исследования с введением йодсодержащих контрастных веществ [96]. В начале 1980-х годов Ноу и соавт. было проведено одно из первых проспективных исследований [97]. Уже тогда все эксперты подчеркивали, что это вид поражения почек является ятрогенным и может быть потенциально предупрежден [98]. Особенное внимание привлекала группа больных с сахарным диабетом, поскольку их исходы были заметно хуже, а КИ-ОПП развивалось чаще. В дальнейшем при проведении более крупных исследований с современными контрастными веществами этот фактор риска действительно оказался одним из важнейших [99], [100], [101], [102]. Кроме того, пациенты старше 70 лет также были отнесены к группе повышенного риска [103]. В 1990-х и 2000-х годах продолжались работы по изучению безопасности новых контрастных веществ [104], [105], [106], но, стоит отметить, что таких исследований в настоящее время все меньше. Гораздо большее внимание уделяется оценке предрасполагающих факторов и их сочетаний [107], а также потенциально эффективным способам профилактики [108], [109], [110].

По-прежнему ряд авторов (особенно нефрологов) высказывают сомнения в степени значимости проблемы КИ-ОПП [111] в разных группах пациентов для общественного здравоохранения и науки в целом [112], [113], [114]. Однако, однозначно делать выводы пока рано [115]. Вероятно, замена термина КИ-ОПП на более точный «контраст-ассоциированная нефропатия» позволит терминологически вернее отражать патологические процессы, развивающиеся вследствие введения КВ. Очевидно, что в настоящий момент контраст должен рассматриваться как один из множества нефротоксичных агентов, способных

приводить к неблагоприятным исходам (вплоть до летальных) у больных с большим количеством сопутствующих заболеваний и иных факторов риска. Несмотря, на постоянное совершенствование как КВ [116], так и методик их введения и дозирования [117], [118], [119], негативное влияние КИ-ОПП на прогноз в настоящий момент сомнению подвергаться не может [120].

Отечественные работы по изучению КИ-ОПП в подавляющем большинстве являются ретроспективными и с малой мощностью для получения надежных результатов [121].

1.4 Критерии диагноза «контраст-индуцированное острое повреждение почек»

Как известно, снижение почечной функции после внутрисосудистого введения КВ обозначалось термином «контраст-индуцированная нефропатия». Было предложено большое количество определений и критериев тяжести этого состояния [122]. Наиболее распространенным определением стало повышение уровня СК как минимум на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или повышение от исходного уровня СК как минимум на 25% от исходного в течение 2-5 дней после введения КВ [10], [123], [124], [125]. Рабочая группа Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) предложила термин «контраст-индуцированное острое повреждение почек» и дала определение – повышение уровня креатинина в плазме крови в 1,5 раза и более от исходного в течение 7 дней после введения КВ, либо повышение креатинина в плазме крови как минимум на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) от исходного в течение 48 часов после введения КВ, либо объем мочи меньше 0,5 мл/кг/час в течение 6 часов после воздействия [126]. Известно, что определение концентрации креатинина в плазме крови обладает приемлемой чувствительностью при относительно низкой специфичности в связи с

возможными колебаниями водного баланса и под влиянием различных медикаментозных средств [127]. Принимая во внимание тот факт, что ряд дополнительных факторов (таких как лекарственные средства, гипотензия и прочие) могут повышать риск развития ОПП на фоне введения КВ, термин «контраст-ассоциированное ОПП» в настоящее время представляется все более и более точным и корректным [128].

Американский колледж радиологов (American College of Radiology) совместно с Национальным фондом почки (NKF, National Kidney Foundation) совместно выпустили консенсус по внутривенному применению йодсодержащих КВ у больных с заболеваниями почек. Несмотря на то, что внутривенный путь введения не актуален в обсуждении КАГ, важно упомянуть попытки дифференцировать понятия КИ-ОПП от «контраст-ассоциированного» ОПП [129]. Эксперты предложили использовать термин «контраст-ассоциированное» ОПП для любого ОПП, развивающегося в течение 48 часов после введения КВ. КИ-ОПП в этом документе предлагается отнести к одному из видов контраст-ассоциированного ОПП, когда четко доказана причинно-следственная связь контраста и произошедшего ОПП. Также предложено рассматривать только исследования с корректно подобранной контрольной группой без введения контраста, что позволит интерпретировать это поражение почек более точно.

Описанное отсутствие единства терминологии затрудняет анализ имеющихся данных [130], определения критериев включения/исключения, планирование дальнейших исследований [131]. Возможно, новые рекомендации, посвященные ОПП, позволят получить более точные и единообразные определения.

1.5 Факторы риска контраст-индуцированного острого повреждения почек

Риск развития ОПП на фоне введения контрастных веществ является довольно низким в общей популяции [132], [133]. Однако, в ряде случаев вероятность развития этого осложнения становится очень высокой [134], [135], в частности, после вмешательств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В 1990е годы было продемонстрировано, что у пациентов с множеством фактором риска (как со стороны пациента, так и самого вмешательства) частота КИ-ОПП могла достигать 50% [136].

Традиционно факторы риска развития ОПП на фоне введения КВ принято разделять на обусловленные состоянием пациента и связанные с проведением процедуры (таблица 4).

Таблица 4. Основные факторы риска КИ-ОПП [137]

Обусловленные состоянием пациента	Связанные с вмешательством
Возраст	Объем КВ
Заболевание почек в анамнезе (ХБП, не выявленное ОПП или ОПП в сочетании с ХБП)	Путь введения КВ (внутриартериальное/внутривенное)
Сахарный диабет, острая гипергликемия	Тип КВ (высокоосмолярное/изо/низкоосмолярное)
Снижение ОЦК	Повторное проведение вмешательств в течение короткого промежутка времени (технически сложные вмешательства, несколько ЧКВ)
ХСН	
Анемия	
Трансплантация почек	
Использование препаратов, влияющих на почечный кровоток или нефротоксичные препараты	

ОПП – острое повреждение почек, КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, КВ – контрастное вещество, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

1.5.1 Факторы риска, обусловленные состоянием пациента

Возраст является независимым предиктором КИ-ОПП, по данным ряда исследователей [138], [139]. Очевидно, что этому способствует целый ряд причин, связанных с возрастным изменением функции ряда органов (в том числе почек) [140]. Дополнительными факторами риска развития КИ-ОПП у этой группы пациентов являются многососудистое поражение коронарного русла с повышенной извитостью и кальцификацией сосудистой стенки, что ведет к большим техническим сложностям проведения процедуры и большим объемам используемого КВ.

Известным и достаточно хорошо изученным фактором риска поражения почек является женский пол [141], [142], что нашло свое отражение и в некоторых формулах расчета СКФ. Патологический механизм этого до конца не изучен. Однако, многофакторный характер поражения почек у женщин тоже может вносить определенный вклад. Так, как известно, женщины чаще подвержены развитию анемий. Нельзя исключить и влияние гормонального фона на риск развития КИ-ОПП у этой категории больных [143].

ХБП является одним из важнейших независимых факторов риска [144], ассоциированных с состоянием пациента [145], [146], [147], [148]. Анализ данных 985737 больных, которым проводилось ЧКВ подтвердил, что тяжелая ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) являлась мощнейшим независимым фактором риска контраст-ассоциированного ОПП [149]. Стоит заметить, что в этом регистре Tsai и соавт. руководствовались критериями AKIN ОПП, а не KDIGO, что могло вносить определенную погрешность.

Артериальная гипертензия является общеизвестным фактором риска как развития ИБС, так и развития ХБП [150]. В отношении риска развития КИ-ОПП также установлено, что АГ является независимым фактором риска развития этого поражения почек [151]. Вероятно, это связано не только с прямым воздействием

АГ на почки как орган-мишень, но и сочетанным влиянием начальных стадий ХБП и АГ на вероятность развития осложнений после введения КВ интраартериально. Однако, требуется больше исследований на группах больных с и без АГ, чтобы делать окончательные выводы. Необходимо отметить, что группа больных с АГ крайне редко анализируется и сравнивается с пациентами без АГ. Таких работ нам найти не удалось.

Важно отметить, что протеинурия является известным проявлением поражения почек, развивающемся на фоне АГ. Также протеинурия может быть и проявлением ХБП и/или их сочетания. Однако, работ, посвященных изучению влияния протеинурии как самостоятельного фактора риска на риск развития КИ-ОПП крайне мало. В 2017 году вышло исследование, посвященное изучению КИ-ОПП и однолетнего прогноза у 2015 пациентов на фоне введения КВ при проведении эндоваскулярных вмешательств по поводу инсульта [152]. Эти данные не могут в полной мере быть экстраполированы на пациентов с ИБС. Требуется более подробное изучение влияния протеинурии и ее степени на риск развития КИ-ОПП.

ХСН и ее декомпенсация являются признанными факторами риска поражения почек [153], в том числе после введения КВ. Особенно негативно влияет снижение ФВ по данным небольшого исследования Rosenstock и соавт [154]. Для пациентов с застойной сердечной недостаточностью в сочетании с ХБП были проведены попытки профилактики КИ-ОПП с помощью дополнительного назначения нитратов, однако, выборка была небольшой [155]. Требуется проведение более масштабных исследований именно в этой группе пациентов, учитывая тот факт, что основной метод профилактики КИ-ОПП – это внутривенная гидратация, которая может представлять опасность для больных с ХСН в случае развития декомпенсации из-за неверной оценки водного баланса.

Доказано, что метаболические нарушения (в том числе метаболический синдром, гиперурикемия и другие) увеличивают риск развития как ОПП [156], так и КИ-ОПП [157]. Вероятно, свой вклад в это вносит снижение функции почек на фоне ХБП, часто являющейся спутником АГ и СД, особенно при

неудовлетворительном контроле этих заболеваний [158]. В проспективном исследовании Toprak и соавт. Было доказано, что метаболический синдром увеличивает риск развития КИ-ОПП [159]. В отношении влияния ожирения на риск развития КИ-ОПП данные несколько противоречивы. Так, исследование Jaipaul и соавт. Являлось ретроспективным анализом данных пациентов, которым контраст вводился внутривенно перед проведением компьютерной томографии [160]. Соответственно эти данные нельзя экстраполировать на случаи КАГ у больных ИБС.

Гиперурикемия как фактор риска в настоящее время привлекает внимание ученых многих стран особенно у пациентов с коморбидностью [161], [162]. По данным мета-анализа, гиперурикемия является независимым фактором риска развития КИ-ОПП, а также увеличения госпитальной летальности и риска проведения ЗПТ [163]. Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы ответить на вопрос, можно ли снизить риск развития КИ-ОПП с помощью препаратов, влияющих на уровень мочевой кислоты. Guo и соавт. Также продемонстрировали, что наличие гиперурикемии ухудшает и отдаленный прогноз пациентов с КИ-ОПП [164].

Вклад анемии как фактора риска в ряде случаев трудно оценить. Ведь у пациентов, страдающих ХБП, анемия также может быть одним из закономерных симптомов на фоне снижения уровня эритропоэтина. Китайские исследователи выяснили, что исходный уровень гемоглобина и рСКФ являются независимыми предикторами развития КИ-ОПП [165]. Данные израильских коллег, исследовавших 1248 пациентов с ОКСпСТ подтверждают роль низкого гемоглобина и анемии как факторов риска развития ОПП. Однако, систематических обзоров и мета-анализов подобных исследований в литературе пока нет. Также, вероятно, новые формулировки КИ-ОПП и «контраст-ассоциированного ОПП» помогут четче понимать причины развития поражения почек при введении потенциально нефротоксичного контраста и, соответственно, выбирать верные и своевременные алгоритмы профилактики.

Во многих работах сахарный диабет фигурирует в качестве признанного фактора риска развития КИ-ОПП [166]. Более 20 лет назад было проведено одно из первых исследований, Iohexol Cooperative Study, продемонстрировавшее, что СД не является независимым фактором риска, а, скорее, увеличивает риск у пациентов с уже имеющейся ХБП на фоне СД [167]. До сих пор у ученых нет единого мнения о СД как независимом факторе риска при сохранной функции почек [168], [169]. В то же время, как показал Marenzi и соавт., острая гипергликемия способствует увеличению как частоты КИ-ОПП, так и внутрибольничной летальности [170]. В ходе дальнейших исследований были выявлены такие факторы риска развития острого повреждения почек на фоне введения контраста, как анемия [171], [172], сердечная недостаточность [173], возраст [174], пол [142], [175], использование нефротоксичных препаратов [137]. По-прежнему неясной остается роль ИАПФ и БРА в развитии КИ-ОПП. Исследователи единогласно приходят к выводу, что необходимо находить баланс между потенциальной токсичностью препаратов и/или их метаболитов и минимальной действующей дозировкой [176], [177]. В литературе встречаются данные о потенциально опасных комбинациях [178], особенно в случае их применения у детей. Особенной осторожности требуют больные, получающие 3 и более нефротоксичных препаратов ежедневно [179]. Комбинация ИАПФ, диуретиков и НПВС в литературе фигурировала как «тройной удар», заметно повышавший риск ОПП [180], [181], [182], [183].

Единственным нефротоксичным препаратом, подробно обсужденным в рекомендациях KDIGO по ОПП 2012 года, был контраст. В дальнейшем планируется включить обсуждение КИ-ОПП в раздел нефротоксичных препаратов. Именно поэтому наиболее целесообразным в настоящий момент является изучение и рассмотрение КИ-ОПП вместе с ОПП, индуцированным лекарственными средствами и другими потенциально нефротоксичными веществами.

Применение метформина самого по себе не считается фактором риска развития КИ-ОПП, но перед проведением процедур с исследованием КВ требуется особая осторожность у пациентов, принимающих его [184]. Хотя риск развития лактатацидоза очень низок и, в основном, связан с основным заболеванием,

лактатацидоз, ассоциированный с метформином может развиваться у больных с КИ-ОПП [185]. В настоящий момент нет единого мнения о том, какая рСКФ является критерием для прекращения приема метформина перед введением КВ [185], [186], [187]. Тем не менее, кажется разумным превентивно отменять метформин у пациентов высокого риска, которым планируется проведение вмешательств с введением КВ, иначе возможно развитие КИ-ОПП [188]. Прием препарата может быть безопасно возобновлен у пациентов без КИ-ОПП через 48 часов после введения КВ [186], [189], [190].

1.5.2 Факторы риска, связанные с проведением вмешательств при сердечно-сосудистых заболеваниях

Что касается ангиографических особенностей вмешательств как фактора риска КИ-ОПП, Demir и соавт. выяснили, что в группе пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий, которые традиционно относятся к больным высокого риска, риск развития КИ-ОПП статистически не превышает таковой у больных с проходимыми коронарными артериями [191].

Факторы риска, связанные с проведением процедуры также могут играть большую роль в увеличении риска развития КИ-ОПП [192]. Как известно, риск развития КИ-ОПП заметно выше в случае внутриартериального введения КВ по сравнению с внутривенным. Давно доказано, что частота развития КИ-ОПП после проведения ЧКВ заметно выше, чем после выполнения КТ с контрастом [193], [194], [195], особенно у больных с ХБП [196]. Однако, зачастую трудно определить конкретную роль пути введения контраста в клинической практике. Зачастую пациенты с большим количеством сопутствующих заболеваний (например, ИБС) чаще подвергаются исследованиям и вмешательствам с внутриартериальным

введением контраст в силу их более высокого сердечно-сосудистого риска, чаще страдают ХБП и, тем не менее, им вводится больший объем КВ. Для того, чтобы проанализировать роль обоих методов введения КВ как фактора риска развития ОПП, Karlsberg и соавт. было проведено исследование 271 пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [197]. Стоит отметить одно из важных ограничений исследования – ангиография с внутриаартериальным введением КВ проводилась пациентам, которым была выполнена и КТ с внутривенным введением КВ, что закономерно повышало риск. Вероятно, больные могли быть уже опосредованно «сенсбилизированы» к вводимому КВ. Однако, авторы полагали, что было достаточно 3 дней для удаления контраста и достижения уровня риска, близкого к исходному, до введения КВ. Таким образом, до сих пор затруднительным представляется стратификация риска в зависимости от пути введения КВ и от других факторов, связанных с вмешательством. Наличие сопутствующих заболеваний также затрудняет анализ опасностей [198], связанных с процедурой. Порой КИ-ОПП может быть «выявлена» в тех случаях, когда истинная причина снижения функции почек иная [199]. Например, ухудшение функции почек после проведения катетерных вмешательств может быть обусловлено эмболизацией вследствие повреждения атеросклеротических бляшек в крупных артериях [200]. Кроме того, указанные процедуры могут осложняться преходящей гипотензией и/или снижением сердечного выброса, приводящего к развитию постоперационного ОПП, неверно расцениваемого как КИ-ОПП [201]. Особенно актуально вышеописанное для пациентов с ОКСпСТ после проведения первичной ЧКВ. Как известно, снижение функции почек после вмешательства и на протяжении госпитализации носит многофакторный характер – нарушение почечной и системной гемодинамики, метаболические нарушения, воспалительные изменения могут играть значительную роль в патогенезе ОПП в этой клинической ситуации [202].

В 1989 году Cigarroa и соавт. Опубликовали исследование, где попытались ввести формулу «безопасного» объема КВ [203]. На протяжении 10 лет авторы изучали ее применение на выборке из 115 больных с нарушенной функцией почек.

У этого исследования имелся ряд важных ограничений. Больным вводилось ионное контрастное вещество Ренографин-76 (состоявшее из 66% меглумина диатризоата, 10% натрия диатризоата, 370 мг/мл йода), которое в настоящий момент не рекомендуется вводить пациентам с факторами риска развития КИ-ОПП. Авторы обосновывают введение ионного контрастного вещества экономическими соображениями (в 80-е годы ионные контрастные агенты были в 20 дешевле неионных, в настоящее время, например, неионный препарат йоверсол в 2 раза дешевле ионного натрия амидотризоата). Кроме того, выборка представляется небольшой, учитывая сроки набора пациентов (10 лет). В настоящее время преимущество неионных КВ доказано в многочисленных исследованиях. Учитывая вышеизложенное, формула, использованная Cigarroa и соавт. в настоящее время не используется.

Чуть позже эта работа легла в основу нового исследования, однако в формулу было предложено внести изменения [204]. Авторы пришли к выводу, что расчет потенциально безопасного объема контрастного вещества (формула Cigarroa с поправками) позволит операторам снизить риск, несколько изменив тактику проведения вмешательства. Стоит обратить внимание на то, что это исследование было наблюдательным. Группа исследуемых больных была включена из многоцентрового регистра проводимых ЧКВ. У 1019 (из 9242 больных) пациентов отсутствовали исходные данные креатинина, у 313 – доза контрастного вещества, у 48 – данные о массе тела, что не позволило достоверно рассчитать результаты. В свете вышеизложенного эти данные трудно назвать достоверными, что и нашло отражение в современной практике.

Несколько лет спустя Manske и соавт. изучили риск развития КИ-ОПП у больных с сахарным диабетом и средним уровнем креатинина 522 мкмоль/л, получавших инсулин [136]. Ученые выяснили, что даже при введении менее, чем 100 мл контраста у этой группы пациентов риск достоверно выше. Таким образом, авторами был сделан вывод о безопасности использования менее 30 мл КВ у этой группы больных.

Доказано, что использование высокоосмолярных КВ повышает риск развития КИ-ОПП [205]. В настоящее время в практике врачей им пришли на смену низкоосмолярные и изоосмолярные КВ. До сих пор нет единого мнения, каким КВ отдавать предпочтение, изоосмолярным или низкоосмолярным [206]. Есть предположения, что не только осмолярность, но и осмоляльность и вязкость КВ играют важную роль [207], [208].

Немаловажным является определение безопасного временного интервала между несколькими введениями КВ или же, например, между такими потенциально опасными для функции почек вмешательствами, как КАГ (которая всегда предшествует проведению большинства сердечно-сосудистых операций) и сердечно-сосудистыми операциями. Так, в исследовании Ко и соавт. было показано, что временной интервал между проведением КАГ и сердечно-сосудистой операцией не является фактором риска развития КИ-ОПП. И, таким образом, исследователи пришли к выводу, что откладывать операцию с целью профилактического восстановления функции почек нецелесообразно [209].

1.6 Оценка риска. Шкалы и индексы

В 2004 году вышла одна из наиболее значимых работ R. Mehran, где на основании данных 5571 пациента была разработана шкала оценки риска, используемая многими исследователями до сих пор [10] (рисунок 5) и остающаяся одной из наиболее точных [210].

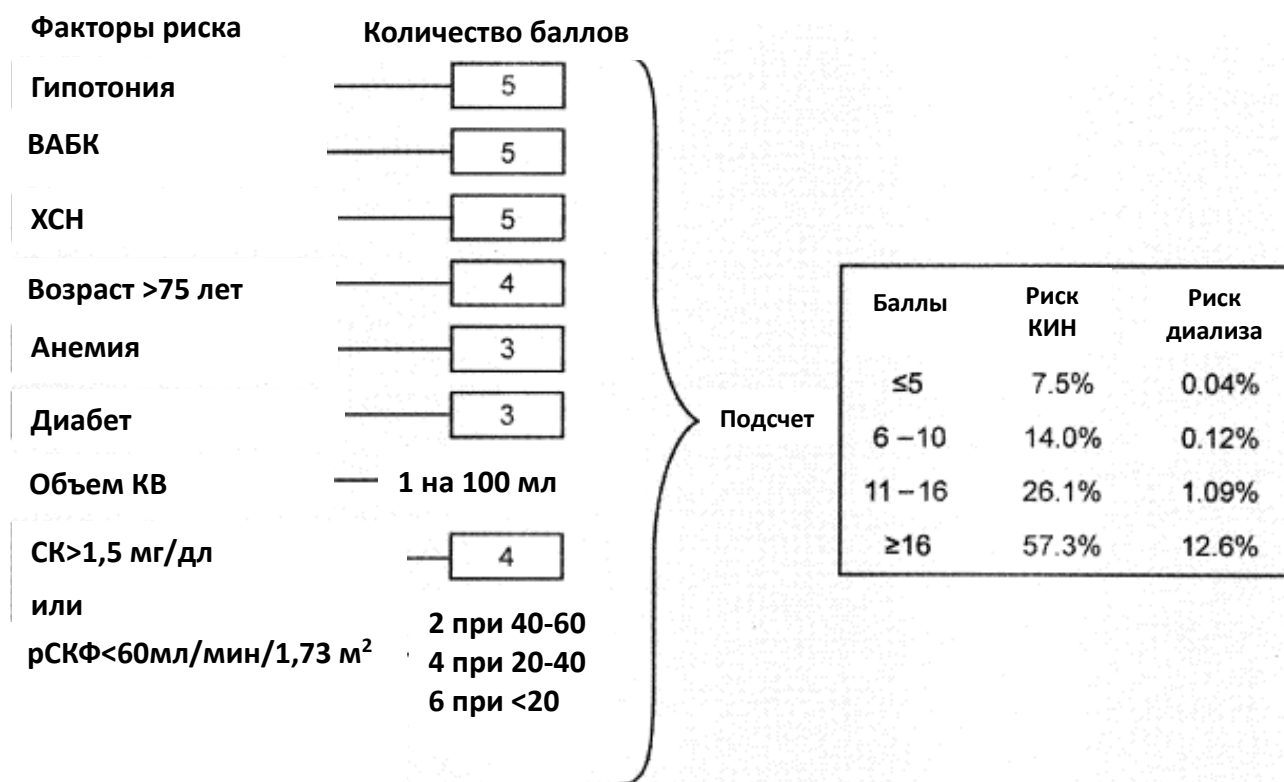


Рисунок 5. Схема определения риска КИ-ОПП [10].

Анемия – Гематокрит <39% у мужчин и <36% у женщин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность III/IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и/или отек легких в анамнезе; КВ – контрастное вещество; СК – сывороточный креатинин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; гипотония – систолическое артериальное давление ниже 80 мм рт. ст. в течение как минимум 1 часа, требующее инотропной поддержки или проведения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) в течение 24 часов от момента проведения вмешательства; КИН – контраст-индуцированная нефропатия.

В том же году Bartholomew и соавт. предложили свой алгоритм оценки риска развития КИ-ОПП [211]. В отличие от профессора Mehran, исследователи решили воспользоваться несколько отличающимся от общепринятого определением КИ-ОПП – повышением уровня креатинина на 1,0 мг/дл от исходного. Bartholomew и

соавт. предложили иные критерии оценки, однако, объем контраста по-прежнему фигурировал. После проведения анализа данных 20479 больных удалось выделить следующие факторы риска:

- Клиренс креатинина <60 мл/мин (2 балла)
- Использование внутриаортальной баллонной контрпульсации (2 балла)
- Экстренное вмешательство (2 балла)
- Сахарный диабет (1 балл)
- Застойная сердечная недостаточность (1 балл)
- Артериальная гипертензия (1 балл)
- Заболевания периферических артерий (1 балл)
- Объем контраста свыше 260 мл (1 балл).

В 2006 году Stacul и соавт. в обзорной статье, посвященной профилактике КИ-ОПП, обратили внимание на необходимость отмены нефротоксичных препаратов как минимум за 24 часа до проведения вмешательства и подчеркнули важнейшую роль гидратации до и после введения контраста [212]. В том же году Weisbord и соавт., используя тогда еще широко применяемый термин «острая почечная недостаточность» говорили о том, что, к сожалению, большинство случаев заболевания оставались не диагностированными, что затрудняло разработку конкретных алгоритмов профилактики [213].

В 2007 году Laskey и соавт. опубликовали данные о новом индексе – отношении объема контрастного вещества с клиренсу креатинина [214]. Авторы сделали вывод о том, что значения показателя выше 3,7 позволяют говорить о повышенном риске гиперкреатининемии в ранние сроки (24 часа). Разрабатывая гипотезу, исследователи ссылались на оригинальную статью 2005 года, где были проанализированы ранее полученные данные исследования йодиксанола первой фазы на 40 здоровых добровольцах [215]. Работа Р. Sherwin имела ряд ограничений – малый объем выборки (был обусловлен экспериментальным характером работы), анализ данных лишь здоровых добровольцев без сопутствующих факторов риска,

использование формулы Кокрофта-Голта для расчета клиренса креатинина, спорные методы статистической обработки данных (Microsoft Excel).

Помимо ссылки на указанное исследование 1 фазы, обращает на себя внимание то, что Laskey и соавт. оценивали повышение уровня креатинина в первые 24 часа в качестве конечной точки. Хотя общеизвестно, что определение уровня СК в этот период времени после вмешательства не дает достоверной информации, а около 50% всех случаев острого повреждения почек не будут диагностированы [216], [132]. В обсуждении авторы отдают себе отчет в том, что несмотря на большой объем выборки (3179 больных), многие случаи КИ-ОПП могли быть упущены. Важно отметить и тот факт, что исследование было ретроспективным. Что, однако, не помешало экспертам Европейского общества кардиологов сослаться на эту работу в рекомендациях по реваскуляризации миокарда [217], предлагая использовать этот еще не изученный в проспективных исследованиях индекс, параллельно цитируя в этой главе работу, сравнивающую физиологический и полуфизиологический растворы для профилактики КИ-ОПП [218]. ROC-кривая, приведенная в исследовании Laskey, также отражает низкую информативность полученной модели (C-statistics 0,69), что сами авторы и подтверждают в разделе «обсуждение».

Ранее нами был изучен на небольшой выборке этот индекс, однако, клиническая значимость и прогностическая ценность его не были подтверждены [219], что позволяет говорить о том, что необходимы более тщательно спланированные исследования на соответствующих группах больных с иными конечными точками.

В 2010 году была опубликована шкала итальянских исследователей, не включавшая показатели, сведения о которых доступны лишь по окончании вмешательства (а именно – объем КВ) [220]. В работу было включено меньшее количество больных, нежели у профессора Mehran (1218 пациентов). Ученые пришли к выводу, что сумма баллов 3 и меньше соответствует потенциально низкому развитию КИ-ОПП (1,1%), а 9 и более – наивысшей степени риска (52,1%). Факторы риска и соответствующий им вклад в баллах представлен в таблице 5.

Таблица 5. Факторы риска развития КИ-ОПП по данным Maioli и соавт [220]

Показатель	ОШ	95% ДИ	Значение <i>P</i>	Взвешенный индекс
Вмешательство, проведенное в предшествующие 72 часа	4,47	2,08-11,24	0,001	3
ФВ левого желудочка $\leq 45\%$	3,46	2,08-5,78	0,001	2
Креатинин до вмешательства выше исходного уровня	3,23	1,77-5,90	0,001	2
Исходный уровень креатинина $\geq 1,5$ мг/дл	3,1	1,63-5,89	0,001	2
Сахарный диабет	2,78	1,62-4,81	0,001	2
Клиренс креатинина ≤ 44 мл/мин	2,65	1,45-4,59	0,002	2
Возраст ≥ 73 лет	2,40	1,32-4,34	0,004	1
Всего баллов				14

ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, *p* – уровень статистической значимости, взвешенный индекс – значения в баллах в зависимости от вклада показателя в общий риск развития КИ-ОПП, ФВ – фракция выброса

Помимо использования данных, полностью известных врачам до проведения вмешательства, исследование Maioli и соавт. являлось проспективным, в отличие от предыдущих ретроспективных анализов накопленной в электронных историях болезни информации. Ученые обратили внимание и на то, что период наблюдения после ангиографии был увеличен до 5 дней, в то время как в большинстве случаев данные были ограничены первыми 48 часами. Это позволило выявить на 30% больше случаев КИ-ОПП, когда уровень креатинина поднимался в течение 3-5 дней после введения КВ.

Одним из важных факторов риска КИ-ОПП, изученных в работе, стало снижение ФВ ЛЖ, позволяющее косвенно оценить водный баланс, влияние

терапии диуретиками и состояния, сопровождающиеся снижением показателя. Стоит отметить, что в настоящее время продолжаются исследования в этом направлении. Данные исследования POSEIDON, ставшего предвестником персонализированного подхода к профилактике КИ-ОПП [221], доказывают важность оценки сниженной ФВ ЛЖ как фактора риска развития КИ-ОПП [124].

Исследования водного баланса в профилактике КИ-ОПП нашло продолжение и в работе Liu и соавт., которые предложили рассчитывать «безопасный» объем КВ в зависимости от степени гидратации больного у пациентов с относительно низким риском развития КИ-ОПП [222]. Уже известный показатель отношения объема КВ к клиренсу креатинина предлагалось оценивать вместе с отношением объема вводимой жидкости к массе тела. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от степени гидратации – выше 12 мл/кг и ≤ 12 мл/кг. Исследователи пришли к выводу, что наибольшей предсказательной силой обладал показатель отношения объема КВ к креатинину равный 1,87 в группе больных с достаточной гидратацией и 2,93 – с недостаточным ее уровнем. Таким образом, ученые показали, что даже пациенты с относительно низким риском развития КИ-ОПП, но с недостаточным уровнем гидратации на кг массы тела, могут подвергаться риску развития этого осложнения. Однако, важно обратить внимание на критерии КИ-ОПП (первичная конечная точка), которыми пользовались исследователи – повышение уровня креатинина на 0,5 мг/дл от исходного в течение 48-72 часов после введения контраста.

В 2014 году Tsai и соавт. Проанализировали данные крупного регистра, включавшего 947012 пациентов из более 1000 центров в США [223]. К основным предикторам КИ-ОПП в разработанной учеными шкале относились возраст, наличие ХБП (в зависимости от степени снижения СКФ), ранее установленный диагноз сердечно-сосудистого заболевания, ХСН в анамнезе, ОКСбпST/нестабильная стенокардия, сахарный диабет, ОКСпST, кардиогенный шок, ВАБК, анемия, явления сердечной недостаточности при поступлении, остановка кровообращения. Однако, важно заметить, что исследователи анализировали в качестве конечной точки любое ОПП и ОПП, требующее

проведения ЗПТ, после проведения ЧКВ. Однако, важно помнить, что КИ-ОПП является все же отдельным случаем ОПП, развивающихся после проведения ЧКВ.

Отечественными учеными делались попытки разработать алгоритмы профилактики с использованием новых биомаркеров повреждения почек лишь на малых выборках (84 пациента) [224].

1.7 Профилактика контраст-индуцированного острого повреждения почек

Поскольку КИ-ОПП является патологией, развивающейся вследствие врачебных манипуляций, развитие которой можно предотвратить, по-прежнему остро стоит вопрос профилактики этого состояния [225], [226], [227].

Научные исследования по профилактике КИ-ОПП были, в основном сосредоточены на изучении методов ЗПТ, фармакологических препаратов [228] и внутривенных кристаллоидных растворов [229]. Профилактическое применение методов ЗПТ и большинства лекарственных средств не доказали свою эффективность в профилактике изучаемой нами патологии [230]. Таким образом, перипроцедурное применение внутривенных кристаллоидных растворов вышло на первый план в качестве эффективного метода предупреждения КИ-ОПП [231], [232].

С целью профилактики развития КИ-ОПП изучался метод ишемического preconditionирования [233]. В ряде работ были представлены положительные результаты на небольших выборках. Однако, эффективность метода по-прежнему вызывает сомнение у многих исследователей и не нашел широкого применения на практике, несмотря на патофизиологическую обоснованность [234], [235], [236].

Поскольку оксидативный стресс рассматривался как один из путей патогенеза КИ-ОПП, логичным решением было использовать антиоксиданты в качестве

средства профилактики. N-ацетилцистеин является одним из наиболее изученных препаратов этого класса при различных заболеваниях [237]. Однако эффективность его по-прежнему в полной мере не доказана [238], [239], [240], [241].

Стоит кратко остановиться на последних исследованиях, позволивших сделать важные выводы о нецелесообразности применения N-ацетилцистеина в профилактике КИ-ОПП в настоящий момент. В 2007 году были опубликованы данные проспективного исследования REMEDIAL, включавшем 336 пациентов с ХБП, которым проводилось ЧКВ с введением нейонного изоосмолярного КВ йодиксанола [117]. Сочетанное введение бикарбоната натрия и N-ацетилцистеина более эффективно предотвращало развитие КИ-ОПП, чем введение физиологического раствора и N-ацетилцистеина или аскорбиновой кислоты в сочетании с N-ацетилцистеином у больных среднего и высокого риска (одними из критериев включения являлись уровень СК $\geq 2,0$ мг/дл и/или рСКФ ниже 40 мл/мин/1,73м²).

Данные о неэффективности бикарбоната натрия в профилактике КИ-ОПП появлялись довольно давно [242], несмотря на сохраняющееся положительное отношение некоторых специалистов [243]. В 2013 году, уже после выхода последних рекомендаций KDIGO по ОПП, был обнародован дизайн многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования PRESERVE (Prevention of Serious Adverse Events following Angiography), в которое планировалось включить 8680 больных [244]. Ученые хотели сравнить эффективность внутривенно вводимых растворов бикарбоната натрия, хлорида натрия и перорального приема N-ацетилцистеина с плацебо, проанализировав имеющийся опыт изучения этих терапевтических схем в профилактике неблагоприятных исходов КИ-ОПП. Важной особенностью работы стал выбор конечных точек. Как известно, стандартной первичной конечной точкой в исследованиях ОПП считается частота самого повреждения почек, а вторичные конечные точки могут быть разнообразны в зависимости от целей и задач исследования [245]. Однако, спонсоры были вынуждены остановить исследование после проведенного анализа предварительных результатов [123]. Исследование

PRESERVE позволило сделать важнейшие выводы о нецелесообразности использования бикарбоната натрия внутривенно и N-ацетилцистеина перорально с целями предотвратить смертельные исходы, переход на гемодиализ и замедлить снижение функции почек. В настоящий момент эти профилактические меры не являются рациональными и не могут быть рекомендованы с позиций доказательной медицины.

Можно рассчитывать, что результаты ранее процитированного исследования POSEIDON [124] послужат предвестником дальнейших работ в области профилактики КИ-ОПП с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. В этой связи особенно важен учет возможных сочетаний факторов риска и влияния подобных комбинаций как на частоту развития КИ-ОПП, так и на отдаленный прогноз пациентов уже страдающих стабильной ИБС, не поддающейся оптимальной медикаментозной терапии.

По данным мета-анализа, опубликованного в 2016 году, перспективным способом профилактики КИ-ОПП является прием статинов [246]. Об этом свидетельствует и множество других работ, выполненных в разных странах [247]. По-видимому, влияние на прогноз этой группы препаратов обусловлено их плеiotропным действием [248], но проведение экспериментальных работ в настоящий момент в этом направлении продолжается [249]. Наиболее изучен в этой связи аторвастатин [250], [251]. В настоящее время появляются сведения и о благоприятном профиле розувастатина [252], [253]. Однако, данных о рекомендуемой дозировке и режиме приема в настоящий момент недостаточно для формулировки рекомендаций для практических врачей.

1.8 Контраст-индуцированное острое повреждение почек и прогноз

Как и любое ОПП, развивающееся у пациентов в БИН [254], КИ-ОПП неблагоприятно влияет на прогноз [255], [256], [257], [258]. Развитие этого осложнения ангиографических вмешательств ассоциируется с повышением смертности [211], [259], [260], [261], [262], более частыми повторными госпитализациями [263], [264]. 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 [265], [266]. В настоящее время, однако, нет единого мнения о том, является ли КИ-ОПП маркером нежелательных событий или фактором их риска [267]. 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 [268]. 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.

Важно помнить и о том, что у пациентов высокого риска (например, с ОКСпST и ОКСбпST и нестабильной стенокардией), которым проводится ангиопластика развитие КИ-ОПП достоверно негативно влияет как на краткосрочный [269], так и долгосрочный прогноз. Эти данные подтверждаются дополнительным анализом данных крупных исследований HORIZONS-AMI [270] и ACUITY. Ученые проанализировали исходы пациентов через 30 дней и через 1 год. Количество геморрагических и ишемических событий было достоверно выше в группе пациентов с ОКС и КИ-ОПП [271].

1.9 Заключение

Очевидно, что КИ-ОПП представляет важную клиническую и экономическую проблему, которая является потенциально предотвратимой. Пациенты с ХИБС как в Российской Федерации, так и в мире, представляют собой гетерогенную группу больных, чаще всего, пожилого и старческого возраста с различным сочетанием сопутствующих заболеваний и иных факторов риска. Некоторые из этих состояний уже достаточно хорошо изучены, в то время как данных о других в популяции больных с ХИБС, требующих проведения ангиографии – единичны и разрозненны. Понимание того, какие именно сочетания факторов риска являются наиболее опасными и требуют пристального внимания врача, позволит тщательнее проводить отбор и подготовку пациентов, требующих КАГ и ЧКВ. Многие специалисты склонны по-прежнему относить КИ-ОПП к относительно неопасным повреждениям почек. Однако, данных проспективных исследований об отдаленных последствиях этого синдрома у пациентов с ХИБС, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии, имеющих показания для проведения КАГ и ЧКВ, недостаточно.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Определения и термины, используемые в работе

Под термином «КИ-ОПП» в соответствии с рекомендациями KDIGO по острому повреждению почек [35] 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 [272].

АГ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 года [273] 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 [274] 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 [275].

Наиболее распространенным определением гиперурикемии является «состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л) [276]».

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 [277].

2.2 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 не включения 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 6, пациентов, включенных в исследование в 2012-2013 годах – в таблице 7, включенных в 2017 году – в таблице 8 [272]. Дизайн исследования представлен в разделе 2.4 (Рисунок 9).

Таблица 6. 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 7. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование в 2012-2013 гг.

Характеристика	Количество больных	Количество больных (%)
Возраст 20-29 лет	3	0,4
Возраст 30-39 лет	18	3,2
Возраст 40-49 лет	76	13,4
Возраст 50-59 лет	200	35,6
Возраст 60-69 лет	153	27,3
Возраст 70-79 лет	91	16,2
Возраст 80-89 лет	20	3,6
Возраст старше 90 лет	2	0,3
Мужской пол	419	74,7
Вес, кг	84,4±15	
ИМТ, кг/м ²	28,8±4,6	
Реакция на йод в анамнезе	4	0,7
Аллергия в анамнезе	22	3,9
Бронхиальная астма	9	1,6
Заболевания почек	59	10,5
Операции на почках	11	2
Анемия	27	4,8
Сердечная недостаточность	27	4,8
Артериальная гипертензия	435	94,4
Сахарный диабет	97	17,3
Гиперурикемия	7	1,2
Всего больных	561	100

Таблица 8. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование в 2017 году

Характеристика	Количество больных	Количество больных (%)
Возраст 20-29 лет	1	0,2
Возраст 30-39 лет	3	0,6
Возраст 40-49 лет	22	4,8
Возраст 50-59 лет	118	25,5
Возраст 60-69 лет	180	39
Возраст 70-79 лет	110	23,8
Возраст 80-89 лет	28	6,1
Мужской пол	322	69,7
Вес, кг	86,4±17,2	
ИМТ, кг/м ²	29,7±6,3	
Реакция на йод в анамнезе	3	0,6
Аллергия в анамнезе	75	16,2
Бронхиальная астма	17	3,7
Заболевания почек	85	18,4
Операции на почках	5	1
Анемия	56	12,1
Сердечная недостаточность	49	10,6
Артериальная гипертензия	428	92,6
Сахарный диабет	120	26
Гиперурикемия	25	5,4
Всего больных	462	100

Сопоставить данные пациентов, включенных в исследование в 2012-2013 гг. и 2017 году, позволяет таблица 9, 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 9. 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 6 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.

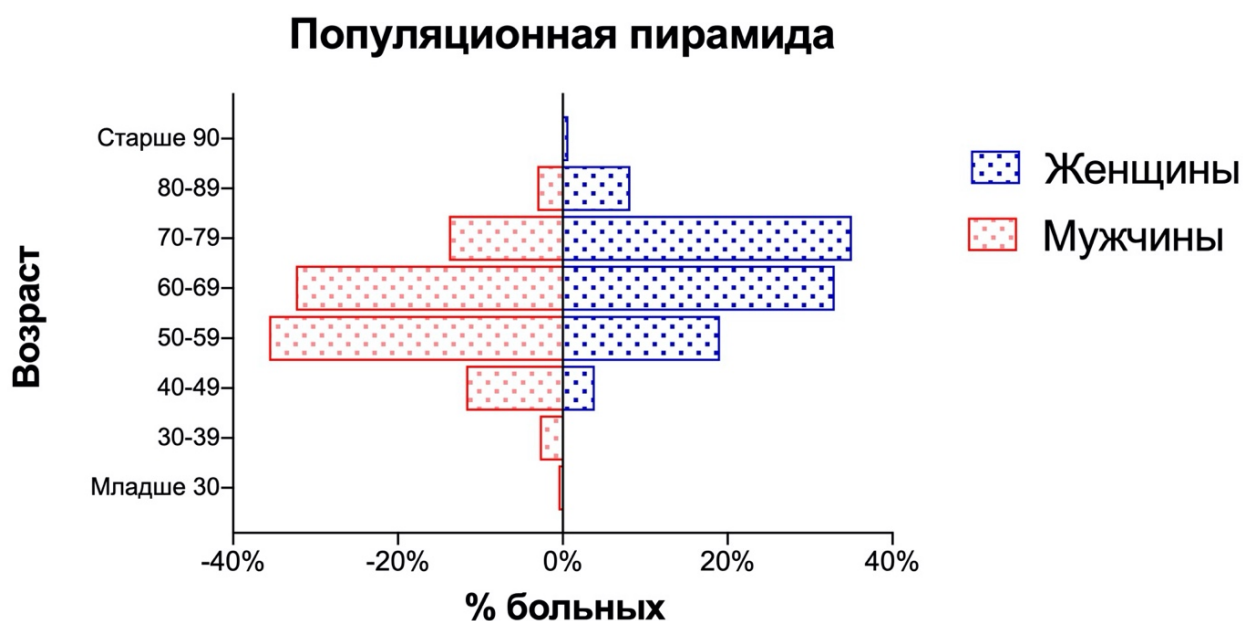


Рисунок 6. Популяционная пирамида

Соотношение мужчин и женщин по возрастам сохранялось примерно одинаковым как в 2012-2013 годах, так и в группе пациентов, набранных в 2017 году (Рисунки 7 и 8).

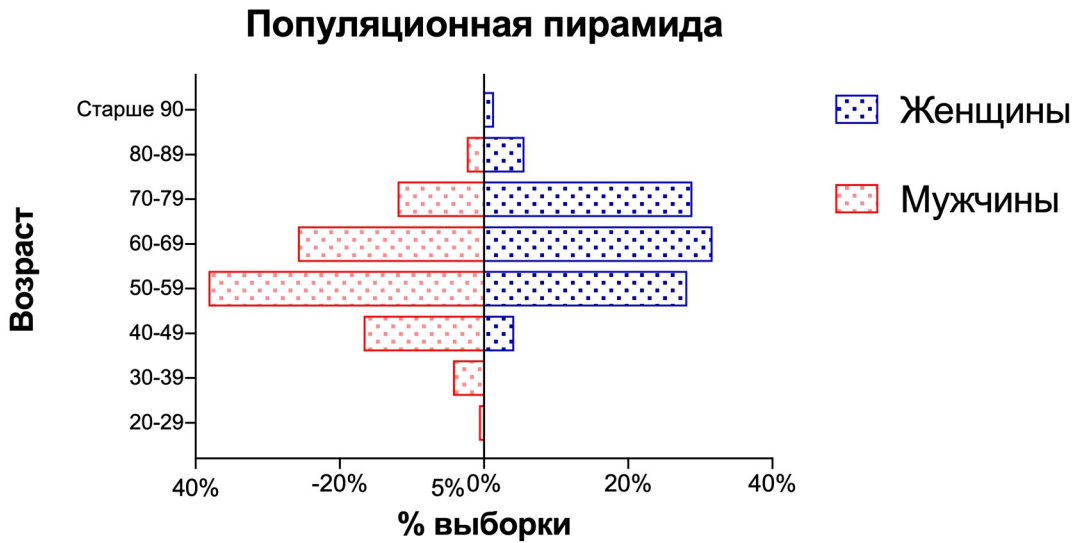


Рисунок 7. Популяционная пирамида (2012-2013 гг.)

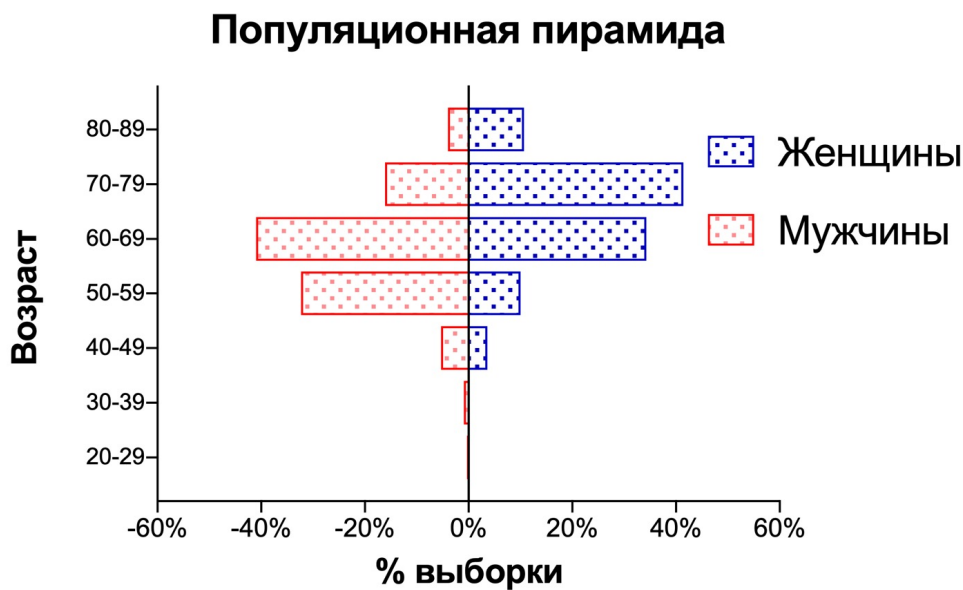


Рисунок 8. Популяционная пирамида (2017 г.)

В таблице 10 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. Именно поэтому нами не были включены столь актуальные для изучения в настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [278], [279] и статины [280], [281], [282].

Таблица 10. 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

2.3 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 [283].

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 [245].

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).

2.3.1. Рентгенконтрастная коронарная ангиография и вентрикулография

КАГ выполнялась на аппаратах Allura Xper, FD 20/10, 10/10 (Philips, Германия) и Axiom Artis zee (Siemens, Германия) в катетеризационной лаборатории. Исследование проводилось после стандартной премедикации лидокаином. КАГ выполнялась по методике Judkins или Amplatz [284] диагностическими катетерами 5F, 6F (Cordis, Boston Scientific, США) трансфеморальным или трансрадиальным доступами. Контрастное вещество вводили в коронарные артерии в количестве от 5 до 8 мл на каждую инъекцию. При этом стремились к тому, чтобы оптимальное контрастирование продолжалось не менее 3 кардиоциклов, и был очевиден заброс КВ в аорту. Для каждого пациента выбирались оптимальные проекции визуализации коронарного русла (минимум 5 проекций для левой коронарной артерии и 3-4 – для правой коронарной артерии). Съемка коронарных артерий производилась с частотой 25 кадров в секунду. В течение всего исследования регистрировали ЭКГ по данным монитора. Вентрикулография левого желудочка при необходимости производилась в двух проекциях: в правой косо́й проекции под углом 30° и в левой косо́й проекции под углом 60°.

При визуальном анализе коронарограмм оценивали поражение основных коронарных артерий и их ветвей, определяли тип кровоснабжения, калибр, положение и характер контуров. Степень поражения сосудистого русла определяли визуально и количественно с помощью программ коронарного компьютерного анализа «NICOR» (Siemens, Германия) и «QCA-Plus» (Sunders Systems, США).

Оценивались изменения в стволе ЛКА, передней нисходящей артерии, огибающей и правой коронарной артериях, а также их крупных ветвях.

Для количественного анализа ангиография пораженного сегмента сосуда выполнялась в двух проекциях. Выбирались проекции с наименьшим укорочением пораженного сегмента. Незаполненный контрастом катетер использовался как

устройство калибровки. Средний должный диаметр стенозированного сегмента сосуда, минимальный диаметр сосуда и процент стеноза по диаметру рассчитывались по алгоритмам Системы автоматического анализа коронарограмм (СААС II) [285]. Протяженность стеноза определялась по осевой потере просвета более чем на 50% от должного диаметра сосуда. При наличии нескольких поражений в одном сосуде их считали различными, если между ними было не менее 10 мм непораженного участка, в противном случае поражение считали единым. Гемодинамически значимым считалось поражение коронарной артерии $\geq 70\%$ по диаметру, ствола ЛКА $\geq 50\%$ по диаметру, неровностями контуров считали изменения просвета коронарных артерий на 30% по диаметру. Использовалась классификация атеросклероза коронарных артерий по количеству пораженных сосудов (одно-, двух- и трехсосудистое). К многососудистым поражениям относили наличие стеноза более 70% по диаметру сосуда в двух из главных коронарных артерий (правая коронарная, огибающая или передняя нисходящая).

2.3.2. Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием

Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика проводилась трансфеморальным или трансрадиальным доступами по методу Gruentzig. В начале ЧКВ гепарин вводился всем пациентам болюсом (5000 ЕД) через катетер в аорту и продолжал вводиться далее под контролем активированного времени свертывания. Эффективность гепаринотерапии оценивалась по активированному частичному тромбопластиновому времени, которое увеличивали не менее чем в 2,5 раза от исходного (оптимально 250 – 300 секунд), или по активированному времени

свертывания, целевыми значениями для которого были до 300 секунд и более. Через интродюсер проводили проводниковый катетер Judkins или Amplatz размерами 6F – 7F. Монорельсовый баллонный катетер доставляли в место стеноза коронарной артерии по предварительно проведенному коронарному проводнику. Размеры баллона подбирались в соответствии с протяженностью стеноза и средним диаметром непораженного сегмента коронарной артерии, примыкающего к месту стенозирования. Середина баллона устанавливалась в место максимального сужения, дилатация проводилась давлением от 6 до 18 атмосфер, продолжительность раздуваний была от 10 до 30 секунд. После преддилатации выполнялась имплантация стента. Части пациентов выполняли прямое стентирование без преддилатации.

Диаметр стента подбирался по исходной КАГ или после баллонной преддилатации в соотношении 1:1 к должному диаметру пораженного сегмента. При необходимости, для полного расправления стента с достижением максимального прилегания к сосудистой стенке, выполнялись последующие дилатации некомплаентными баллонными катетерами под давлением до 26 атмосфер. Проводилась контрольная КАГ в двух ортогональных проекциях.

Для оценки эффекта инвазивного лечения применялась шкала TIMI [286]: TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока, TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии, TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла, TIMI 3 – нормальный кровоток.

Стентирование считалось оптимальным, если после него восстанавливался кровоток 3 степени по классификации TIMI с остаточным стенозом менее 30% по диаметру при отсутствии ангиографически видимых диссекций, и не требовалось проведения дополнительных процедур. Субоптимальным результатом считается остаточный стеноз от 30% до 50% по диаметру с кровотоком не менее TIMI 2. Неоптимальным результатом метода считается остаточный стеноз более 50% по диаметру и/или коронарный кровоток менее TIMI 2.

После проведения вмешательства все пациенты находились в БИН. Срок пребывания в БИН определялся тяжестью основного заболевания и наличием

осложнений. За время наблюдения пациентам проводились повторные анализы крови, в том числе с определением динамики маркеров некроза миокарда, креатинина, мочевины крови, электролитов, показателей общего анализа крови, а также ЭКГ, ЭХО-КГ и другие исследования в зависимости от конкретной клинической ситуации.

2.4 Дизайн исследования

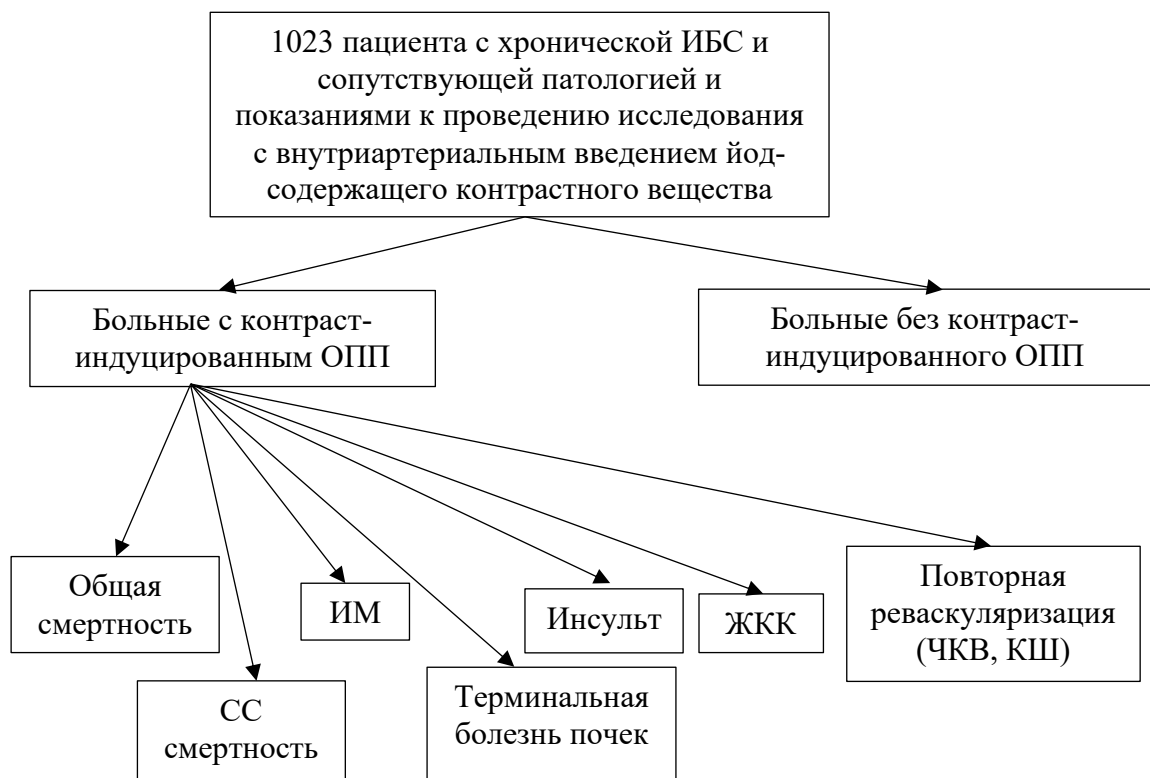


Рисунок 9. Дизайн исследования

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

2.5 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 [287].

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[288]. 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.

Глава 3. Результаты

3.1 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%) [272].

В таблице 11 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 [287] (рисунок 10). 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 11. 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

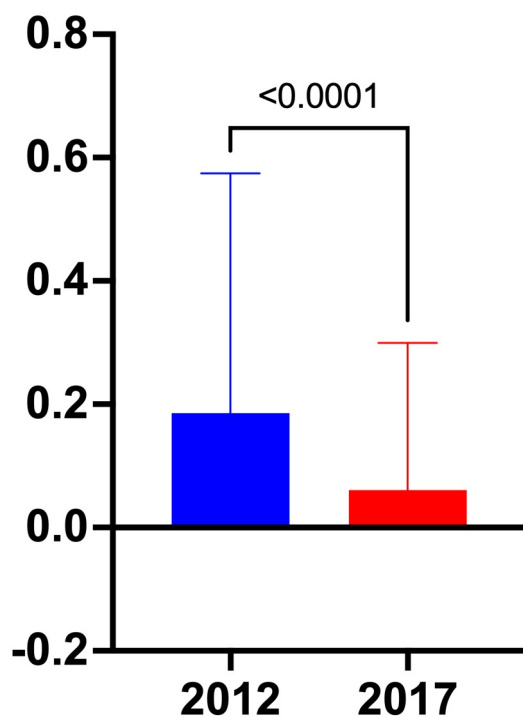


Рисунок 10. Частота КИ-ОПП в 2012 и 2017 годах (по данным t-теста)

3.2 Факторы риска КИ-ОПП

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



Рисунок 11. Факторы риска развития КИ-ОПП у пациентов, включенных в исследование

3.2.1 Пол

Среди всех включенных пациентов преобладали мужчины, что можно наглядно видеть на рисунке 12. 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 (рисунок 13) и по данным непарного t-теста в нашей выборке получено не было ($p=0,07$, 95% ДИ $-0,089-0,004$).

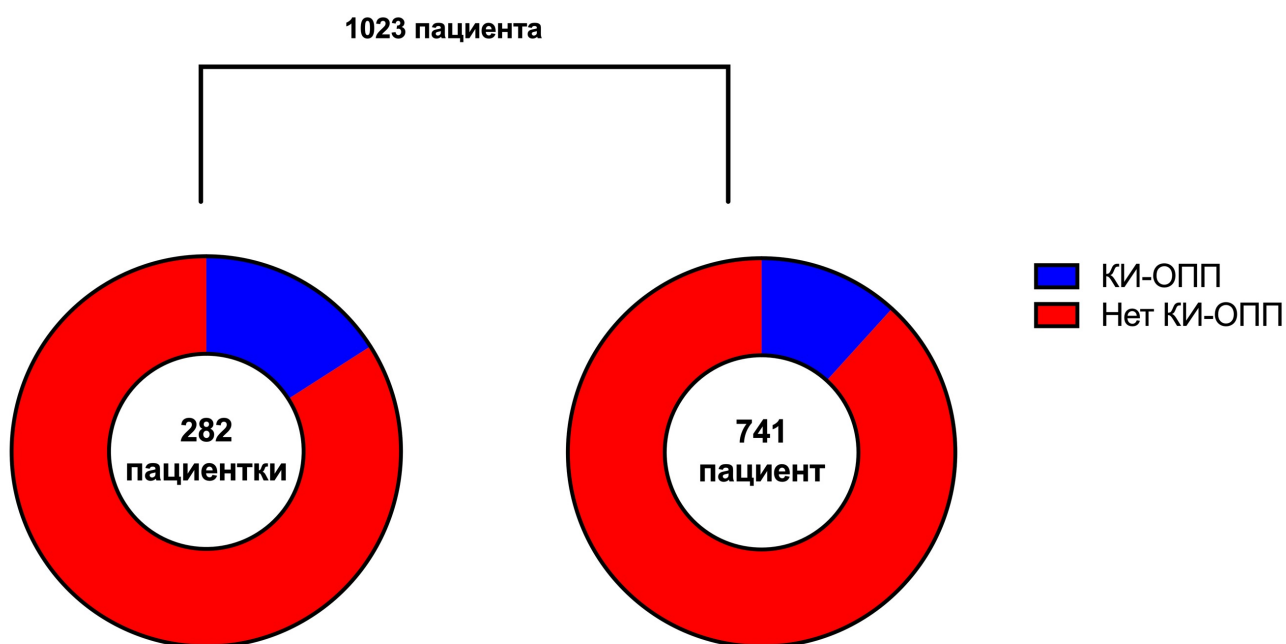


Рисунок 12. Распределение всех пациентов, включенных в исследование, по полу и наличию/отсутствию КИ-ОПП

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек

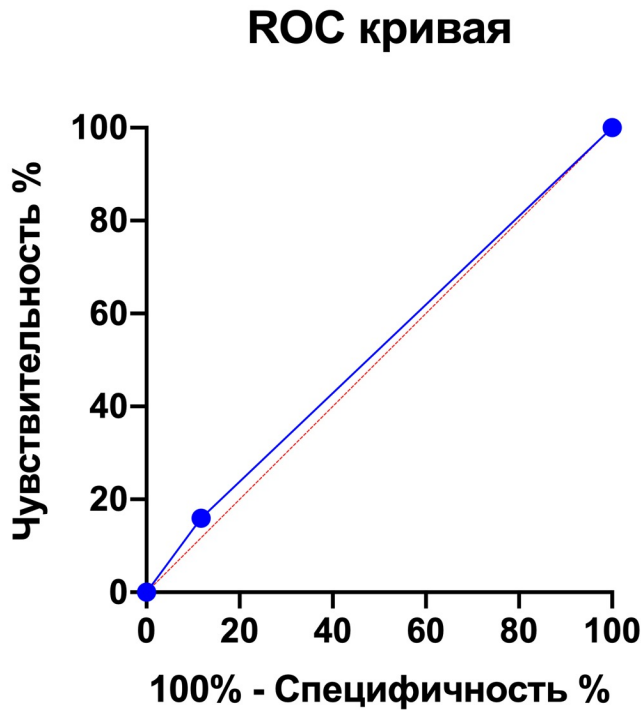


Рисунок 13. ROC-кривая сравнения пациентов мужского и женского пола с КИ-ОПП

3.2.2 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.

В таблице 12 представлено распределение пациентов по полу и возрасту с учетом развития КИ-ОПП (указано количество пациентов). Как следует из таблицы

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

Рисунок 14 позволяет наглядно оценить 95% ДИ для мужчин и женщин по данным теста множественных сравнений Шидака в рамках выполненного дисперсионного анализа. При этом для мужчин $p=0,02$, а для женщин – 0,58.

Таблица 12. Распределение пациентов по полу и возрасту с учетом развития КИ-ОПП

Пол	Возраст	КИ-ОПП (N больных)	Нет КИ-ОПП (N больных)
Мужской	20-29	0	4
	30-39	1	20
	40-49	13	74
	50-59	31	233
	60-69	26	214
	70-79	13	89
	80-89	3	20
	Старше 90	0	0
Женский	20-29	0	0
	30-39	0	0
	40-49	1	10
	50-59	12	42
	60-69	15	78
	70-79	13	86
	80-89	4	19
	Старше 90	0	2

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек

Таблица 13. Данные дисперсионного анализа двунаправленным методом ANOVA

Источники вариации	% вариации	p
КИ-ОПП x возраст	4,4	0,09
КИ-ОПП	18	0,04
Возраст	6,6	0,05
Пол	51,9	0,04

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек

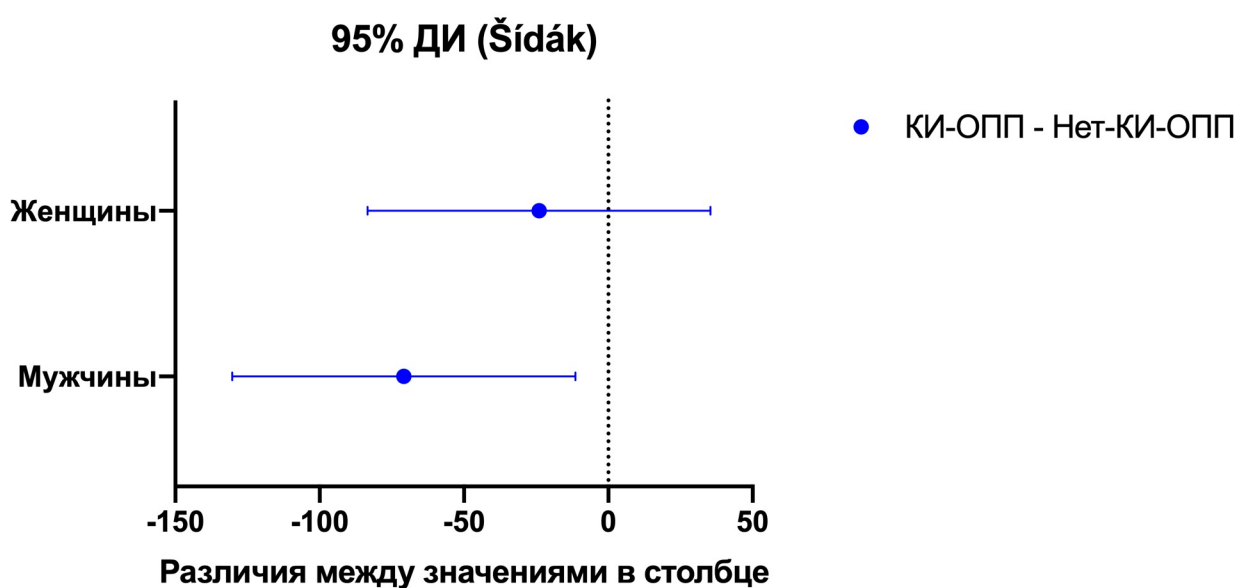


Рисунок 14. 95% доверительные интервалы для мужчин и женщин (по тесту множественных сравнений Шидака) при проведении двунаправленного дисперсионного анализа ANOVA

Проведение ROC-анализа также позволило доказать значимость возраста как фактора риск развития КИ-ОПП (рисунок 15). При этом площадь под кривой (AUC) составила 0,766, $p=0,074$, 95% ДИ 0,53-1,0.

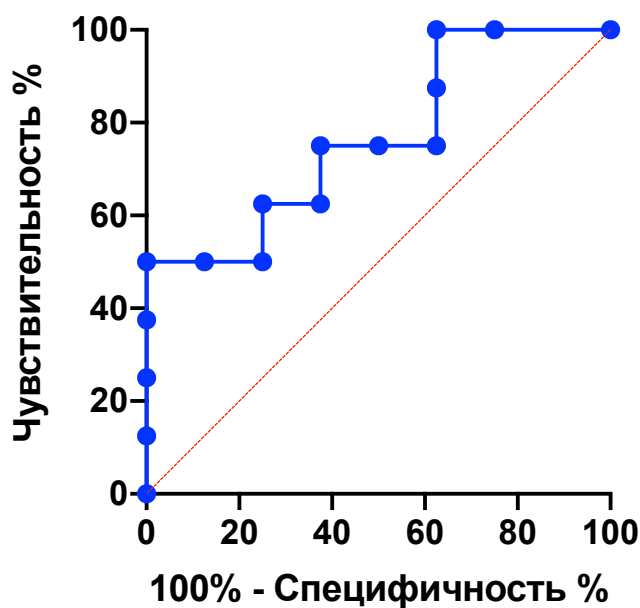


Рисунок 15. ROC-кривая для показателей «возраст» и «КИ-ОПП».

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.

3.2.3 Объем контрастного вещества

В среднем всем больным вводили $209,2 \pm 98,27$ мл КВ (95% ДИ 203,1-215,2). 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 ($p=0,0002$, 95% ДИ -52,5- -16,75).

При проведении ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,588, 95% ДИ 0,536-0,639, $p=0,0012$ (рисунок 16).

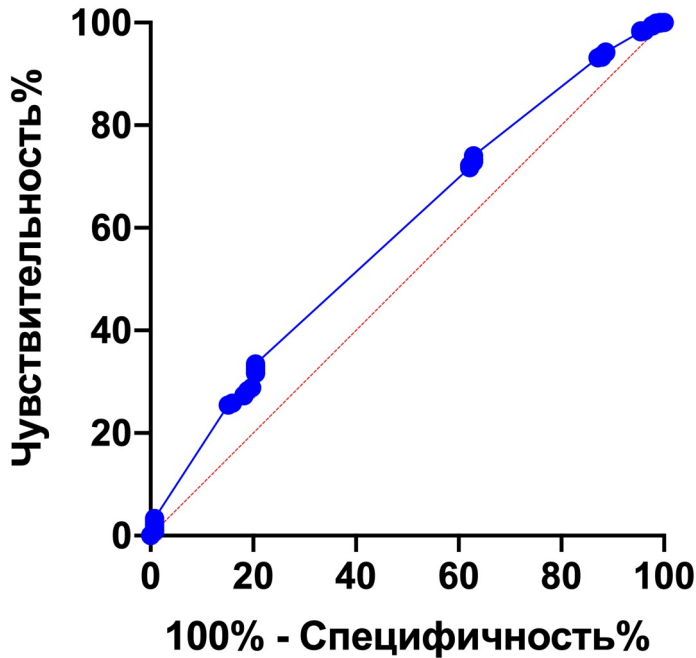


Рисунок 16. ROC-кривая для показателей «объем контрастного вещества» и «КИ-ОПП»

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[217]. 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[289]. Однако, новых исследований, на которые могли бы ссылаться эксперты не появилось с тех пор. Указанные в рекомендациях работы Marenzi[192] и Laskey[214] 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.

3.2.4 Колебания уровня сывороточного креатинина

Закономерно у пациентов с КИ-ОПП среднее значение разницы между уровнем СК после введения КВ и исходным составило $31,6 \pm 21,2$ мкмоль/л. У пациентов без КИ-ОПП уровень СК после вмешательства даже несколько снижался, а среднее значение составило $-2,6 \pm 12,9$ мкмоль/л. При этом разница между группами оказалась статистически достоверной с $p < 0,0001$ [290].

Данные средних значений \pm стандартное отклонение представлены графически на рисунке 17.

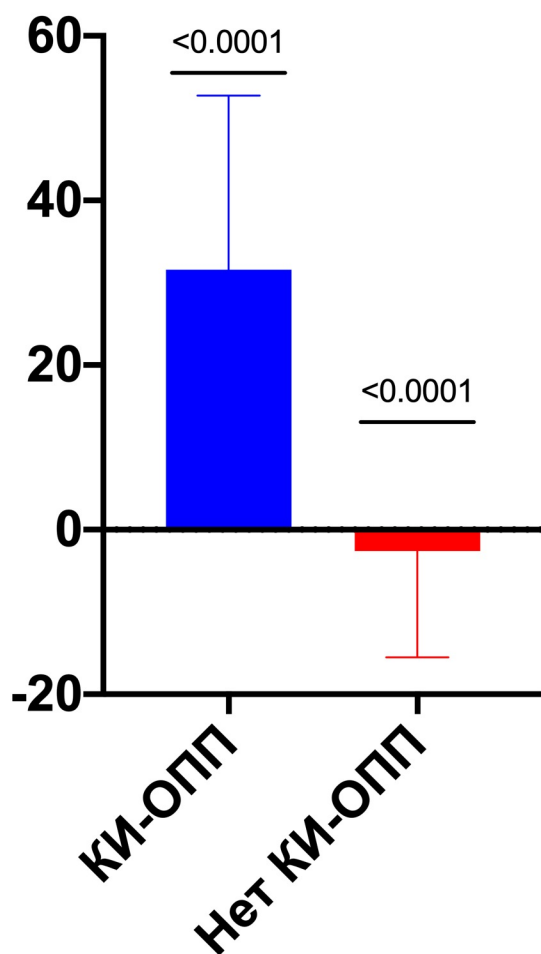


Рисунок 17. Данные средних значений \pm стандартное отклонение для колебаний уровня сывороточного креатинина у пациентов с КИ-ОПП и без него

Эти результаты подтверждаются и данными ROC-анализа с AUC 0,973, 95% ДИ 0,9556-0,9897, $p < 0,0001$ (рисунок 18).

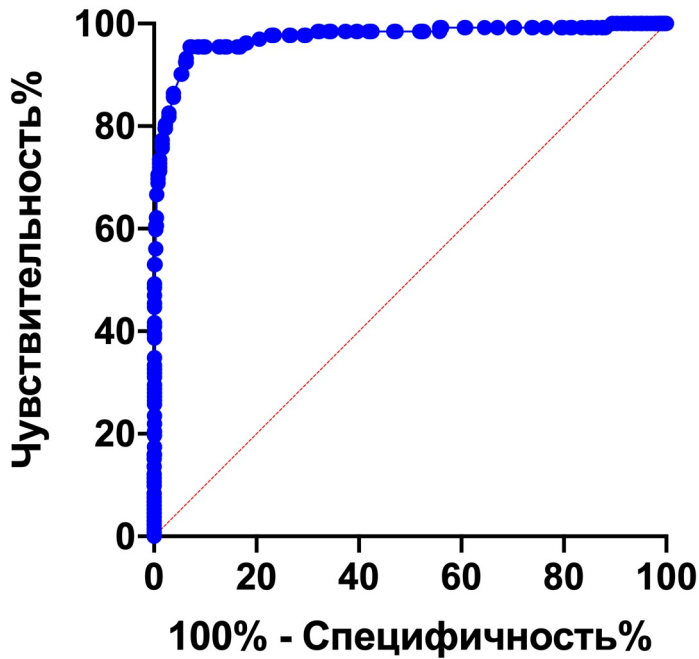


Рисунок 18. ROC-кривая для показателей «колебания уровня сывороточного креатинина» и «КИ-ОПП»

Таким образом, можно утверждать, что колебания уровня СК можно считать важным фактором риска развития КИ-ОПП.

3.2.5. Аллергические реакции в анамнезе

97 (9,5%) пациентов имели аллергический анамнез. Воспалительные изменения у пациентов, склонных к атопии, могли приводить в ряде случаев к развитию КИ-ОПП. Однако, по нашим данным, статистически значимых различий между группами пациентов не наблюдалось.

Так, по данным теста Колмогорова-Смирнова, $p > 0,9999$ (рисунок 19). Эти выводы были подтверждены данными ROC-анализа. AUC оказалась равной 0,503 (95% ДИ 0,442-0,563, $p = 0,929$) (рисунок 20).

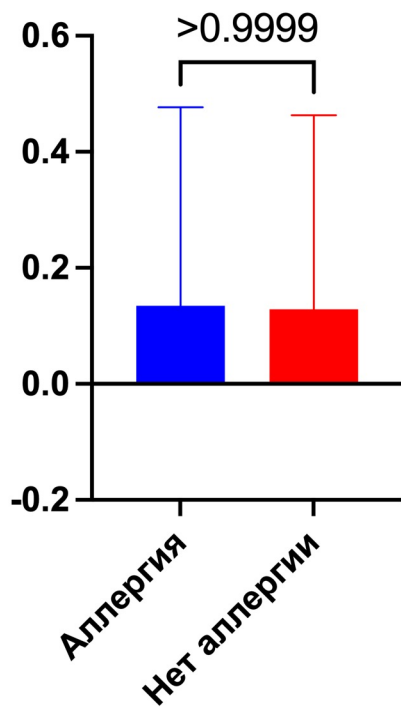


Рисунок 19. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов с протеинурией и без нее

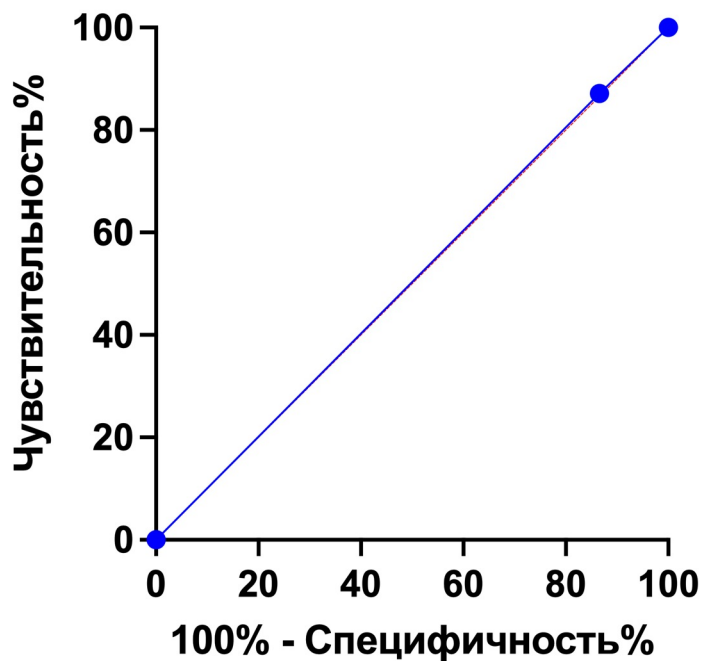


Рисунок 20. ROC-кривая для показателей «АГ» и «КИ-ОПП»

3.3 Сопутствующие заболевания и риск развития КИ-ОПП

3.3.1 Артериальная гипертензия

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

863 пациента со стабильной ИБС страдали АГ.

Клиническая характеристика всех пациентов с АГ представлена в таблице 14. Большую часть больных составляли мужчины (70%) $62,44 \pm 10,5$ лет с избыточной массой тела (ИМТ $29,5 \pm 5,7$ кг/м²) [291].

Таблица 14. Клиническая характеристика всех больных с АГ, включенных в исследование

Характеристика	Количество больных	Количество больных (%)
Возраст, лет	62,44±10,5	
Мужской пол	604	70
Вес, кг	85,9±16,4	
ИМТ, кг/м ²	29,5±5,7	
Реакция на йод в анамнезе	7	0,1
Аллергия в анамнезе	91	10,5
Бронхиальная астма	22	2,5
Заболевания почек	132	15,3
Операции на почках	14	1,6
Анемия	74	8,6
Сердечная недостаточность	64	7,4
Сахарный диабет	201	23,3
Гиперурикемия	31	3,6
Объем контраста, мл	208,1±96,2	
Всего больных	863	100

АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для веса, ИМТ данные представлены в формате среднее±стандартное отклонение

В таблице 15 представлена характеристика потенциально нефротоксичных препаратов, принимаемых пациентами и, по данным литературы, способными увеличить риск развития КИ-ОПП. Обращает на себя широкое применение бета-

блокаторов (у 92,4% пациентов), что может быть обусловлено сочетанием ИБС и АГ и наличием соответствующих показаний к применению этих препаратов.

Таблица 15. Характеристика нефротоксичных лекарственных средств, получаемых пациентами с АГ

Препарат	Количество больных	Количество больных (%)
Метформин	105	12,2
Бета-блокаторы	797	92,4
НПВС	30	3,5
Циклоспорин	1	0,1

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

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 $p=0,55$ (рисунок 21). При проведении ROC-анализа AUC оказалась равной 0,509 (95% ДИ 0,46-0,56, $p=0,7257$) (рисунок 22). 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.

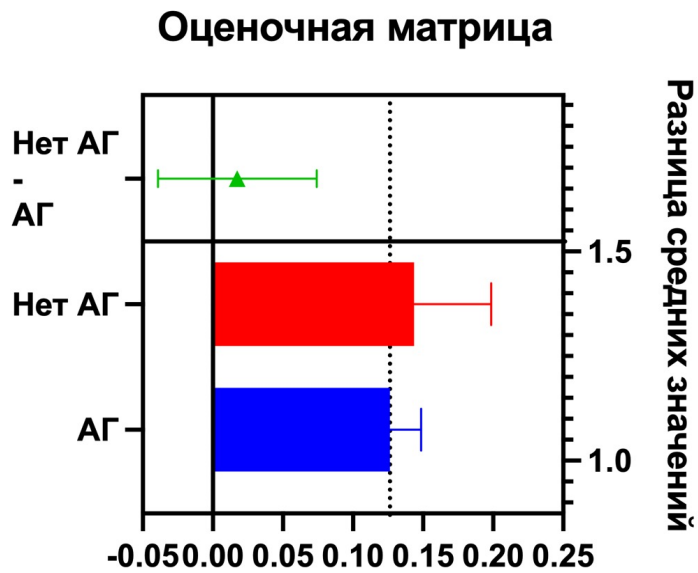


Рисунок 21. Оценочная матрица для показателя «АГ» (средние значения и 95% ДИ)

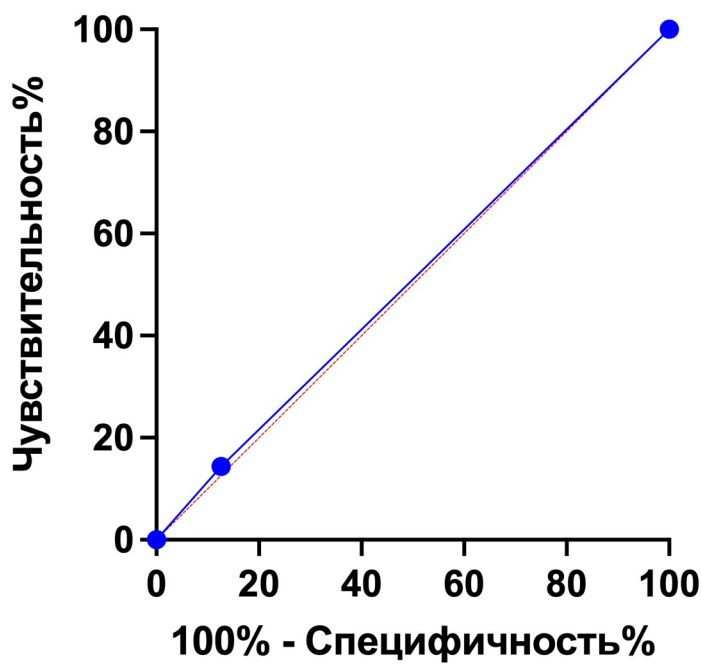


Рисунок 22. ROC-кривая для показателей «АГ» и «КИ-ОПП»

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

3.3.2 Сахарный диабет

На рисунке 23 показано соотношение пациентов с СД и без него, у которых развивалось КИ-ОПП. Данные о точной частоте случаев представлены в таблице 16. 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.

Таблица 16. КИ-ОПП у пациентов с СД и без него.

Характеристика	КИ-ОПП	Без КИ-ОПП
СД	33 (15,2%)	184 (84,8%)
Без СД	99 (12,3%)	707 (87,7%)

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

КИ-ОПП у пациентов с СД и без него

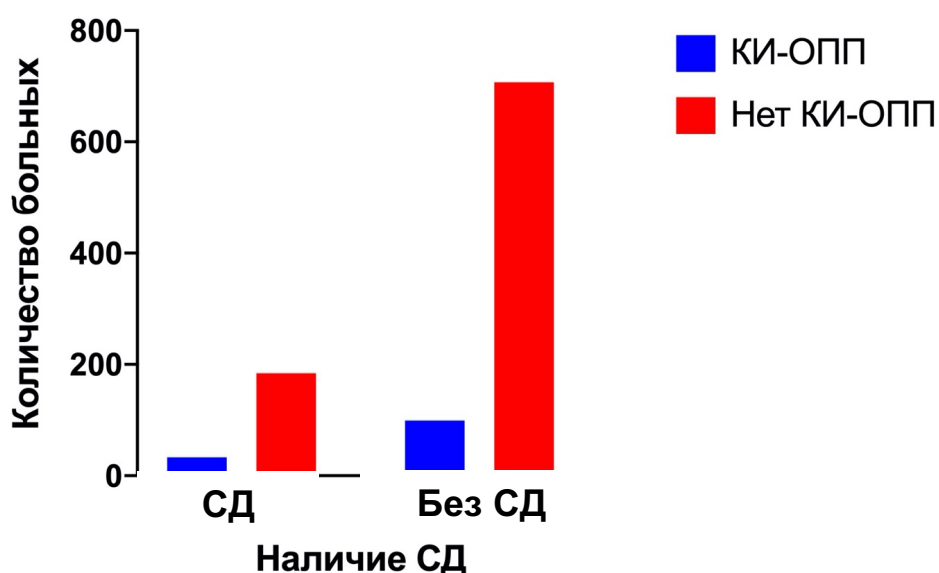


Рисунок 23. КИ-ОПП у пациентов с сахарным диабетом и без него.

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 24) и проведенным ROC-анализом (рисунок 25). По данным последнего, AUC составила 0,5146, 95% ДИ 0,47-0,56 при значении $p=0,5$.

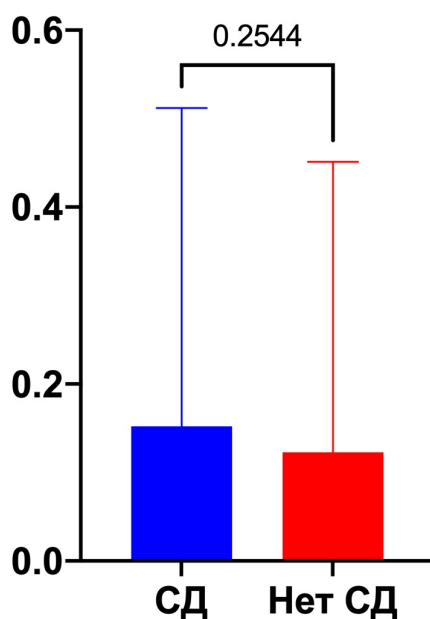


Рисунок 24. Данные средних значений \pm стандартное отклонение для сахарного диабета у пациентов с КИ-ОПП и без него

ROC - кривая

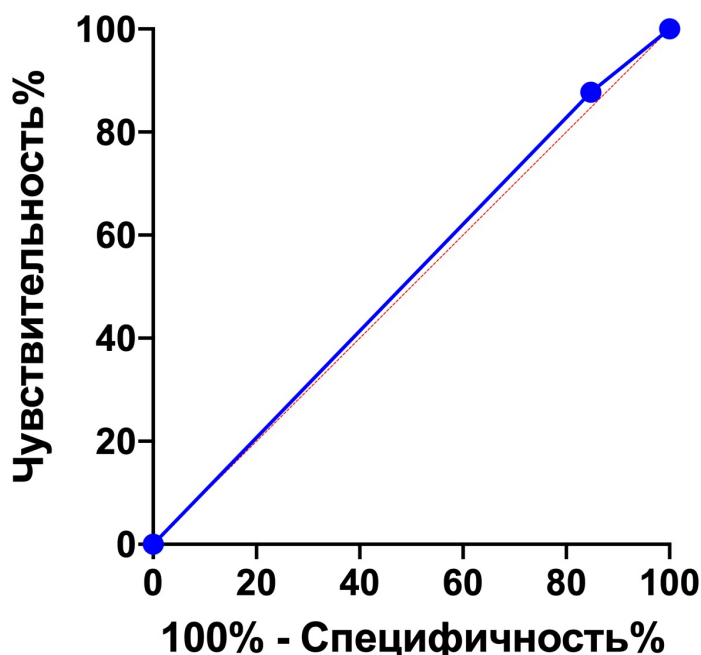


Рисунок 25. ROC-кривая для показателей «СД» и «КИ-ОПП»

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

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[292].

Клинический пример №1

Пациентка П., 79 лет, была госпитализирована с жалобами на боли за грудиной сжимающего характера, возникающие без четкой связи с физической нагрузкой, частые перебои в работе сердца, преимущественно в ночное время, повышение АД максимально до 170/90 мм рт. ст., сопровождающееся появлением шума в ушах и головными болями, сильные болевые ощущения в области правого бедра, головокружения и общую слабость.

До возраста 70 лет чувствовала себя удовлетворительно, к врачам не обращалась. Однако, с указанного возраста впервые стала отмечать эпизоды

повышения АД максимально до 170/90 мм рт. ст., появление болей за грудиной, без четкой связи с физической нагрузкой, купирующихся в покое. Тогда же впервые был выявлен сахарный диабет 2 типа. Пациентка была госпитализирована в ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, где по поводу болей в правом бедре была выполнена ангиография, проведено рентгенэндоваскулярное вмешательство на правой бедренной артерии (медицинской документации предоставлено не было). Рекомендованную при выписке терапию пациентка не помнила. В дальнейшем боли в правом бедре не рецидивировали, состояние оставалось стабильным, удовлетворительным, продолжали беспокоить боли за грудиной без четкой связи с физической нагрузкой, что, по словам, пациентки, значимо не снижало ее качество жизни.

В возрасте 77 лет (спустя 6 лет) отметила ухудшение состояния в виде появления и постепенного усиления болей в правом бедре, учащения эпизодов болей за грудиной длительностью до нескольких минут, появление ощущений перебоев в работе сердца, преимущественно ночью. Обследовалась амбулаторно. При проведении УЗДГ экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выявлен стеноз в области устья правой внутренней сонной артерии до 60%. Рекомендованную терапию пациентка так же не помнит, медицинской документации на руках нет. Ангиография, рентгенэндоваскулярное лечение не проводились. Состояние оставалось прежним. Жалобы сохранялись.

В возрасте 79 лет, в феврале 2017 года, находилась на стационарном лечении в ФГБУ «3 Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневского» МО РФ в связи с жалобами на постоянную зябкость стоп, боли в правой конечности, эпизоды повышения АД максимально до 190/90 мм рт. ст., сопровождающиеся головной болью. Была выполнена КАГ, выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, включая стеноз до 70% проксимального сегмента ПНА, стеноз до 90% среднего сегмента ПНА, 90% в среднем сегменте ОА, 90% дистального сегмента ПКА. При проведении ангиографии нижних конечностей – нефункционирующий стент в правой бедренной артерии, рестеноз в стенке левой поверхностной бедренной артерии.

Пациентке было рекомендовано проведение терапии клопидогрелем 75 мг/сут, ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, бисопрололом 5 мг/сут, периндоприлом 5 мг/сут, гликлазидом в дозе 30 мг/сут. Однако, на фоне проводимой медикаментозной терапии вышеуказанные жалобы сохранялись, что и явилось причиной госпитализации.

При осмотре на момент поступления рост 153 см, вес 52 кг, ИМТ 22,2 кг/м², состояние средней тяжести. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18/мин. При проведении аускультации сердца тоны ясные, шумы не выявляются. ЧСС 64/мин. АД 160/80 мм рт. ст. Пульсация периферических артерий ослаблена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Отеков нет. Шейные вены не набухшие.

В биохимическом анализе крови при поступлении обращали на себя внимание повышение гликемии до 8,7 ммоль/л, общего холестерина до 8,49 ммоль/л, ЛПНП – 6,26 ммоль/л. При этом ЛПВП 1,58 ммоль/л, ТГ 1,42 ммоль/л. При этом креатинин при поступлении составлял 73 мкмоль/л, а СКФ (СКД-ЕРІ) 68 мл/мин/1,73м². В общем анализе крови все показатели были в пределах нормальных значений. Общий анализ мочи – без патологии.

Пациентке выполнено бифункциональное АД+ЭКГ суточное мониторирование по поводу жалоб на перебои в работе сердца. По данным СМАД – картина систолической гипертензии с эпизодами диастолической гипотензии, с нарушением суточного ритма по типу недостаточной степени ночного снижения для САД и ДАД. По данным холтеровского мониторирования основной ритм синусовый с ЧСС от 48 до 90 уд/мин (средняя 60 уд/мин), транзиторная АВ-блокада 1 степени, одиночная желудочковая экстрасистолия, наджелудочковые экстрасистолы одиночные 523, парные – 7, групповые – 4, эпизодов ускоренного наджелудочкового ритма – 2.

Учитывая жалобы пациентки, наличие большого количества факторов риска, опасность развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, пациентке была выполнена КАГ, где подтверждено наличие многососудистого поражения коронарного русла. Выявлен правый тип кровоснабжения. ПНА в проксимальном

и среднем сегментах протяженно стенозирована до 90%, функциональная окклюзия в среднем сегменте ОА, дистальный сегмент ОА заполняется антеградно по внутри- и межсистемным коллатералям. ПКА в проксимальном сегменте стенозирована на 70%, в среднем сегменте – субтотальный стеноз, в дистальном сегменте – стеноз 50%.

При проведении УЗДГ брахиоцефальных артерий выявлены гемодинамически незначимые стенозы, максимум до 40-45% в устье правой позвоночной артерии.

Было принято решение провести стентирование коронарных артерий, начав с ПКА, учитывая правый тип коронарного кровоснабжения и имеющийся субтотальный стеноз в среднем сегменте указанной артерии. В проксимальный сегмент ПКА установлен стент Promus Premier 3,0x20 мм, в средний и дистальный сегменты ПКА – стенты Synergy 2,75x38 мм и Promus Element 2,5x12 мм. Вторым этапом была проведена ТБКА ОА с переходом на первую АТК с установкой стентов Promus Element 2,5x32 мм и Promus Element 2,25x16 мм.

После проведения ТБКА коронарных артерий пациентке выполнена ангиопластика со стентированием подвздошно-бедренного сегмента справа стентом Innova 6,0x40 мм. Суммарно введено 400 мл КВ.

Проведение второго этапа ангиопластики коронарных артерий осложнилось развитием транзиторной ишемической атаки, нарушением речи с последующим регрессом симптоматики в течение 15 минут. Неоднократно консультирована неврологом, установлен диагноз «ТИА. Диабетическая полинейропатия сенсомоторная».

После проведения указанных вмешательств отмечалось повышение уровня креатинина до 89 мкмоль/л (СКФ (СКД-ЕП) 53 мл/мин/1,73м²). Таким образом, у пациентки отмечалось повышение уровня креатинина на 22% от исходного, что недостаточно для установления диагноза «КИ-ОПП».

Пациентка была выписана с рекомендациями по изменению образа жизни, постоянному приему ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут, биспоролола 5 мг утром и 2,5 мг вечером, периндоприла по 5 мг 2 раза в сутки, амлодипина по 2,5 мг

2 раза в сутки, клопидогреля 75 мг/сут, аторвастатина 80 мг/сут, метформина 500 мг/сут, а также даны рекомендации невролога.

Таким образом, описанный клинический случай демонстрирует, что несмотря на высокий риск развития КИ-ОПП (возраст, женский пол, наличие сахарного диабета, АГ, вводимое количество контраста, многоэтапные рентгенэндоваскулярные вмешательства, терапия бета-блокаторами) и высокий сердечно-сосудистый риск, у пациентки не развилось этого осложнения ТБКА. Однако, высокий сердечно-сосудистый риск стал одной из причин развития другого осложнения ЧКВ, ТИА. Коморбидные пациенты старшего возраста требуют особенно тщательного обследования и внимания лечащих врачей и оперирующей бригады рентгенэндоваскулярных хирургов. Крайне важно убедиться, что корректно проводится измерение АД и регистрация ЭКГ во время вмешательства.

3.3.3 Ожирение

В нашей выборке 440 пациентов (43%) страдали ожирением, а, соответственно 583 (57%) – имели ИМТ ниже 30 кг/м². Учитывая данные проведенного нами многофакторного анализа (представленного ниже), мы позволили себе сгруппировать пациентов с избыточной массой тела и с нормальной массой тела.

В таблицах 17 и 18 представлены данные о больных с ожирением, а также о пациентах, страдавших и СД, и ожирением. 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 (рисунок 26, таблица 19) [293].

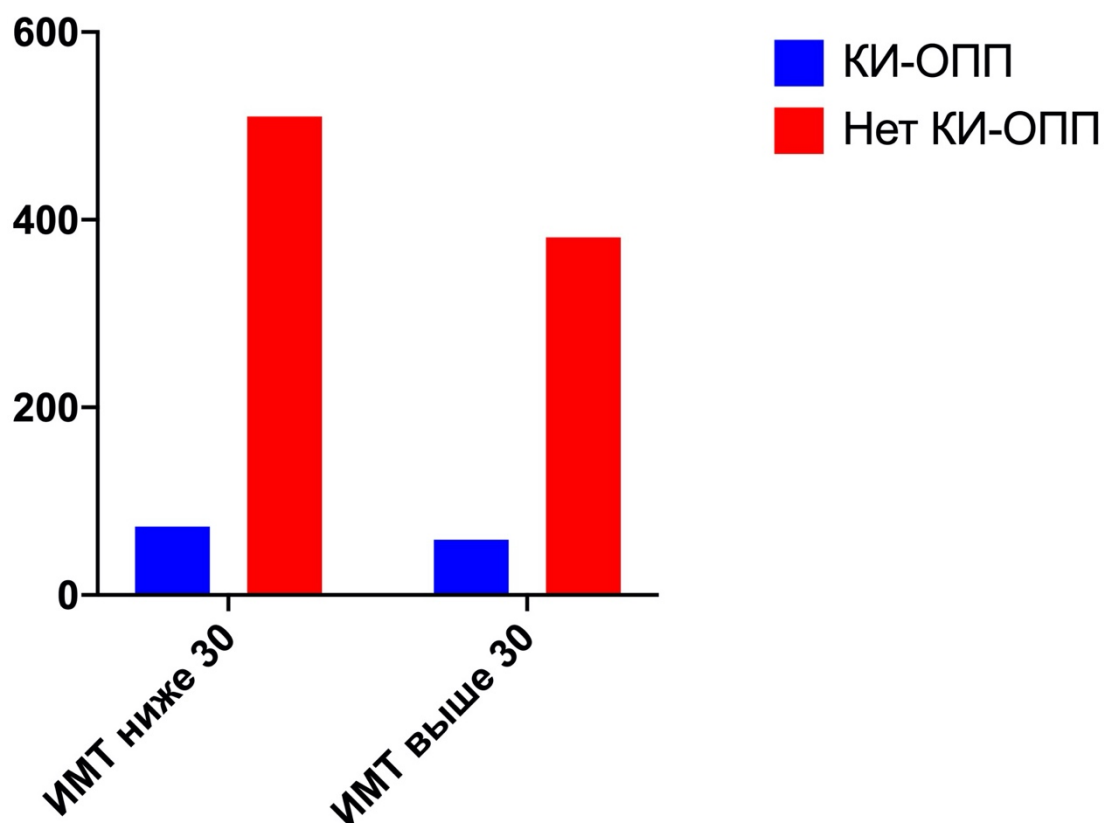


Рисунок 26. КИ-ОПП у пациентов с ожирением и с ИМТ ниже 30 кг/м²
ИМТ – индекс массы тела

При проведении непарного t-теста значение двустороннего p составило 0,675, что также косвенно доказывает отсутствие статистической значимости между группами (рисунок 27), 95% ДИ составил -0,03-0,05.

Как наглядно демонстрирует рисунок 28, среди пациентов с КИ-ОПП наибольшее количество имели ИМТ в диапазоне 25-29 кг/м², однако, при сравнении с группой без КИ-ОПП – очевидно, что относительная частота пациентов с ожирением была заметно выше. Интересно отметить, что больные с III классом ожирения встречались в обеих группах (у одного мужчины и одной женщины развилось КИ-ОПП).

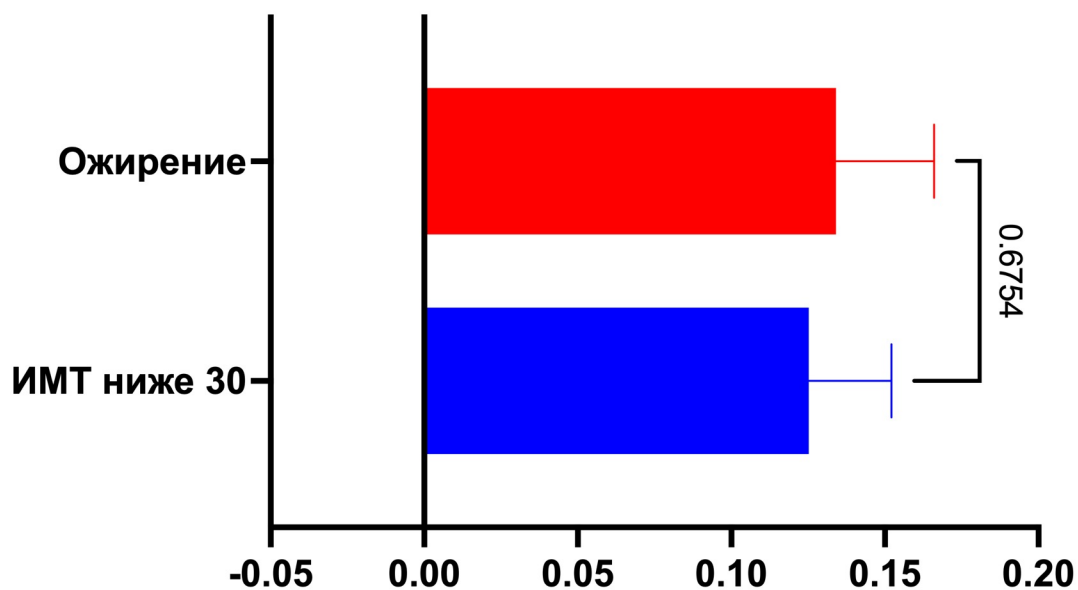


Рисунок 27. Непарный t-тест для пациентов с ожирением и без него

Таблица 17. КИ-ОПП у пациентов с ожирением и с нормальным ИМТ.

Характеристика	КИ-ОПП	Без КИ-ОПП
Нормальный ИМТ	25 (14,3%)	150 (85,7%)
Ожирение	59 (13,4%)	381 (86,6%)

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, ИМТ – индекс массы тела, ожирение – ИМТ составлял ≥ 30 кг/м²

Таблица 18. КИ-ОПП у пациентов с СД и ожирением.

Характеристика	КИ-ОПП	Без КИ-ОПП
СД+ожирение	20 (15,1%)	112 (84,9%)
Без СД и с нормальным ИМТ	21 (13,8%)	131 (86,2%)

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, нормальный ИМТ составлял < 25 кг/м²

Таблица 19. КИ-ОПП у пациентов с ожирением и без него.

Характеристика	КИ-ОПП	Без КИ-ОПП
ИМТ ниже 30 кг/м ²	73 (12,5%)	510 (87,5%)
Ожирение	59 (13,4%)	381 (86,6%)

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, ИМТ – индекс массы тела, ожирение – ИМТ составлял ≥ 30 кг/м²

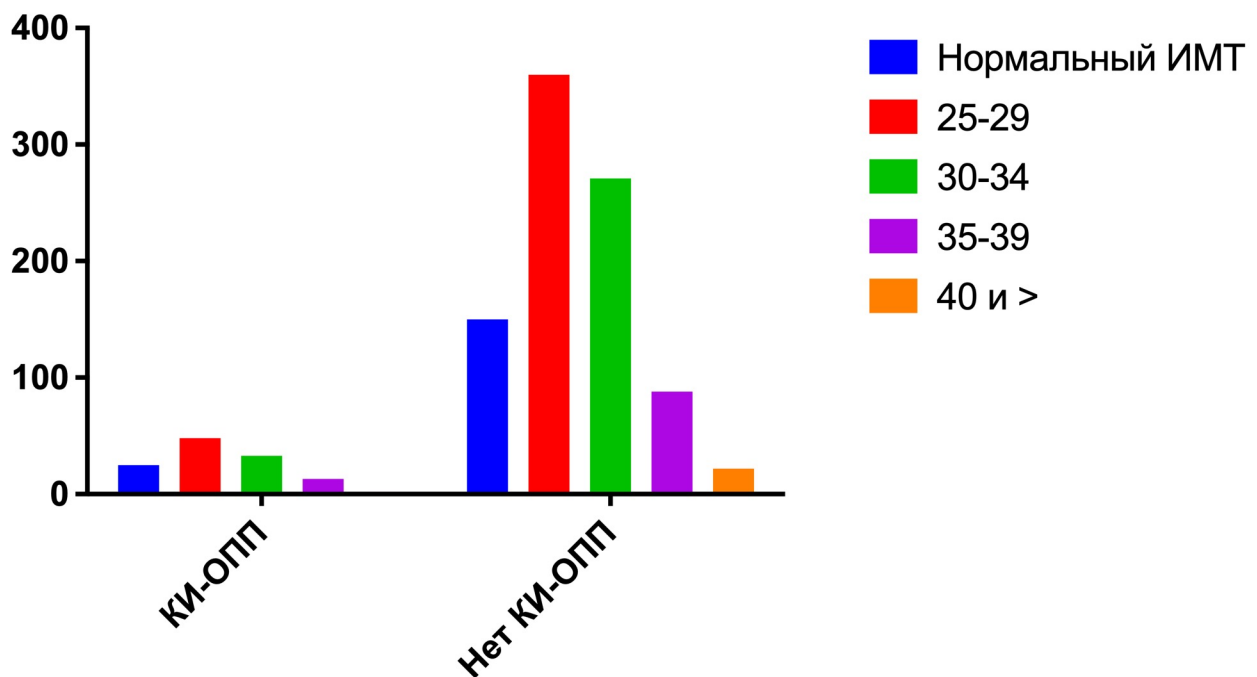


Рисунок 28. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ и наличия КИ-ОПП

Нами был проведен субанализ группы пациентов, страдающих АГ и ожирением, поскольку давно известно как пагубно сочетание этих заболеваний влияет на прогноз пациентов, приводя к метаболическим нарушениям.

Как было указано ранее, в нашей выборке 863 пациента страдали АГ. Среди них у 398 было ожирение, а у 465 – нет.

В таблице 20 представлена клиническая характеристика пациентов, страдающих ИБС и АГ, с ожирением и без.

Таблица 20. Клиническая характеристика пациентов с АГ и ожирением или без него

Характеристика	Количество больных N (%) с ожирением (M±SD для возраста)	Количество больных N (%) без ожирения (M±SD для возраста)	95% ДИ	p
Возраст	60,8±9,8	63,8±10,9	-4,37-- 1,59	<0,0001
Женский пол	134 (33,7%)	125 (26,9%)	0,007- 0,129	0,03
Сердечная недостаточность	32 (8%)	32 (6,9%)	-0,024- 0,05	0,518
Протеинурия	12 (3%)	18 (3,9%)	-0,03- 0,016	0,494
Сахарный диабет	124 (31,2%)	77 (16,6%)	0,09-0,202	<0,0001
Заболевания почек	22 (26,5%)	122 (13%)	0,06-0,21	0,0002
Операции на почках	5 (6%)	11 (1,2%)	0,02-0,08	0,0006
Гиперурикемия	4 (4,8%)	28 (3%)	-0,02-0,06	0,356
Всего больных	398 (100%)	465 (100%)		

Протеинурия – выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста данные представлены в формате среднее±стандартное отклонение, M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Пациенты с ожирением были достоверно моложе пациентов с ИБС и АГ без ожирения ($p<0,0001$). Важной особенностью этой группы стало и то, что

количество женщин было выше в группе пациентов с ожирением и составляло почти треть. При этом, у женщин с ожирением КИ-ОПП развивалась заметно реже, чем у мужчин (рисунок 29). Количество пациентов с сахарным диабетом было достоверно выше в группе пациентов с ожирением, что может быть связано с частым развитием метаболического синдрома у пациентов с АГ и ожирением. Различия в частоте сердечной недостаточности, протеинурии и гиперурикемии статистически были недостоверны, можно говорить лишь о тенденции. Однако, в отношении имеющихся хронических заболеваний почек и перенесенных операций на почках можно уверенно говорить, что анамнез по этим событиям был отягощен у пациентов с ожирением ($p=0,0002$, 95% ДИ 0,06-0,21 и $0,0006$, 95% ДИ 0,02-0,08 соответственно) [293].

При этом разница в частоте КИ-ОПП между группами пациентов с ИБС и АГ с ожирением и без не достигли статистической значимости при использовании определения КИ-ОПП с учетом относительного прироста уровня сывороточного креатинина (50 случаев (12,6%) и 59 (12,7%) соответственно, $p=0,935$, 95% ДИ - 0,043-0,046) [293].

398 пациентов

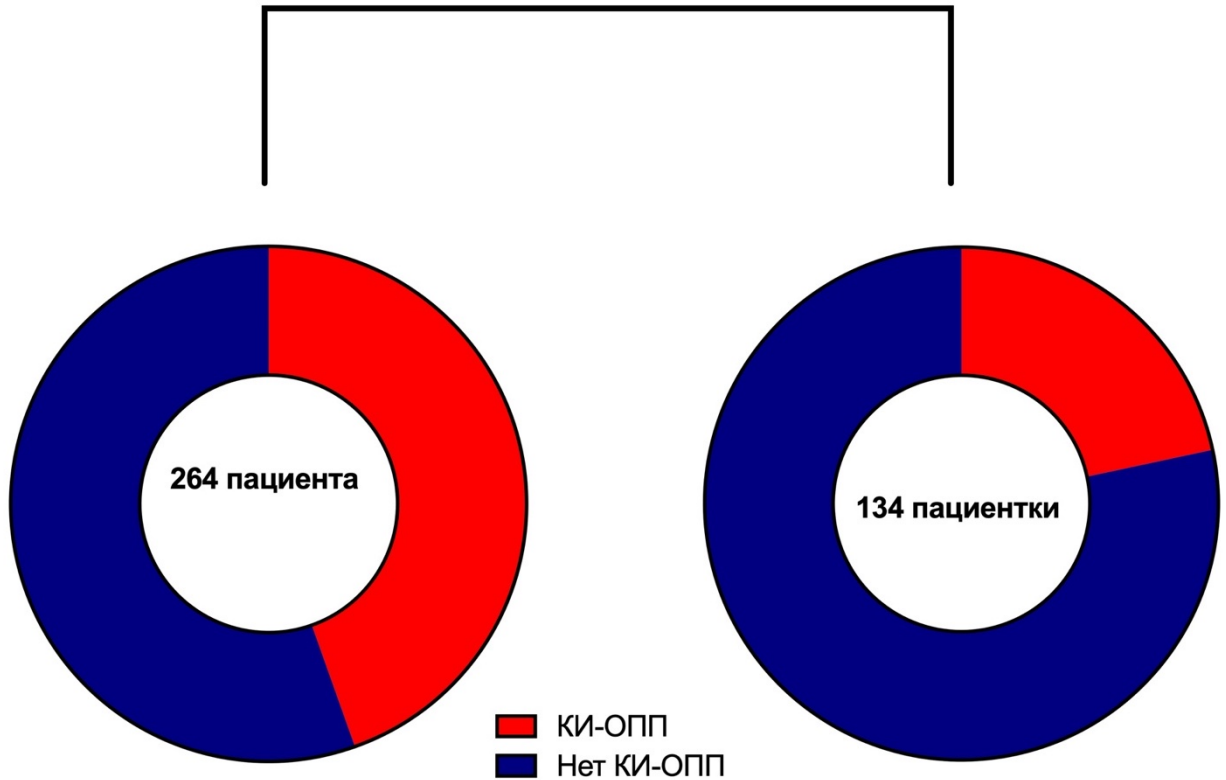


Рисунок 29. Количество мужчин и женщин с ожирением с контраст-индуцированным острым повреждением почек и без него.

3.3.4 Протеинурия

Из 1023 пациентов лишь у 38 (3,7%) определялась протеинурия в анализе мочи до введения КВ. Очевидно, что группы в силу различия в численности статистически сравнивать затруднительно. Однако, проспективный и поисковый характер выполняемой работы всегда сопряжен с подобным риском.

Из 38 пациентов КИ-ОПП развилось у 10 (26,3%) в отличие от группы без КИ-ОПП, где частота была почти в два раза меньше (12,4%, 122 пациента из 985). На

рисунке 30 представлены результаты теста Колмогорова-Смирнова для указанных групп в зависимости от наличия протеинурии. Различия оказались статистически недостоверными ($p=0,4766$).

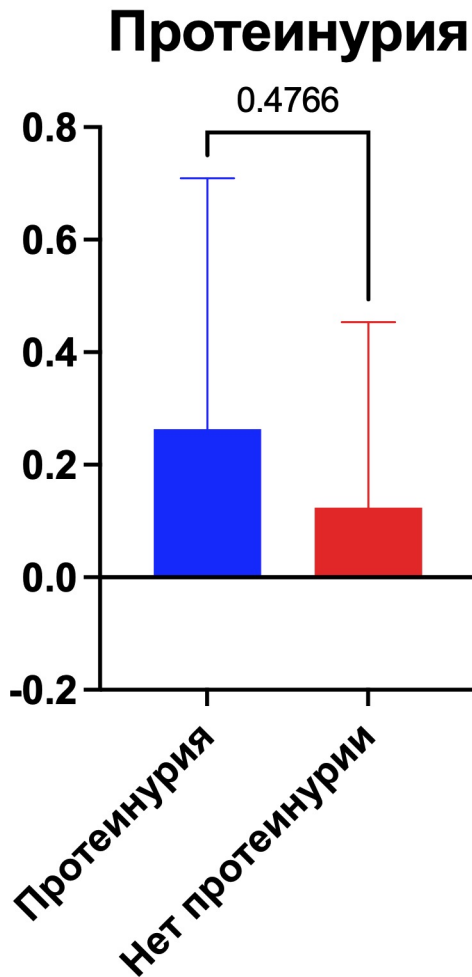


Рисунок 30. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов с протеинурией и без нее

Как можно видеть на рисунке 31, четкой статистической связи между протеинурией и риском развития КИ-ОПП не прослеживается, по нашим данным. AUC, по данным ROC-анализа, составила 0,5697, $p=0,1446$, 95% ДИ 0,47-0,67. Однако, высокая частота КИ-ОПП в группе пациентов с очевидным поражением почек в виде протеинурии говорит о том, что необходимо дальнейшее исследование этой группы пациентов с потенциально возможной их стратификацией в зависимости от степени протеинурии.

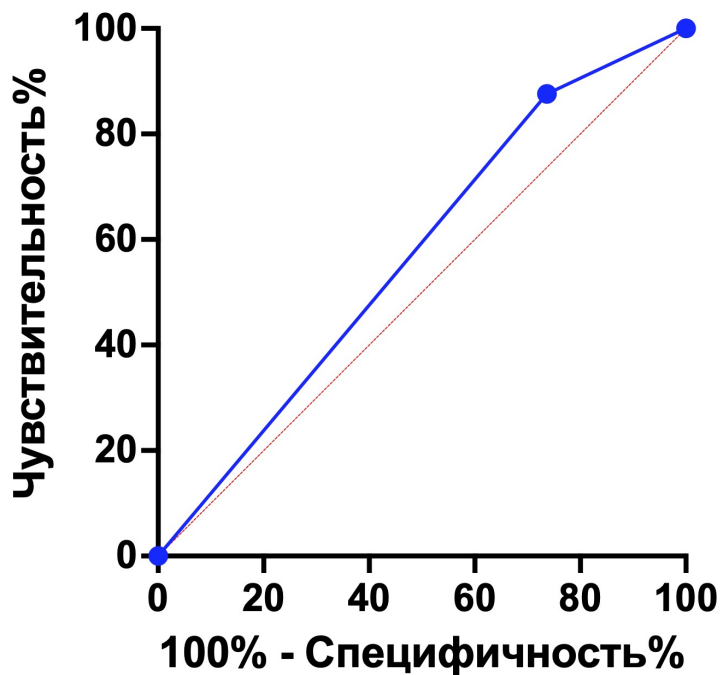


Рисунок 31. ROC-кривая для показателей «протеинурия» и «КИ-ОПП»

3.3.5 Гиперурикемия

Учитывая небольшое количество пациентов с гиперурикемией в проведенном нами субанализе, было принято решение использовать лишь определение «КИ-ОПП», учитывающее относительный прирост уровня сывороточного креатинина (на 25% от исходного).

КИ-ОПП развилось у 2 больных (6,25%), что ниже частоты развития этого осложнения в среднем у больных стабильной ИБС в общей выборке (132 пациента, 12,9%). При этом, важно отметить, что пациенты мужского пола в большей степени склонны к развитию гиперурикемии. А признанным фактором риска развития КИ-ОПП является именно женский пол [10]. В нашей выборке пациентов с гиперурикемией подавляющее большинство (84,4%) были мужчины, что, вероятно, могло повлиять на полученный результат.

В таблице 21 приведена сравнительная характеристика пациентов с гиперурикемией и без нее. Как можно видеть, статистической значимости ни по одной переменной выявлено не было. При этом, у пациентов с гиперурикемией в 3 раза чаще отмечалась протеинурия, на 7% чаще – сахарный диабет и на 4,5% - анемия [294]. Указанные факторы риска свидетельствуют о более высокой вероятности развития и прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с гиперурикемией, что было продемонстрировано во многочисленных исследованиях [295].

Таблица 21. Сравнительная характеристика пациентов с гиперурикемией и без нее

Характеристика	Количество больных с гиперурикемией N (%)	Количество больных без гиперурикемии N (%)	95% ДИ	p
Возраст	63,6±10,3	61,6±10,9	-5,85-1,8	0,3
Женский пол	5 (15,6%)	277 (28%)	-0,034-0,28	0,125
Сердечная недостаточность	3 (9,4%)	73 (73,7%)	-0,113-0,07	0,67
Протеинурия	3 (9,4%)	35 (3,5%)	-0,125-0,008	0,086
Сахарный диабет	9 (28,1%)	208 (21%)	-0,216-0,073	0,33
Анемия	4 (12,5%)	79 (8%)	-0,14-0,05	0,356
Всего больных	32 (100%)	991 (100%)		

Протеинурия – выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце, анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин; для возраста данные представлены в формате среднее±стандартное отклонение, $M\pm SD$ – среднее значение ± стандартное отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал

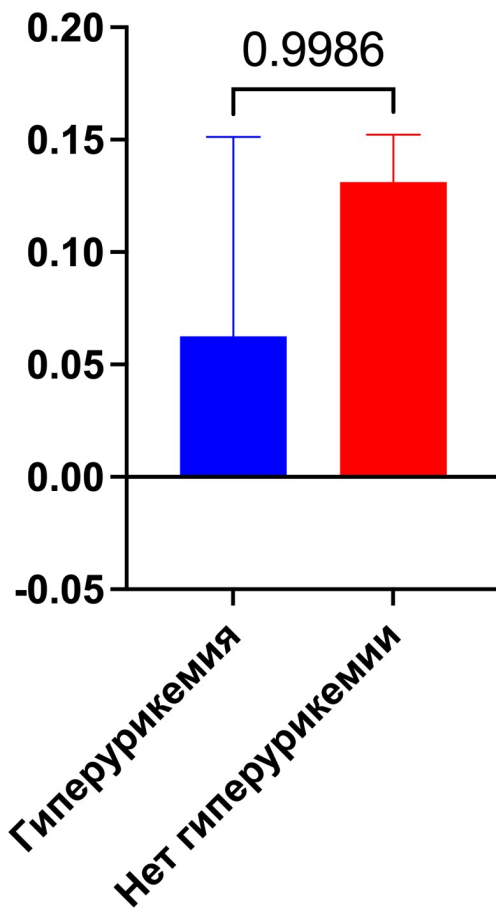


Рисунок 32. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов с протеинурией и без нее

Как показано на рисунке 32, статистических значимых различий между группой пациентов с гиперурикемией и без нее зафиксировано не было. Полученные данные подтверждаются результатами проведенного ROC-анализа для этого фактора риска (рисунок 33). AUC составила 0,5343, а 95% ДИ 0,44-0,63 и $p=0,5$.

Таким образом, можно сделать вывод, что в нашей выборке с небольшим количеством пациентов с гиперурикемией этот фактор риска не оказался значимым в плане риска развития КИ-ОПП.

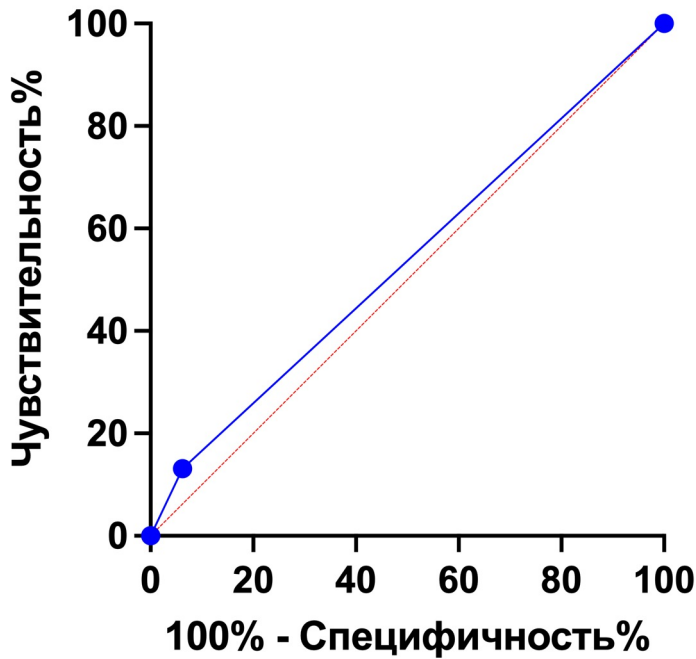


Рисунок 33. ROC-кривая для показателей «гиперурикемия» и «КИ-ОПП»

Гиперурикемия в настоящее время рассматривается рядом исследователей как один из компонентов метаболического синдрома. Именно поэтому, как и в случае с ожирением, мы решили провести дополнительный анализ группы пациентов с сочетанием ИБС, АГ и гиперурикемии.

Из 863 пациентов, страдавших АГ, у 31 был выявлен повышенный уровень мочевой кислоты. При этом, КИ-ОПП развилось у тех же 2 пациентов, что составило 6,5% в группе из 31 больного. При этом в группе пациентов со стабильной ИБС и АГ без гиперурикемии частота КИ-ОПП составила 107 пациентов (12,9%). Однако, разница была статистически недостоверна (95% ДИ - 0,056-0,183, $p=0,292$) [294].

Клинический пример №2

Пациент 3. 68 лет поступил в стационар с жалобами на одышку, боли давящего характера за грудиной при физической нагрузке при ходьбе в среднем темпе в гору на расстояние до 300 м, эпизоды повышения АД максимально до 160/90 мм рт. ст., приступы учащенного ритмичного сердцебиения.

Пациент в течение 15 лет страдал артериальной гипертензией, длительно принимал бисопролол, на фоне приема которого АД сохранялось в пределах 110-120/70-80 мм рт. ст. Спустя 5 лет стал отмечать появление болей за грудиной при физической нагрузке, которые стали учащаться и усиливаться за два месяца до госпитализации. В то же время отметил эпизоды повышения АД до 150-160/90 мм рт. ст. на фоне проводимой ранее терапии. Пациенту была выполнена КАГ, выявлено многососудистое поражение коронарного русла, включая стеноз в дистальном отделе ствола ЛКА до 30-35%, стеноз ПНА в проксимальном сегменте 35%, в средней трети – до 50-55%, стеноз ДА 40% в устье, стеноз ОА в устье 30%, на границе проксимального и среднего сегментов – 80-85%, стеноз ЗБА 80% в среднем сегменте, стеноз ПКА в средней трети до 85-90%. Результаты КАГ были консультированы амбулаторно, рекомендовано проведение эндоваскулярного вмешательства ОА первым этапом.

Из сопутствующих заболеваний пациента важно отметить подагру, которой пациент страдал в течение длительного времени, однако, терапии не получал.

При осмотре обращало на себя внимание ожирение 2 степени, ИМТ 35 кг/м². При поступлении в биохимическом анализе крови уровень СК составил 145 мкмоль/л, а СКФ (СКД-ЕП) 42 мл/мин/1,73м², после вмешательства на фоне проведения гидратации физиологическим раствором со скоростью 1 мл/кг/ч – 137 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕП) 45 мл/мин/1,73м².

Пациенту была выполнена ТБКА со стентированием ОА и АТК, установлены стенты Resolute Integrity 3,5x38 мм и 3,0x22 мм. Введено 300 мл йоверсола. Кровоток в артериях после вмешательства ТИМІ 3. Отмечалось повышение уровня высокочувствительного тропонина, однако, не достигшее критериев инфаркта миокарда 4а типа. Ангинозные боли не беспокоили, динамики ЭКГ зафиксировано не было, по данным ЭХО-КГ зон нарушения локальной сократимости не выявлено.

Описанный клинический случай демонстрирует, насколько важно проводить своевременную профилактику КИ-ОПП пациентам с несколькими факторами риска (артериальная гипертензия, возраст, ожирение, подагра, исходно сниженная

СКФ) и не откладывать проведение жизненно важного лечения коронарных артерий даже у пациентов с ХБП 3б стадии.

3.3.6 Сердечная недостаточность

Из 1023 больных, вошедших в исследование, страдали ХСН 76 человек (7%). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 22. Стоит обратить внимание на то, что большинство пациентов являлись лицами мужского пола с повышенной массой тела и страдающие АГ. Таким образом, большая часть исследуемых пациентов страдали стабильной ИБС, АГ и ХСН. У трети пациентов был выявлен сахарный диабет.

Таблица 22. Клиническая характеристика всех больных с ХСН, включенных в исследование

Характеристика	Количество больных	Количество больных (%)
Возраст, лет	66,3±10	
Женский пол	22	28,9
Вес, кг	84,9±18	
ИМТ, кг/м ²	29,14±5	
Аллергия в анамнезе	14	18,4
Бронхиальная астма	4	5,3
Заболевания почек	21	27,6
Операции на почках	2	2,6
Артериальная гипертензия	64	84,2
Сахарный диабет	24	31,6
Гиперурикемия	3	3,9
Всего больных	76	100

ИМТ – индекс массы тела, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для веса, ИМТ данные представлены в формате среднее±стандартное отклонение

Частота КИ-ОПП у пациентов с сердечной недостаточностью составила 13,2% (10 случаев) в случае использования относительного прироста сывороточного креатинина и 4% (3 случая) по абсолютному приросту показателя [296].

Таблица 23. Сравнительная характеристика пациентов с сердечной недостаточностью и без нее

Характеристика	Количество больных N (%) с СН	Количество больных N (%) без СН	95% ДИ	p
Возраст	66,3±10	61,3±10,8	-7,54--2,5	<0,0001
Женский пол	22 (28,9%)	260 (27,5%)	-0,12-0,09	0,78
АГ	64 (84,2%)	799 (84,4%)	-0,08-0,09	0,97
Гиперурикемия	3 (3,9%)	29 (3%)	-0,05-0,03	0,67
Сахарный диабет	24 (31,6%)	193 (20,4%)	-0,2--0,02	0,02
Анемия	13 (12,5%)	70 (7,4%)	-0,16--0,03	0,003
Всего больных	76 (100%)	947 (100%)		

Статистически значимых различий для пациентов с сердечной недостаточностью и без нее получено не было. Однако, обращает на себя внимание достоверная разница в возрасте, наличии сахарного диабета и анемии у пациентов изучаемых подгрупп (таблица 23).

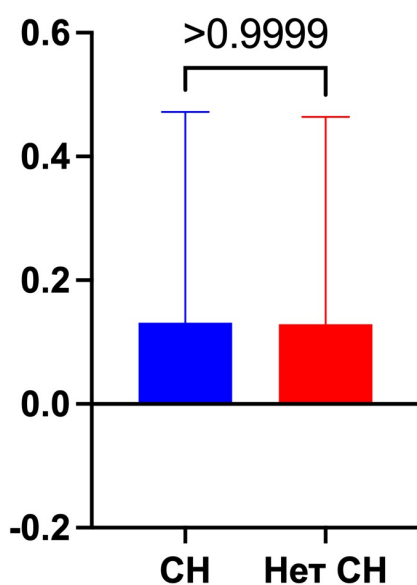


Рисунок 34. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов с сердечной недостаточностью и без нее

На рисунке 34 представлены результаты сравнения пациентов с СН и без нее в отношении риска развития КИ-ОПП. По данным теста Колмогорова-Смирнова (учитывая объем выборки одной из групп и характер распределения), статистически достоверной разницы отмечено не было. Этот вывод подтвержден и результатами ROC-анализа (рисунок 35), по данным которого $AUC=0,501$, 95% ДИ 0,434-0,569, $p=0,968$. Таким образом, в нашей работе сердечная недостаточность как самостоятельный фактор риска развития КИ-ОПП не оказался значимым.

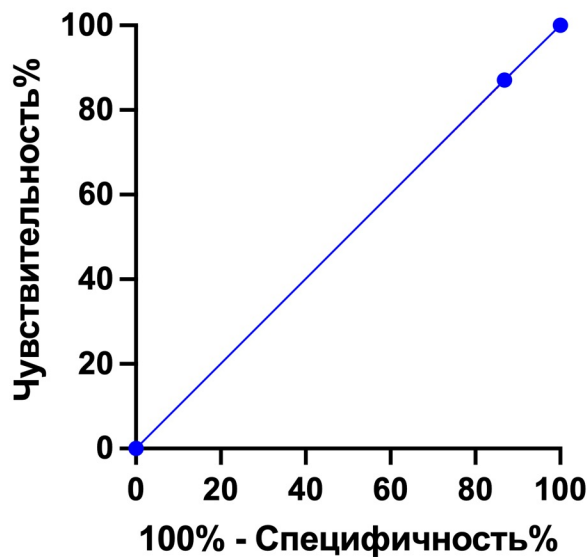


Рисунок 35. ROC-кривая для показателей «сердечная недостаточность» и «КИ-ОПП»

Клинический пример №3

Пациент А. 52 лет обратился с жалобами на одышку, чувство сердцебиения при умеренной физической нагрузке, давящие боли за грудиной при физической нагрузке, купирующиеся после приема изосорбида динитрата, эпизоды повышения АД до 200/100 мм рт. ст.

В возрасте 45 лет стал впервые отмечать эпизоды повышения АД максимально до 230/110 мм рт. ст., регулярно принимал гипотензивную терапию, эпизоды повышения АД не отмечались. В возрасте 50 лет впервые стали беспокоить боли ангинозного характера при физической нагрузке, купирующиеся после приема изосорбида динитрата. Через месяц после их возникновения перенес ИМ

переднебоковой локализации. Реваскуляризации, КАГ не проводилось. После выписки принимал рекомендованную медикаментозную терапию, состояние оставалось стабильным. Ангинозные боли не рецидивировали, нарушений ритма сердца, явлений недостаточности кровообращения не отмечалось. 7 месяцев спустя был госпитализирован на фоне эпизода повышения АД до 220/120 мм рт. ст. с нестабильной стенокардией. КАГ не проводилась. Однако, после выписки стал отмечать появление одышки при физической нагрузке. Обратился в НМИЦ кардиологии, где была выполнена КАГ, выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, включая окклюзию ПНА, стеноз ПКА до 99%. Была скорректирована медикаментозная терапия, на фоне которой пациент отметил урежение приступов стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение одышки. В апреле 2017 года (в возрасте 52 лет) повторно госпитализирован в связи с учащением ангинозных приступов, выявлен венозный застой в легких 1 степени. Была проведена ТБКА со стентированием ПНА. Однако, необходимость в постоянном проведении терапии диуретиками оставалась, признаки недостаточности кровообращения на фоне ишемической кардиопатии сохранялись. Через 3 месяца после выписки выполнена стресс-ЭХО-КГ с велоэргометрией – на максимуме нагрузки отмечено появление зоны умеренной гипокинезии по передне-перегородочной стенке ЛЖ на всем протяжении, сопровождавшееся болевым синдромом за грудиной. Выявленная ишемия миокарда при физической нагрузке послужила поводом для очередной госпитализации.

При проведении КАГ был выявлен стеноз ПНА на границе среднего и дистального сегментов 80%, ПКА диффузно изменена с максимальным стенозом 90% на границе проксимального и среднего сегментов. Учитывая левый тип кровоснабжения, малый диаметр ПКА (до 2 мм), была выполнена баллонная ангиопластика ПКА баллонным катетером 2,0x20 мм, кровоток в ПКА TIMI 3. В ПНА установлен стент Promus Element 3,0x28 мм.

Проведение ЧКВ осложнилось диссекцией ПКА и ее тромбозом, развитием фибрилляции желудочков. После проведения реанимационных мероприятий,

повторной электрокардиоверсии восстановлен синусовый ритм. В послеоперационном периоде отмечалась динамика маркеров некроза миокарда, соответствующая критериям инфаркта миокарда 4а типа. Однако, при проведении ЭХО-КГ снижения ФВ, появления новых зон нарушения локальной сократимости выявлено не было. Ангинозные боли, нарушения ритма не рецидивировали. Однако, при проведении рентгенографии грудной клетки выявлены признаки венозного застоя 2 степени, что послужило причиной увеличения дозы диуретиков. Также по данным респираторного мониторинга выявлен синдром обструктивного апноэ сна средней степени тяжести (индекс апноэ/гипопноэ 29 событий/час). Однако, от проведения СИПАП-терапии пациент отказался.

В биохимическом анализе крови отмечалось нарастание уровня СК с 50 мкмоль/л до 65 мкмоль/л после проведения ЧКВ (увеличение на 30% от исходного). СКФ (СКД-ЕPI) снизилась со 118 до 106 45 мл/мин/1,73м². Несмотря на то, что функция почек оставалась в пределах нормальных значений, указанное повышение уровня креатинина соответствует критериям КИ-ОПП.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по модификации образа жизни, а также приемом ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут, клопидогреля 75 мг/сут, бисопролола 10 мг утром, 5 мг вечером, лозартана по 50 мг утром и вечером, нифедипина по 30 мг 3 раза в день, моксонидина 0,2 мг 2 раза в день под контролем АД, фуросемида 80 мг/сут, спиронолактона 50 мг/сут, аторвастатина 20 мг/сут.

Описанный клинический случай демонстрирует, что пациенты с сердечной недостаточностью на фоне ишемической кардиомиопатии с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, находятся в группе риска осложнений ЧКВ (не только КИ-ОПП, но и перипроцедурного повреждения миокарда) и требуют повышенного внимания к их подготовке, а также слаженной работы опытных рентгенэндоваскулярных хирургов.

3.3.7 Анемия

Из всей когорты пациентов страдали анемией в соответствии с критериями ВОЗ [277] 83 человека. КИ-ОПП в этой группе было зафиксировано у 12 человек (14,5%) при учете относительного повышения уровня креатинина (на 25% и более от исходного), при использовании определения, учитывающего абсолютный прирост уровня сывороточного креатинина – всего лишь у 2 человек (2,4%) [297].

В основном были исследованы лица мужского пола (53%) с АГ (89,2%) и избыточной массой тела (ИМТ $29,5 \pm 4,2$ кг/м²). Группы с анемией и без нее были сопоставимы практически по всем характеристикам, что подтверждается данными 95% ДИ и p , представленными в таблице 24.

Таблица 25 представляет собой таблицу сопряженности, иллюстрирующую более высокую частоту КИ-ОПП у пациентов с анемией (14,4% и 12,7% соответственно). При этом полученные данные не достигали статистической значимости ($p=0,61$, ОШ 1,19, 95% ДИ 0,63-2,24), однако, можно говорить о тенденции к более частому развитию КИ-ОПП у пациентов с анемией. Графически полученные результаты представлены на рисунке 36 [288].

Таблица 24. Клиническая характеристика больных с анемией и без нее, включенных в исследование

Характеристика	Количество больных N (%) с анемией	Количество больных N (%) без анемии	95% ДИ	p
Возраст	68,6±9,9	61,05±10,73	5,19-9,98	<0,0001
Женский пол	39 (47%)	243 (25,9%)	0,11-0,31	<0,0001
Вес	81,4±15,2	85,65±16,15	-7,82-- 0,596	0,02
ИМТ	29,5±4,2	29,19±5,6	-0,97- 1,49	0,68
Сердечная недостаточность	13 (15,7%)	63 (6,7%)	0,03-0,15	0,003
Артериальная гипертензия	74 (89,2%)	789 (84%)	-0,03- 0,13	0,2
Протеинурия	7 (8,4%)	31 (3,3%)	0,0089- 0,094	0,018
Сахарный диабет	28 (33,7%)	189 (20,1%)	0,04-0,23	0,004
Заболевания почек	22 (26,5%)	122 (13%)	0,06-0,21	0,0002
Операции на почках	5 (6%)	11 (1,2%)	0,02-0,08	0,0006
Гиперурикемия	4 (4,8%)	28 (3%)	-0,02- 0,06	0,356
Всего больных	83 (100%)	940 (100%)		

ИМТ – индекс массы тела, протеинурия – выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста,

веса, ИМТ данные представлены в формате среднее±стандартное отклонение, $M \pm SD$ – среднее значение \pm стандартное отклонение, 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таблица 25. КИ-ОПП у пациентов с анемией и без нее

Характеристика	КИ-ОПП	Без КИ-ОПП
Анемия	12 (14,5%)	71 (85,5%)
Нормальный уровень Hb	120 (12,8%)	820 (87,2%)

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин, Hb - гемоглобин

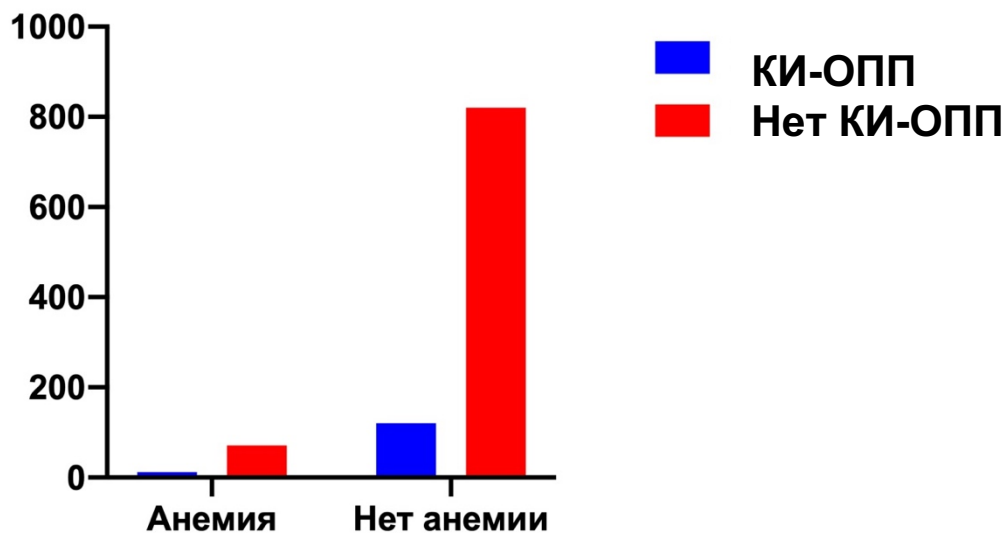


Рисунок 36. КИ-ОПП у пациентов с анемией и без.

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек, анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин

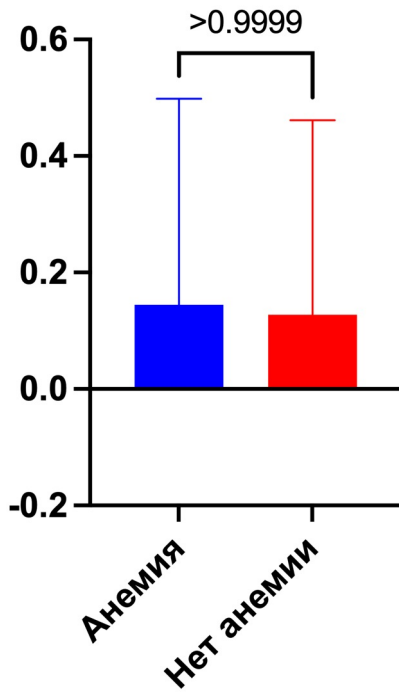


Рисунок 37. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов с анемией и без нее

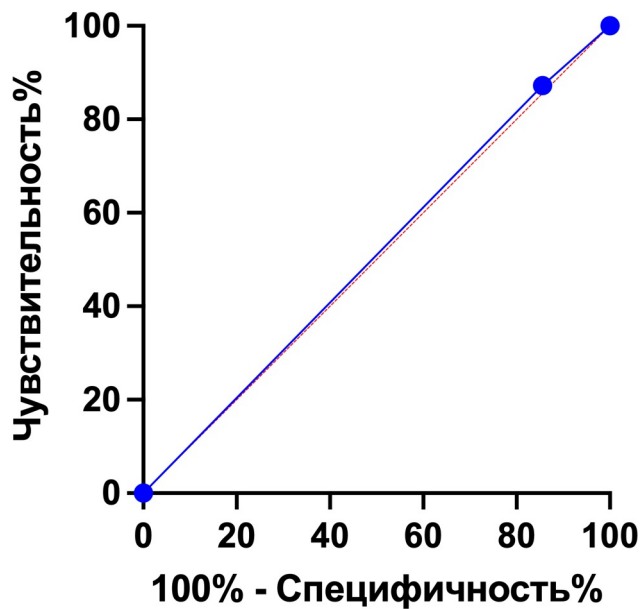


Рисунок 38. ROC-кривая для показателей «анемия» и «КИ-ОПП»

На рисунке 37 представлены результаты теста Колмогорова-Смирнова и сравнение пациентов с анемией и без нее. Статистически достоверной разницы

получено не было, что и подтвердилось результатами ROC-анализа (рисунок 38). AUC составила 0,5085, 95% ДИ 0,443-0,574, $p=0,798$.

Таким образом, анемия в нашей выборке не оказала значимого влияния на риск развития КИ-ОПП при проведении однофакторного анализа. Однако, очевидно, что разница в 10 раз в количестве пациентов с анемией и без нее существенно влияет на интерпретацию результатов. Вероятно, необходимы более крупные исследования, посвященные изучению именно этой группы пациентов и риска развития КИ-ОПП у них.

3.3.8 Бронхиальная астма

26 пациентов (2,5%) из нашей выборки страдали бронхиальной астмой. Учитывая столь небольшое число больных, судить о влиянии этого фактора риска на риск развития КИ-ОПП нужно очень аккуратно, как и при анализе других факторов риска, которые встречались нечасто.

В нашей работе не удалось продемонстрировать значимости бронхиальной астмы как фактора риска развития КИ-ОПП. При сравнении групп с помощью t-теста методом Колмогорова-Смирнова разница была недостоверной ($p>0,9999$) (рисунок 39). ROC-анализ подтвердил полученные результаты – AUC составила 0,527, 95% ДИ 0,419-0,634, $p=0,641$ (рисунок 40).

Полученные данные позволили нам сделать вывод о том, что бронхиальная астма не является значимым фактором риска развития КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС, которым КВ вводится внутриартериально.

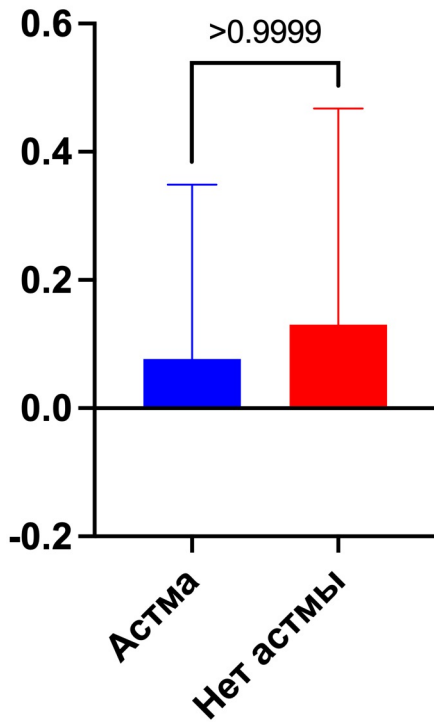


Рисунок 39. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов с бронхиальной астмой и без нее

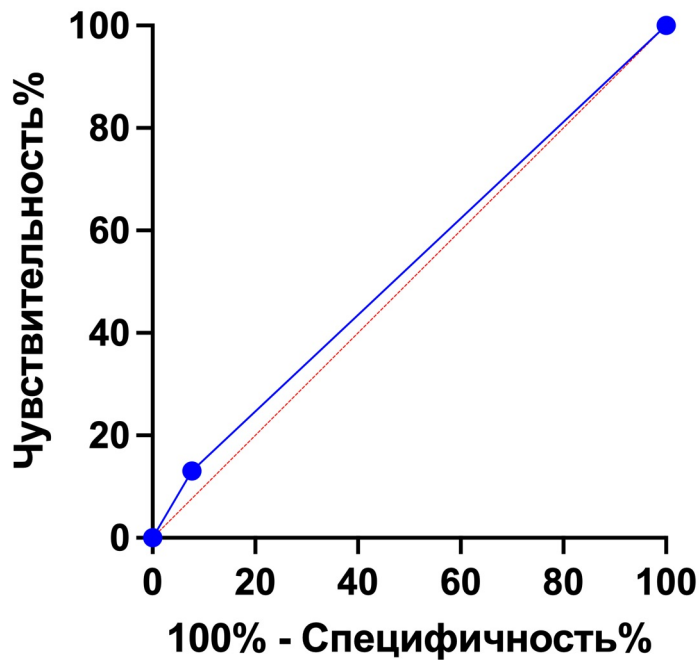


Рисунок 40. ROC-кривая для показателей «бронхиальная астма» и «КИ-ОПП»

3.4 Медикаментозная терапия и риск развития КИ-ОПП

Лекарственно-индуцированное поражение почек является одним из наиболее частых осложнений медикаментозной терапии [298]. Однако, зачастую дебют этого синдрома остается незамеченным, приводя к позднему его выявлению и соответствующей задержке начала лечения [182]. Многие классы препаратов, как оказалось, могут провоцировать развитие лекарственно-индуцированного поражения почек [177]. 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. При проведении будущих исследований, очевидно, что необходимо будет включить анализ и таких широко используемых групп препаратов, как ИАПФ, БРА, диуретики, статины, аллопуринол, ингибиторы протонной помпы [183].

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.

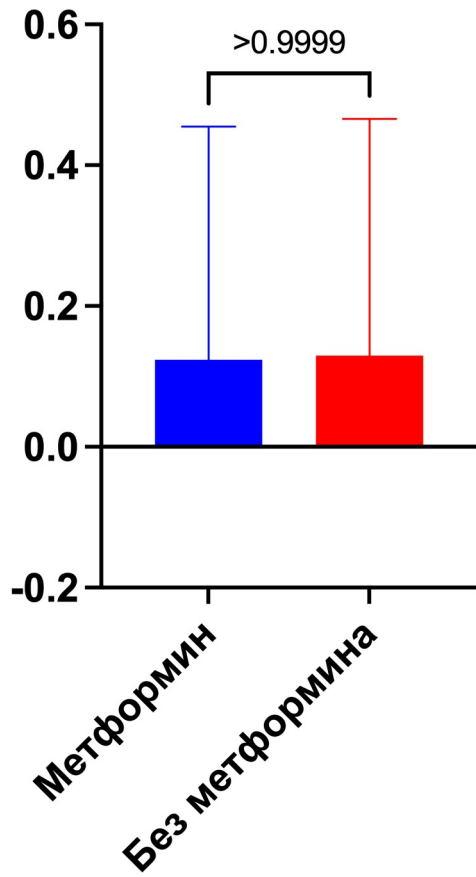


Рисунок 41. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов, принимающих и не принимающих метформин

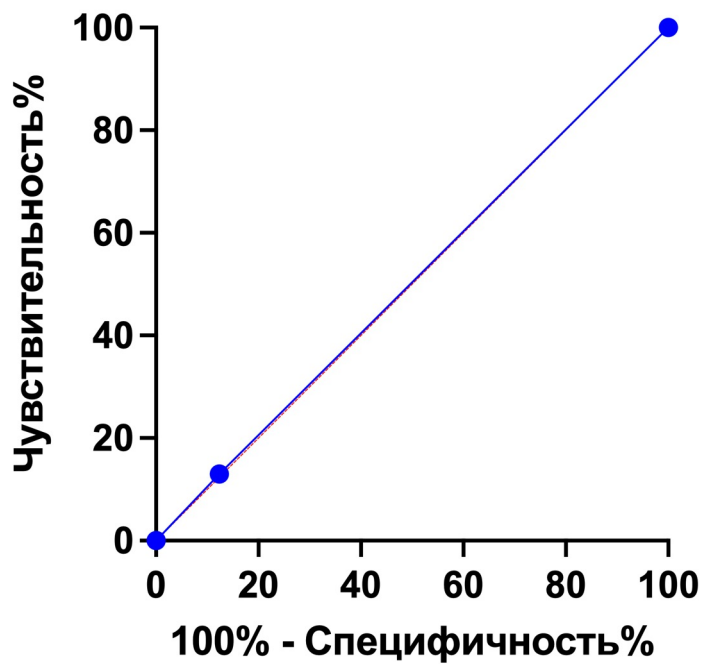


Рисунок 42. ROC-кривая для показателей «прием метформина» и «КИ-ОПП»

113 человек (11%) принимали метформин. Прием метформина не оказался значимым фактором риска развития КИ-ОПП у наших пациентов. По данным теста Колмогорова-Смирнова (рисунок 41) статистических различий между группами зафиксировано не было. ROC-анализ подтвердил полученные данные (рисунок 42) – 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 (рисунки 43 и 44). AUC 0,501, 95% ДИ 0,437-0,566, $p=0,975$.

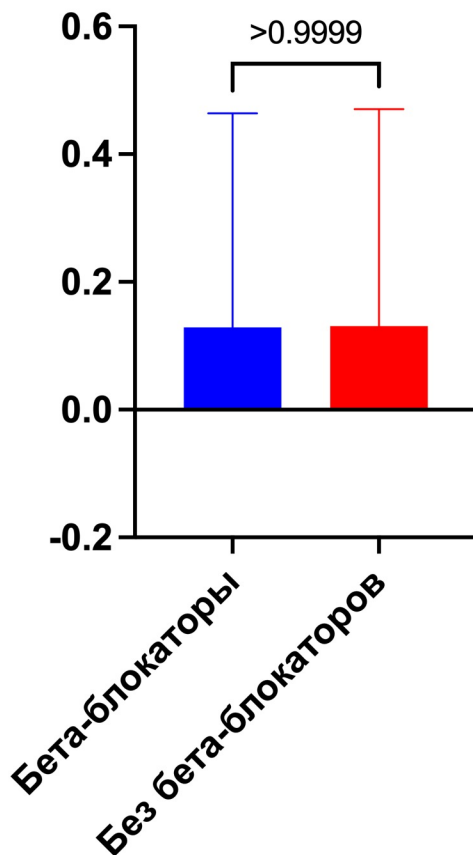


Рисунок 43. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов, принимающих и не принимающих метформин

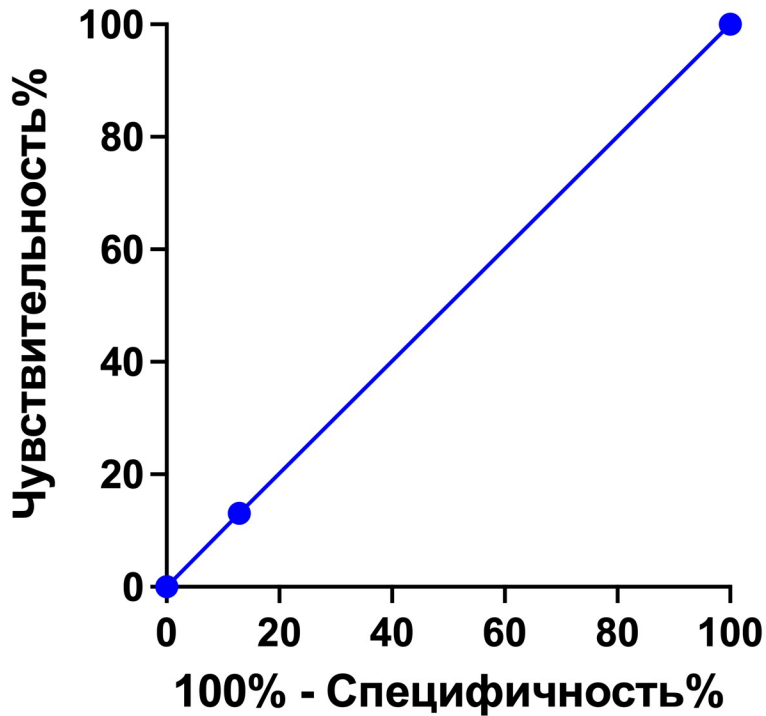


Рисунок 44. ROC-кривая для показателей «прием бета-блокаторов» и «КИ-ОПП»

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.

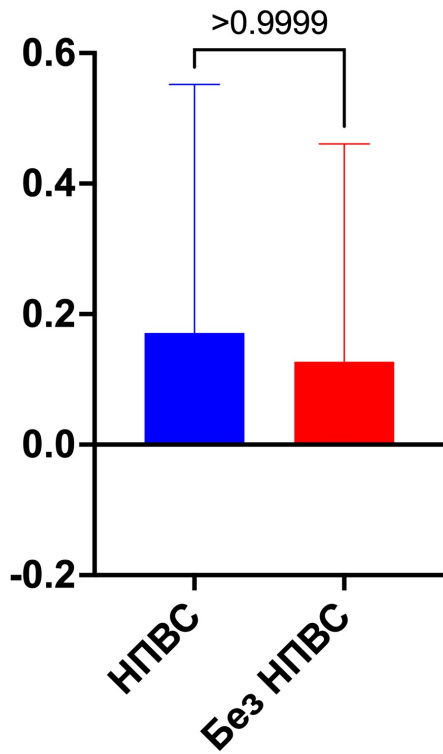


Рисунок 45. Результаты теста Колмогорова-Смирнова для групп пациентов, принимающих и не принимающих НПВС

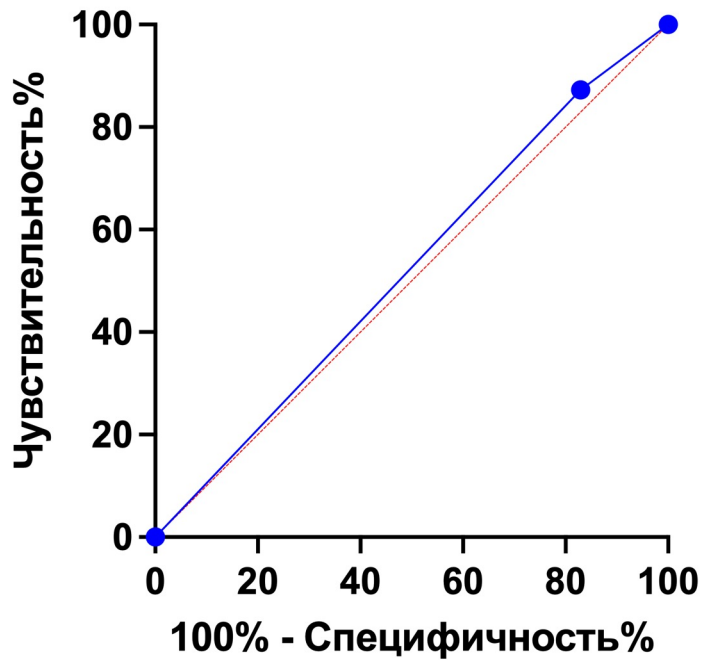


Рисунок 46. ROC-кривая для показателей «прием НПВС» и «КИ-ОПП»

Клинический пример №4

Пациентка Г., 64 лет, с длительным анамнезом стенокардии напряжения 2-3 ФК по ССС, сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией 3 ст. стала отмечать учащение приступов болей за грудиной, снижение толерантности к физической нагрузке, чувство неритмичного сердцебиения, нарастающую слабость. В феврале 2017 года проходила лечение в одной из специализированных клиник города Москвы. Была проведена КАГ, при которой выявлены правый тип кровоснабжения, стенозы ПНА в среднем сегменте до 75%, первой диагональной артерии в проксимальном сегменте до 60%, второй диагональной артерии в проксимальном сегменте до 50%, ОА в проксимальном сегменте до 70%, в средней трети ОА окклюзирована. Интермедиарная артерия в проксимальном сегменте стенозирована до 75%. ПКА в устье сужена до 65%, в среднем сегменте стеноз до 65%, в дистальном сегменте – до 55%; ЗБА в проксимальной трети сужена до 65%. Проведена ангиография почечных, брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. В начале марта того же года пациентке было проведено стентирование 90% стеноза проксимального сегмента левой почечной артерии. Выписана в удовлетворительном состоянии. Через несколько дней госпитализирована в УКБ №1 в связи с появлением приступов стенокардии в покое. На ЭКГ зафиксирована депрессия сегмента ST в левых грудных отведениях. Было принято решение провести экстренную коронарографию.

При проведении экстренной КАГ выявлен правый тип кровоснабжения сердца. Ствол ЛКА не изменен, ПНА – стеноз 75% в среднем сегменте, ОА – окклюзия в дистальном отделе с заполнением по внутрисистемным коллатералям. ИА – стеноз 70% в проксимальном сегменте. ПКА: стеноз 50% в проксимальном сегменте, стеноз 95% в среднем сегменте (рисунок 47), стеноз ЗБА 50%. Было принято решение о проведении баллонной ангиопластики и стентировании ПКА.



Рисунок 47. Стеноз в среднем сегменте ПКА

Пациентке была проведена ангиопластика средней трети ПКА (рисунки 48, 49) и установлен стент без лекарственного покрытия 3,5x18 мм (рисунок 50).

Вмешательство прошло без осложнений. В качестве КВ использовался препарат йогексол 350 мг/мл – введено около 400 мл. Ангинозные боли не рецидивировали, нарушений ритма не отмечалось, явления НК не нарастали.



Рисунок 48. Баллонирование среднего сегмента ПКА

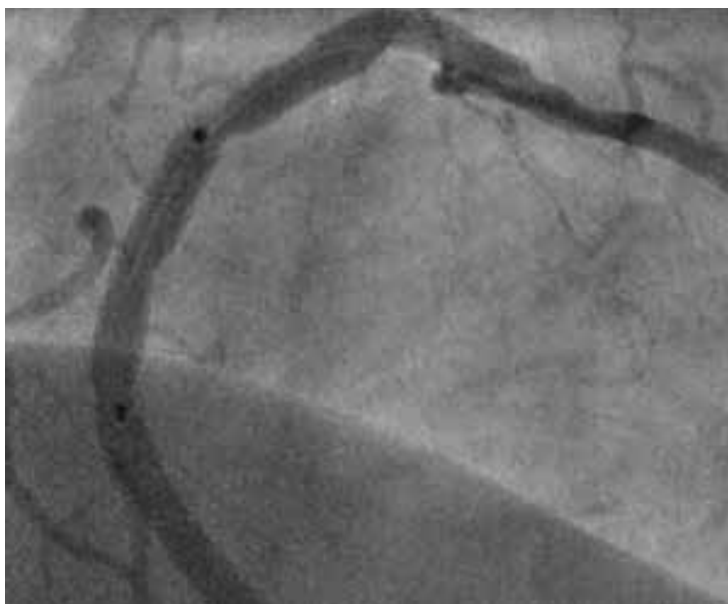


Рисунок 49. Стентирование среднего сегмента ПКА



Рисунок 50. ПКА после стентирования

Через несколько дней после операции состояние пациентки резко ухудшилось, стала нарастать слабость, сонливость, боли в левом подреберье. При постановке асептического уретрального катетера получено около 20 мл мочи светло-желтого цвета. В крови отмечалось повышение уровня СК до 557,81 мкмоль/л, калия до 7,51 ммоль/л, с дальнейшим нарастанием до 8,51 ммоль/л (СКФ 7 мл/мин/м²). Учитывая множество факторов риска, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия,

женский пол, многократное введение КВ (коронарография, ангиография брахиоцефальных, почечных артерий, артерий нижних конечностей и стентирование почечной артерии в одной из специализированных клиник, экстренная коронарография и стентирование ПКА в УКБ №1), состояние расценено как КИ-ОПП. Исходная СКФ, 38 мл/мин/м², снизилась до 7 мл/мин/м². Больной была назначена вено-венозная гемодиализация, установлен 2-х ходовой центральный венозный катетер в левую бедренную вену. К вечеру после начала проведения вено-венозной гемодиализации через уретральный катетер получено около 700 мл светлой мочи без патологических примесей. Через сутки после начала гемодиализации в анализах крови Нв 83 г/л, лейкоциты 10,7*10³, рН 7,33, калий 5,6 ммоль/л, креатинин 296,44 мкмоль/л (СКФ 14 мл/мин/м²). Сохранялась положительная динамика в виде снижения уровня калия в крови до 3,5 ммоль/л, снижения уровня креатинина до 215 мкмоль/л, повышения СКФ до 20 мл/мин/м², увеличение темпов диуреза до 900 мл, субъективно состояние пациентки улучшилось, исчезли жалобы на боли в левом подреберье. На протяжении всего этого периода фиксировалось снижение АД до 65/45 мм рт.ст. Проводилась трансфузия отмытой эритроцитарной взвеси, на фоне которой отмечена тенденция к нормализации показателей АД. После проведения инфузии 4х доз эритроцитарной взвеси гемодинамика стабилизировалась, АД достигло обычных для пациентки значений (160/70 мм рт.ст.), прекращена вено-венозная гемодиализация, диурез самостоятельный с тенденцией к полиурии. В анализах крови тенденция к гипокалиемии (калий 3,3 ммоль/л), уровень гемоглобина стабилизировался, креатинин снизился до 171 мкмоль/л, СКФ выросла до 27 мл/мин/м². В дальнейшем состояние пациентки стабилизировалось, явлений сердечной недостаточности не отмечалось, сохранялся самостоятельный диурез без стимуляции с тенденцией к полиурии (до 3,5-4 л/сутки). В анализах крови уровень гемоглобина 80-90 г/л, нормокалиемия, уровень креатинина нормализовался (1,2 мг/дл), СКФ 48 мл/мин/м². В дальнейшем приступы стенокардии не рецидивировали, выписана в удовлетворительном состоянии[188].

Важно отметить, что пациентке не был отменен метформин, что в сочетании с многочисленными факторами риска, и могло привести к развитию КИ-ОПП. Это клинический случай подчеркивает важность обучения врачей правилам назначения и отмены этого препарата пациентам высокого риска, которым проводятся эндоваскулярные вмешательства с внутриаириальным введением КВ.

3.5 Многофакторный анализ

3.5.1 Линейная регрессия

С целью выявления оптимального сочетания факторов, влияющих на риск развития КИ-ОПП, был проведен многофакторный анализ. В тех случаях, когда полученная модель не могла быть описана с помощью логистической регрессии, были построены модели линейной регрессии.

Ниже мы приведем несколько моделей линейной логистической регрессии, прежде чем перейдем к полученным логистическим регрессионным моделям.

При проведении анализа группы пациентов с ИБС, АГ и гиперурикемией нами были получены следующие данные.

Была построена модель множественной линейной регрессии с учетом частоты КИ-ОПП по относительному приросту в % в качестве зависимой величины. В нее вошли следующие переменные: возраст, вес, женский пол, сердечная недостаточность, сахарный диабет, известные заболевания почек в анамнезе, протеинурия, анемия, исходная СКФ, объем введенного контрастного вещества и разница в уровнях креатинина до и после введения контрастного агента. Распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и д'Агостино-Пирсона. По всей

видимости, полученный результат может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений в группе пациентов с АГ и гиперурикемией.

Таблица 26. Переменные, вошедшие в модель множественной линейной регрессии для пациентов с ИБС, АГ и гиперурикемией

Переменная	95% ДИ	p
Возраст	-0,012-0,015	0,846
Вес	-0,016-0,023	0,715
ИМТ	-0,09-0,046	0,504
Женский пол	-0,161-0,759	0,189
ХСН	-0,533-0,379	0,727
СД	-0,265-0,259	0,982
Заболевания почек	-0,194-0,354	0,549
Протеинурия	-0,372-0,403	0,933
Анемия	-0,09-0,756	0,116
Исходная СКФ	-0,0056-0,012	0,444
Объем контраста	-0,0017-0,0016	0,9197
Δ креатинин до/после	-0,016-0,003	0,173

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, 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, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ

Среди перечисленных в таблице 26 факторов, включенных в модель линейной регрессии, статистически значимых не оказалось. Коэффициент детерминации R^2 для модели составил 0,287.

Особо наше внимание привлекла и группа пациентов с ХСН.

Основные факторы риска КИ-ОПП, вошедшие в модель множественной линейной регрессии для пациентов с ИБС и СН, приведены в таблице 27. Коэффициент детерминации R^2 для модели составил 0,429.

Таблица 27. Факторы риска, вошедшие в линейную регрессионную модель для пациентов с ИБС и СН.

Переменная	Стандартная ошибка	95% ДИ	t	p	ФИД
Возраст	0,004	-0,003- 0,013	1,264	0,21	1,611
ИМТ	0,006	-0,019- 0,008	0,868	0,39	1,177
Женский пол	0,09	0,046- 0,407	2,506	0,01	1,7
Заболевания почек	0,07	-0,193- 0,115	0,509	0,61	1,197
Протеинурия	0,12	-0,029- 0,485	1,77	0,08	1,399
АГ	0,102	-0,117- 0,289	0,849	0,4	1,388
Креатинин исходный	0,002	0,0003- 0,009	2,125	0,04	4,664
СКФ исходная	0,003	0,0014- 0,0154	2,405	0,02	4,554
Объем контраста	0,0003	0,0009- 0,002	5,105	<0,0001	1,149

ДИ – доверительный интервал, |t| – t-критерий Стьюдента, ФИД – фактор инфляции дисперсии, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, протеинурия – выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг в образце

Для полученной модели множественной линейной регрессии с частотой КИ-ОПП по относительному приросту в % в качестве зависимой величины

распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и д'Агостино-Пирсона. Вероятно, это может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений в нашей выборке.

При этом из всех перечисленных в таблице 27 факторов в линейной регрессионной модели статистически значимыми ($p < 0,05$) стали женский пол, исходный уровень сывороточного креатинина, исходная СКФ и объем введенного контрастного вещества [296].

Наше внимание также привлекли пациенты с анемией. Несмотря на то, что при проведении однофакторного анализа этот фактор риска значимым не оказался, при проведении регрессионного анализа анемия при построении ряда моделей была значимым признаком, влияющим на риск развития КИ-ОПП.

На рисунке 51 представлен КК-график («квантиль-квантиль») оценки нормальности распределения значений модели множественной линейной регрессии. Полученный результат свидетельствует о нормальном распределении данных, что было крайне важным для верного построения модели.

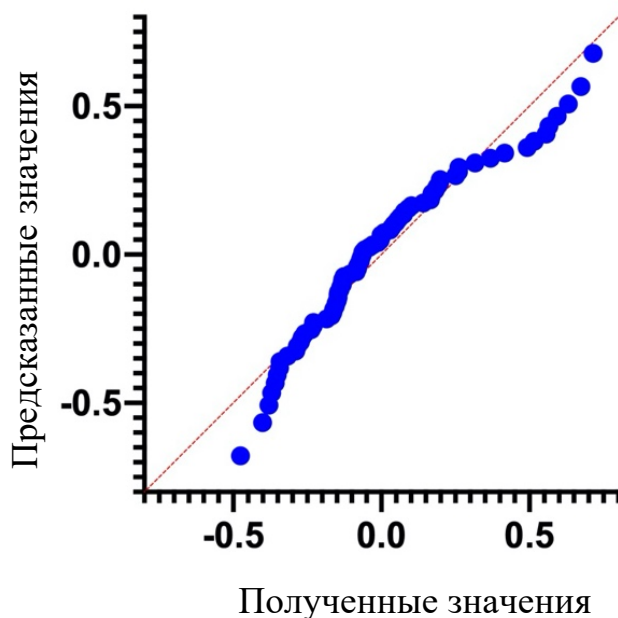


Рисунок 51. График КК (квантиль-квантиль) оценки нормальности распределения множественной линейной регрессии

Нами была построена модель множественной линейной регрессии. Основные факторы риска КИ-ОПП, определенной по относительному приросту уровня сывороточного креатинина, вошедшие в нее, приведены в таблице 28.

Для полученной модели множественной линейной регрессии с частотой КИ-ОПП по относительному приросту в % в качестве зависимой величины распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и д'Агостино-Пирсона. Вероятно, это может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений в группе пациентов с анемией.

При этом из перечисленных в таблице 28 факторов статистически значимым ($p < 0,0001$) оказалась разница в значениях уровня креатинина до и после вмешательства. Вероятно, нестабильность значений уровня креатинина у пациентов с анемией может способствовать увеличению риска развития КИ-ОПП у больных со стабильной ИБС. Однако, требуется дальнейшее изучение подобных колебаний как фактора риска КИ-ОПП.

Фактор инфляции дисперсии для всех переменных, вошедших в модель (кроме веса), не превышал 4 (таблица 28), что позволяет говорить об низкой вероятности мультиколлинеарности модели. Коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации для полученной нами модели линейной регрессии составили 0,42 и 0,34 соответственно, что также позволяет судить о ее корректности [288].

Таблица 28. Факторы риска, вошедшие в линейную регрессионную модель для пациентов с ИБС и анемией

Переменная	Стандартная ошибка	95% ДИ	t	p	ФИД
Возраст	0,4069	-0,5334-1,089	0,43	0,67	1,35
Вес	0,004	-0,0078-0,009	0,16	0,88	4,05
ИМТ	0,014	-0,034-0,023	0,37	0,71	3,49
Женский пол	0,0985	-0,196-0,196	0,00077	0,9994	2,42
ХСН	0,09	-0,135-0,226	0,498	0,6199	1,083
Сахарный диабет	0,076	-0,129-0,176	0,309	0,759	1,3
АГ	0,113	-0,04-0,41	1,62	0,109	1,25
Креатинин исходный	0,001	-0,003-0,001	0,954	0,34	1,39
Объем контраста	0,0003	-0,0008- 0,0006	0,308	0,759	1,13
Разница в значениях креатинина до и после	0,002	0,007-0,014	6,36	<0,0001	1,13

ДИ – доверительный интервал, |t| - t-критерий Стьюдента, ФИД – фактор инфляции дисперсии, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия

3.5.2 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 24. Зависимой переменной являлась частота развития КИ-ОПП, определенная как повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного. Как и указано в таблице 29, 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 [272].

На рисунке 52 изображена ROC-кривая полученной модели логистической регрессии, а на рисунке 53 – предсказательная сила модели. 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 ($p = 0,041$) [272].

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 [272].

Таблица 29. 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

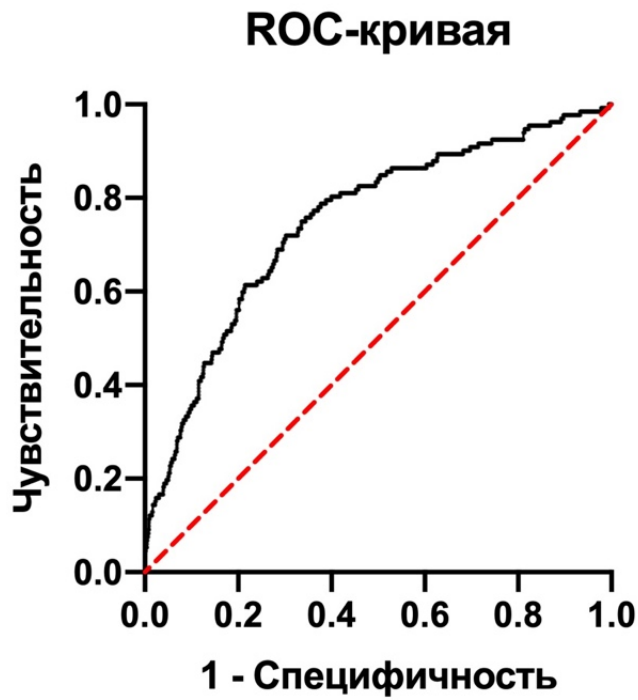


Рисунок 52. ROC-кривая полученной логистической регрессионной модели

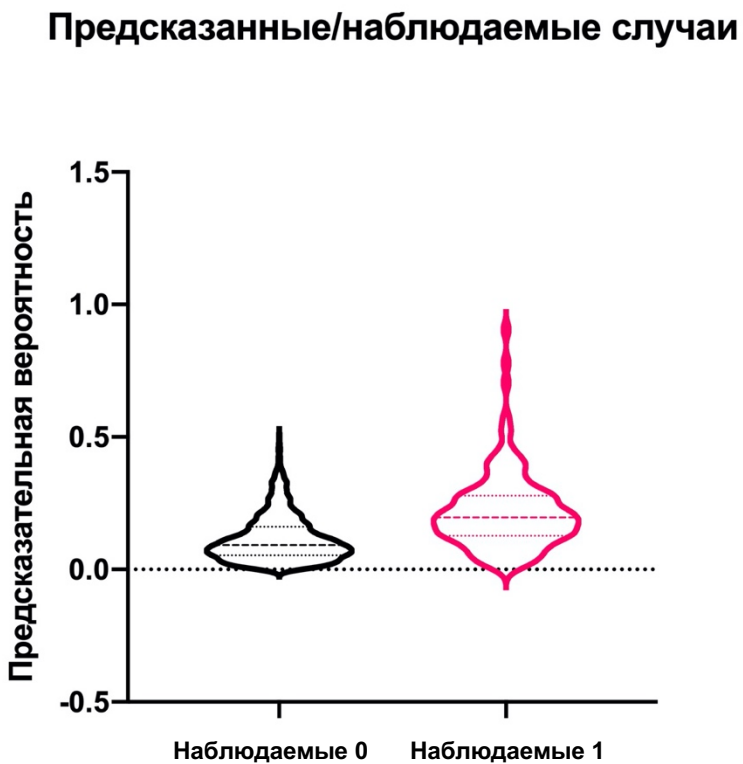


Рисунок 53. Предсказанные и наблюдаемые случаи развития КИ-ОПП с использованием полученной логистической регрессионной модели

Также нами была выполнена попытка проанализировать отдельно группу пациентов с более долгим периодом наблюдения, включенных в 2012-2013 гг.

Соответственно логистическая регрессионная модель была построена на основании выборки из 561 пациента. В таблице 30 указаны факторы риска, вошедшие в модель. На рисунке 54 представлена соответствующая ROC-кривая. AUC составила 0,7715 ($p < 0,0001$, 95% ДИ 0,7203-0,8227). 82,89% случаев были верно классифицированы с учетом разработанной модели. Прогностичность отрицательного результата составила 83,49%, а прогностичность положительного – 68,18%. Модель включала следующие факторы риска: возраст, вес, ИМТ, женский пол, наличие сердечной недостаточности, протеинурии, артериальной гипертензии, анемии и исходный уровень сывороточного креатинина. При этом из всех перечисленных факторов в логистической регрессионной модели статистически значимыми ($p < 0,05$) стали возраст, женский пол, наличие сердечной недостаточности, протеинурии и исходный уровень сывороточного креатинина[283].

Таблица 30. Факторы риска, вошедшие в логистическую регрессионную модель (пациенты, включенные в 2012-2013 гг).

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,027	1,003-1,053	0,0319
Вес	0,9938	0,9675-1,02	0,6435
ИМТ	1,041	0,9584-1,131	0,3401
Женский пол	0,4679	0,2396-0,8873	0,0226
ХСН	4,005	1,339-11,33	0,0099
Протеинурия	3,376	1,177-9,097	0,0184
АГ	1,035	0,5841-1,888	0,9089
Анемия	2,254	0,6629-7,132	0,1751
СК исходный	0,9406	0,9245-0,9556	<0,0001

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная

гипертензия, СК – сывороточный креатинин, анемия – уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин

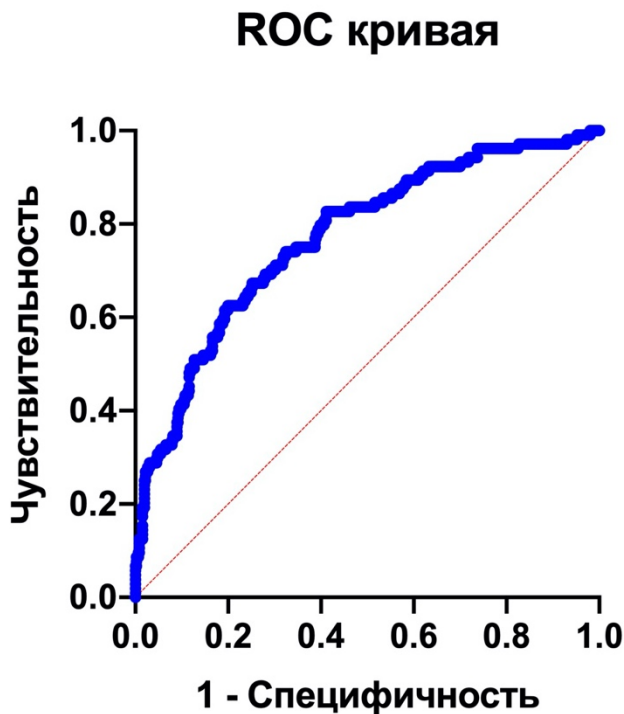


Рисунок 54. ROC-кривая логистической регрессионной модели (пациенты, включенные в 2012-2013 гг)

На рисунке 55 изображена ROC-кривая одной из полученных моделей логистической регрессии. В качестве зависимой переменной принималось КИ-ОПП. AUC – area составила 0,742 ($p < 0,0001$, 95% ДИ 0,696-0,788). Общее количество верно классифицированных случаев с использованием модели составило 87,29%. Прогностичность отрицательного результата составила 87,27%, а прогностичность положительного результата – 100%. Модель включала следующие факторы риска: женский пол, возраст, ИМТ, вес, наличие артериальной гипертензии, исходный уровень сывороточного креатинина. При этом из всех перечисленных факторов в логистической регрессионной модели статистически значимым в модели являлся именно исходный уровень сывороточного креатинина

($p < 0,0001$, 95% ДИ 0,938-0,964, отношение шансов 0,95). Логистические регрессионные модели, включавшие в качестве переменной наличие сахарного диабета обладали меньшей статистической значимостью, меньшей площадью под кривой. Сам параметр также в ходе проведения многофакторного анализа не мог быть классифицирован как значимый и в дальнейшем был исключен из моделей.

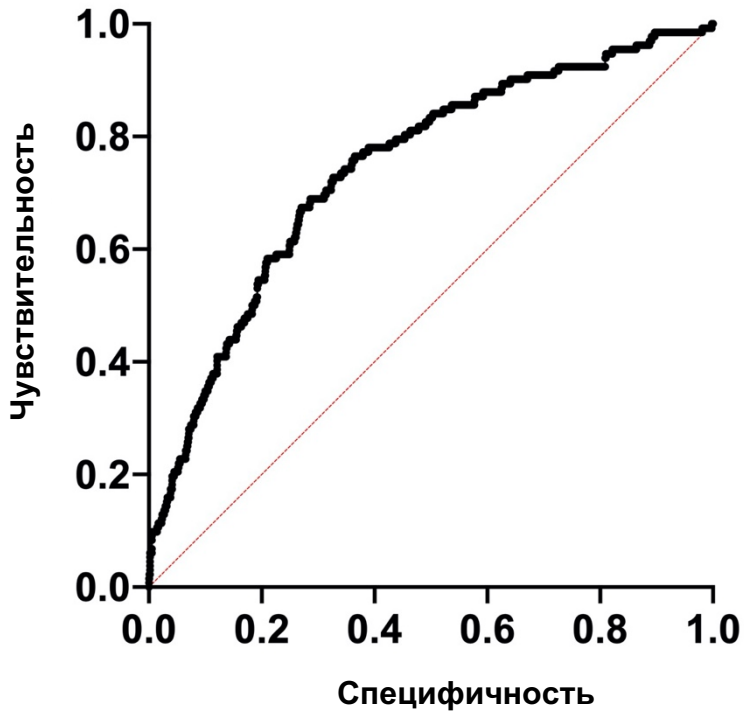


Рисунок 55. Логистическая регрессионная модель

3.6 Алгоритм профилактики КИ-ОПП у пациентов со стабильной ИБС перед проведением вмешательств с внутриаартериальным введением йод-содержащих контрастных веществ

В ходе проведения нашей работы нами был создан опросник «Ориентировочный расчет вероятности развития контраст-индуцированной нефропатии» для врачей на базе шкалы Mehran, содержащий ряд рекомендаций по ведению пациентов с повышенным риском КИ-ОПП. Вероятно, использование этого опросника всеми врачами и позволило добиться снижения частоты КИ-ОПП у пациентов. Врачам предлагалось оценить наличие следующих факторов риска у больных, которым планировалось внутриаартериальное введение КВ.

1. Реакция на йод-содержащий контраст умеренной или тяжелой степени в анамнезе
2. Реакция на препараты йода в анамнезе
3. Аллергия, требующая терапии, в анамнезе
4. Бронхиальная астма
5. Гипертиреозидизм
6. Сердечная недостаточность (класс III-IV NYHA)
7. Сахарный диабет
8. Заболевания почек в анамнезе
9. Оперативные вмешательства на почках в анамнезе
10. Протеинурия в анамнезе
11. Артериальная гипертензия
12. Анемия
13. Гиперурикемия
14. Прием потенциально нефротоксичных препаратов (метформина, бета-блокаторов, НПВС, аминогликозидов, циклоспорина)

Обязательно необходимо было указать значения сывороточного креатинина и СКФ с указанием даты взятия пробы до ЧКВ (не более двух недель давности) и значения этих показателей после ЧКВ через 48 часов, а, в случае повышения, - через 5-7 дней после ЧКВ или перед выпиской.

На обратной стороне опросника было предложено воспользоваться шкалой Mehran, подсчитать количество баллов и указать их, оценив по таблице вероятность развития КИ-ОПП и применения методов ЗПТ.

Также врачам предоставлялась следующая памятка по профилактике КИ-ОПП.

✓ Избегай дегидратации!

- Адекватная внутривенная гидратация **изотоническими кристаллоидными (1,0-1,5 мл/кг/ч) растворами в течение 3-12 часов до вмешательства и в течение 6-24 часов после** позволяет снизить вероятность развития КИ-ОПП у пациентов с факторами риска.
- При ХСН и низкой ФВ (<40%) – 0,5 мл/кг/ч за 12 ч до и в течение 12 часов после введения контраста
- При экстренном вмешательстве – ввести болюсно 500-1000 мл физ. раствора, если позволяет клиническая ситуация, далее внутривенно капельно в течение 12 часов после процедуры.

✓ Уменьшай до разумной величины объем вводимого контраста!

✓ Старайся избегать повторного введения контраста ранее, чем через 72 часа!

✓ Избегай использования высокоосмолярных контрастов!

✓ Помни: внутривенное введение физ. раствора NaCl снижает вероятность развития КИН!

- Рекомендуется проводить предварительную гидратацию при внутриартериальном введении контраста при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², при внутривенном введении при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м².

- ✓ Не забудь отменить нефротоксичные препараты за 48 часов до введения контраста (метформин, НПВС, аминогликозиды, циклоспорин, бета-блокаторы)!
 - Прием метформина прекратить за 48 часов до исследования, возобновить через 48 часов после при отсутствии подъема креатинина более, чем на 25% от исходного.

3.7 Прогностическое значение КИ-ОПП

3.7.1 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[299].

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 31, а с учетом количества больных с КИ-ОПП – в таблице 32. 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 31. 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 32. 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

С целью определения наиболее значимых прогностических факторов риска развития КИ-ОПП на основании полученных данных была разработана логистическая регрессионная модель.

Данные о всех факторах риска, включенных в нее, представлены в таблице 33.

Таблица 33. Факторы риска, вошедшие в логистическую регрессионную модель.

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,027	1,003-1,053	0,0319
Вес	0,9938	0,9675-1,02	0,6435
ИМТ	1,041	0,9584-1,131	0,3401
Женский пол	0,4679	0,2396-0,8873	0,0226
ХСН	4,005	1,339-11,33	0,0099
Протеинурия	3,376	1,177-9,097	0,0184
АГ	1,035	0,5841-1,888	0,9089
Анемия	2,254	0,6629-7,132	0,1751
СК исходный	0,9406	0,9245-0,9556	<0,0001

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, СК – сывороточный креатинин, анемия – уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин

ROC кривая

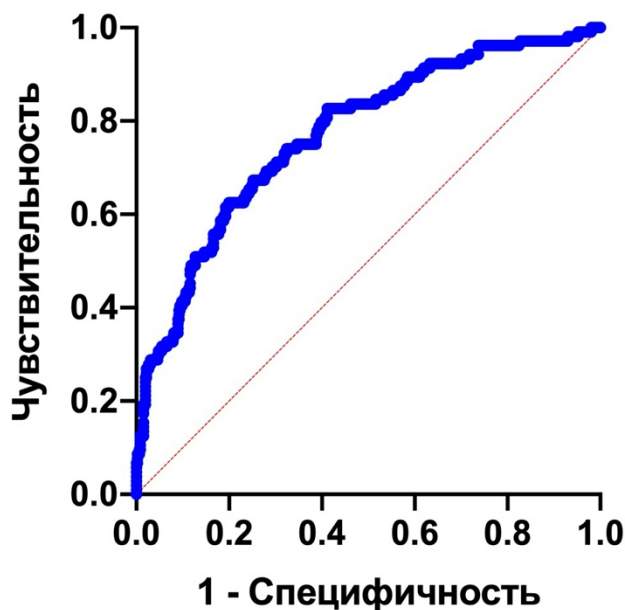


Рисунок 56. ROC-кривая логистической регрессионной модели

На рисунке 56 изображена ROC-кривая модели логистической регрессии. В качестве зависимой переменной принималось КИ-ОПП в соответствии с определением KDIGO (повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного). AUC составила 0,7715 ($p < 0,0001$, 95% ДИ 0,7203-0,8227). 82,89% случаев были верно классифицированы с учетом разработанной модели. Прогностичность отрицательного результата составила 83,49%, а прогностичность положительного – 68,18%. Модель включала следующие факторы риска: возраст, вес, ИМТ, женский пол, наличие сердечной недостаточности, протеинурии, артериальной гипертензии, анемии и исходный уровень сывороточного креатинина. При этом из всех перечисленных факторов в логистической регрессионной модели статистически значимыми ($p < 0,05$) стали возраст, женский пол, наличие сердечной недостаточности, протеинурии и исходный уровень сывороточного креатинина.

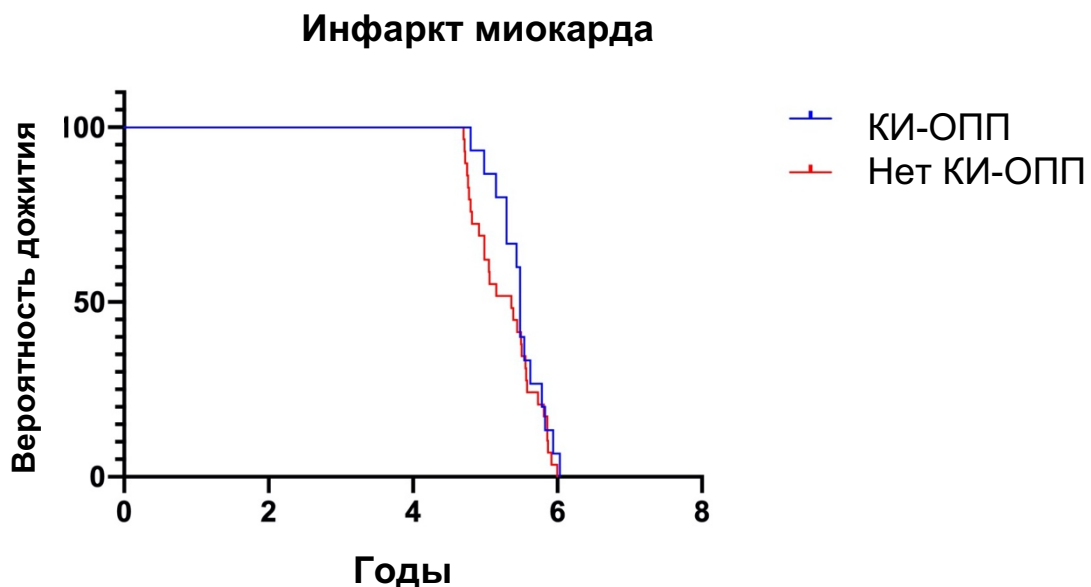


Рисунок 57. Кривая дожития «Инфаркт миокарда и КИ-ОПП»

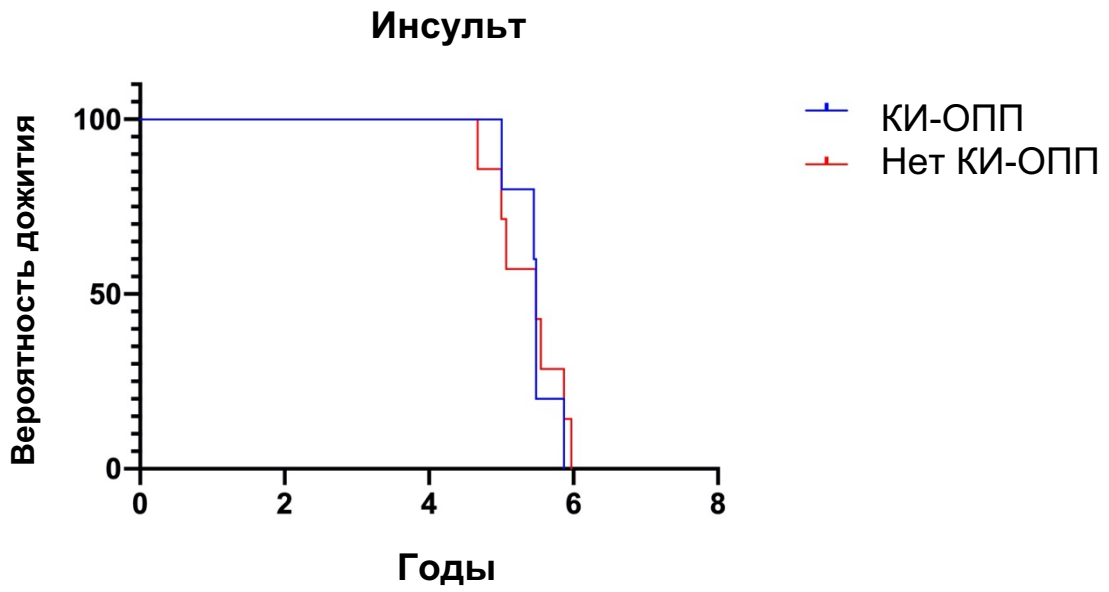


Рисунок 58. Кривая дожития «Инсульт и KI-ОПП»

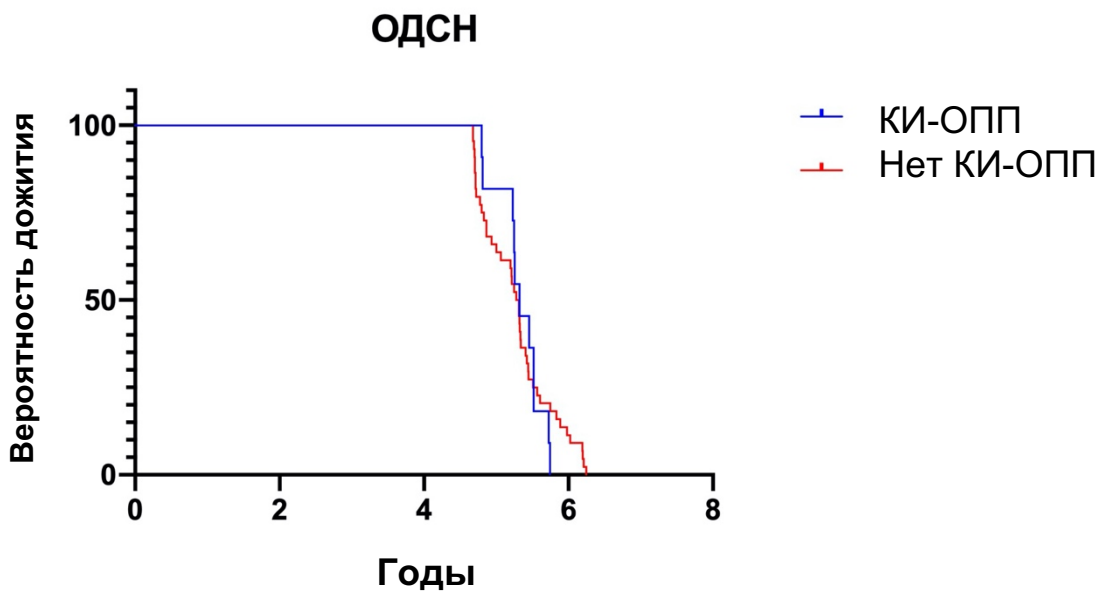


Рисунок 59. Кривая дожития «Острая декомпенсация сердечной недостаточности и KI-ОПП»

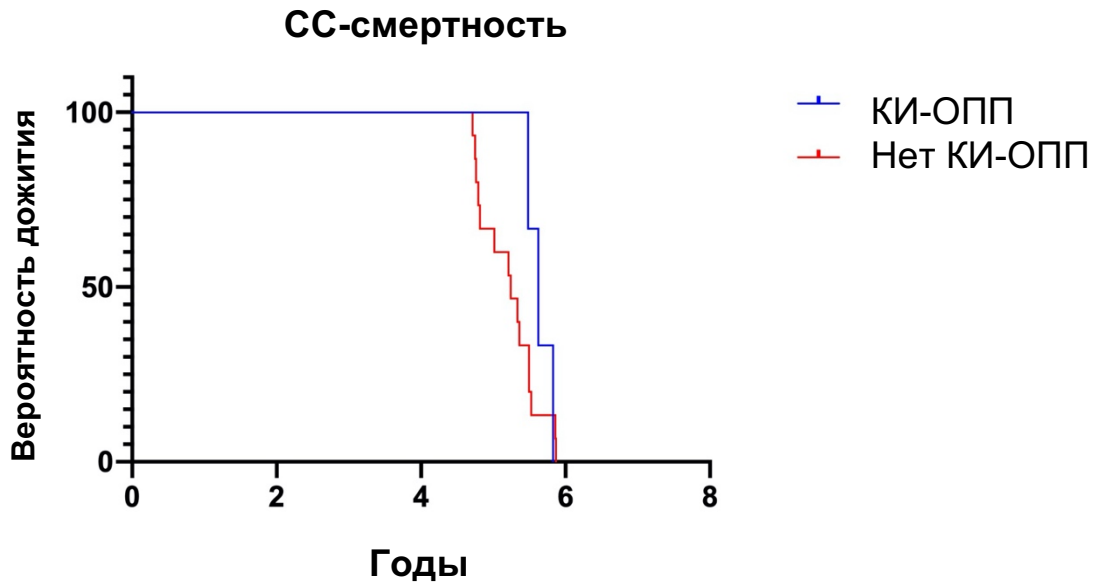


Рисунок 60. Кривая дожития «Сердечно-сосудистая смертность и КИ-ОПП»

Отдаленный прогноз пациентов по наиболее значимым вторичным конечным точкам представлен на рисунках 57, 58, 59 и 60. 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 [283].

3.7.2 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.

Количество больных с ожирением и без него в этом субанализе было сопоставимым (221 человек и 241 соответственно). Наличие ИМТ ≥ 30 кг/м² как фактор риска развития КИ-ОПП не достигало статистической значимости ($p>0,9999$, ОШ 0,94, 95% ДИ 0,4524-2,061). Однако, наблюдалась тенденция к несколько более частому развитию КИ-ОПП у больных без ожирения (5,88% и 6,22% соответственно).

Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, страдали АГ (92,6%). При этом значение p , определенное с помощью точного теста Фишера, не достигало статистической значимости ($p=0,7109$, ОШ 2,22, 95% ДИ 0,3886-23,55). Тем не менее, важно отметить, что из 34 пациентов, не страдавших АГ, лишь у одного развилось КИ-ОПП.

Лишь 10,6% больных страдали ХСН. При проведении анализа по таблице сопряженности результаты не достигли статистической значимости ($p=0,7555$, ОШ 0,6334, 95% ДИ 0,1443-2,439). При этом количество больных без ХСН с КИ-ОПП было несколько выше, чем в случае наличия сердечной недостаточности (6,3% и 4,08%).

Анемия остается недостаточно изученным фактором риска КИ-ОПП. Среди наших больных обращает на себя внимание тенденция к увеличению риска КИ-ОПП у больных с анемией (8,9% и 5,7% соответственно, $p=0,3649$, ОШ 1,633, 95% ДИ 0,6507-4,239).

Метаболические нарушения у больных с ИБС с АГ способствуют более раннему развитию ХБП и ухудшению прогноза. Многих ученых в настоящий момент занимает вопрос роли гиперурикемии как фактора риска различных заболеваний. В нашем исследовании гиперурикемия выявлялась всего лишь у 25 больных (5,4%). При этом имелась тенденция к более частому развитию КИ-ОПП у больных с

повышенным уровнем мочевой кислоты (8% и 5,95%, $p=0,6575$, ОШ 1,375, 95% ДИ 0,3055-5,808).

Сахарный диабет также является важным фактором риска, роль которого в развитии КИ-ОПП изучается уже давно. Однако, в нашем исследовании этот фактор риска не достиг уровня статистической достоверности. При этом у пациентов с СД частота КИ-ОПП была на 2% выше ($p=0,5045$, ОШ 1,378, 95% ДИ 0,5861-3,086).

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 34 [300].

Таблица 34. 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%).

Глава 4. Обсуждение

Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении многих лет являются одной из ведущих причин смертности в большинстве стран мира [301]. Один из самых больших вкладов в смертность от ССЗ вносит ИБС. Несмотря на постоянное совершенствование медикаментозных методов лечения и разработку новых препаратов, уровень инвалидизации и смертности остается крайне высоким.

Внедрение в практику кардиологов ЧКВ позволило значительно снизить количество смертельных исходов, улучшить прогноз и качество жизни пациентов, сократить количество госпитализаций и продолжительность койко-дней. Однако, продолжаются дебаты об эффективности ЧКВ в лечении ИБС по сравнению с операцией КШ [302]. Кроме того, нельзя забывать и о вероятности непосредственных осложнений ЧКВ, таких как перипроцедурный инфаркт миокарда, КИ-ОПП и другие. Именно группа пациентов со стабильной ИБС по-прежнему вызывает сомнения у ряда экспертов в отношении выбора оперативного вмешательства и целесообразности проведения ЧКВ этим больным [303]. Ведь при ИМ первичное ЧКВ уже многие годы является неоспоримым «золотым стандартом» лечения [304]. Именно поэтому изучение возможных осложнений проведения эндоваскулярных вмешательств у пациентов со стабильной ИБС представляет неоспоримый интерес в настоящее время.

Такое осложнение вмешательств с внутриартериальным введением КВ, как КИ-ОПП, в последнее время вызывает оживленные дискуссии в научном сообществе, вплоть до того, существует ли этот синдром и насколько его изучение актуально [305]. Как известно, клиницисты длительное время использовали термин «контраст-индуцированная нефропатия» и, чуть позже «контраст-индуцированное острое повреждение почек» для описания ОПП, развивающегося в течение 48-72 часов после введения КВ в отсутствие других причин. Однако, в последнее время ряд исследователей предлагает изменить номенклатуру, указывая на то, что КВ могут не являться непосредственной причиной развития ОПП, а быть одним из

компонентов вредного воздействия на почки (наряду с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, СД, ожирение, гиперурикемия и другими). Чтобы подчеркнуть именно корреляцию, а не непосредственную причинно-следственную связь между КВ и синдромом ОПП у таких коморбидных пациентов, предложено использовать такие термины, как «контраст-ассоциированное ОПП» и «пост-контрастное ОПП» [272], [306]. Однако, в настоящее время в отечественной и международной литературе по-прежнему преобладает термин «КИ-ОПП». Именно по этой причине мы остались солидарны с научным сообществом, а также постарались сделать работу более понятной читателям, не являющимся нефрологами.

Изучая вопрос о частоте развития КИ-ОПП, важно помнить и обращать внимание на путь введения КВ. Ведь, как известно, при внутривенном введении КВ (например, при проведении КТ с внутривенным контрастированием), риск КИ-ОПП значительно ниже. Однако, для КАГ и ЧКВ проведение вмешательства без йод-содержащего КВ невозможно, в отличие от КТ. Именно поэтому проведение рандомизированных исследований с контрольной группой в этой ситуации в настоящий момент невозможно, что затрудняет изучение вопроса.

Многие исследователи предостерегают от поспешных выводов о том, что частота КИ-ОПП низка, вплоть до предложений не определять уровень креатинина перед проведением исследований с использованием КВ. Очевидно, что во многих подобных исследованиях выборки являются небольшими, не изучаются отдаленные последствия развития КИ-ОПП для столь смелых и однозначных выводов. Тем не менее, всем известно, что любой вид ОПП увеличивает смертность и ухудшает прогноз пациентов [62], [91]. Очевидно, что прежде, чем пытаться полностью упразднить понятие «КИ-ОПП», необходимо провести крупные исследования с учетом особенностей пациентов и вмешательства.

Как известно, различными исследователями приводятся разные данные о частоте КИ-ОПП. При этом, результаты в работах могут отличаться от 2% до 40% [307]. Все ученые сходятся во мнении, что коморбидные пациенты старшего возраста, принимающие большое количество медикаментозных препаратов, находятся в

группе наибольшего риска. Однако, далеко не во всех исследованиях удалось отследить отдаленные результаты, провести многофакторный анализ и даже воспользоваться общепринятым определением КИ-ОПП. Именно поэтому во многом имеющаяся литература нуждается в очень аккуратном анализе и интерпретации представляемых результатов. Также важно учитывать исходно сниженную функцию почек, что не является редкостью для пациентов, длительно страдающими АГ, СД, ИБС, метаболическим синдромом и различными сочетаниями указанных заболеваний [308].

В нашем исследовании целью стало оценить роль коморбидности и сопутствующей терапии как факторов риска развития КИ-ОПП у больных хронической ИБС, а также их влияние на прогноз.

Нами была выбрана группа пациентов с хронической ИБС именно потому, что пожилые пациенты старшего возраста наиболее часто страдают сочетанием ИБС с другими нозологиями и имеют множество факторов риска. Также выбор группы пациентов со стабильной ИБС позволил нам получить информацию о влиянии потенциально нефротоксичных препаратов на частоту КИ-ОПП. Ведь именно эти пациенты принимают часто большое количество препаратов одновременно. Когда нами планировалась работа и начинал набираться материал, данных о влиянии ИАПФ и БРА на риск развития ОПП было получено еще недостаточно [309], [310], [311], [312], [313]. Чего нельзя было сказать о таких лекарственных средствах, как метформин, циклоспорин, бета-блокаторы, НПВС. Также в настоящее время у ученых есть опасения, что новый класс препаратов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2, могут способствовать развитию ОПП [314].

Особенно внимательно следует подходить к введению КВ пациентам старшего возраста. Как известно, количество пожилых пациентов растет в большинстве стран мира с каждым годом. Соответственно, растет и количество пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний, обращающихся к кардиологам, что с высокой вероятностью может привести к росту частоты КИ-ОПП и других перипроцедурных осложнений.

В нашем исследовании частота КИ-ОПП во всей группе составила 12,9%, что в целом согласуется с данными других исследователей, изложенными ранее. При этом, важно отметить, что частота этого осложнения ЧКВ действительно достоверно снизилась за 5 лет набора материала, с 18,5% в 2012-2013 годах до 6% в 2017 году.

После получения предварительных результатов в 2012 году нами стали проводиться обучающие мероприятия для врачей стационара, были выданы памятки с указанием потенциальных факторов риска, объяснена тактика ведения пациентов с метформином и важность его отмены накануне и после введения йодсодержащего контрастного вещества внутриаартериально. Тему КИ-ОПП стали обсуждать как на научных конференциях, так и в отечественной и зарубежной литературе [244], [315], [316].

Вышеуказанные мероприятия имели большое значение для снижения частоты КИ-ОПП в 3 раза, как и было нами достоверно показано. Важно отметить, что добиться столь значимого снижения удалось в популяции пациентов более старшего возраста и большим количеством факторов риска. А доля больных, получавших метформин, была выше в 2017 году по сравнению с 2012 годом.

Таким образом, полученное снижение частоты КИ-ОПП не может быть обусловлено выбором более молодых пациентов с менее отягощенным анамнезом и опасениями вводить внутриаартериально контрастное вещество более пожилым пациентам с наличием нескольких сопутствующих заболеваний, что, однако, имеет место в ряде стационаров до сих пор.

Вполне закономерным является и то, что в наблюдательном исследовании большую часть пациентов со стабильной ИБС составляли мужчины старше 60 лет с избыточной массой тела, а частота АГ в нашей выборке была высокой (84,4%). Сопутствующие факторы риска, очевидно, повышали риск развития КИ-ОПП, однако, в логистической регрессионной модели статистически значимыми оказались именно исходные уровни сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации и разница в значениях креатинина до и после введения контрастного вещества.

Таким образом, крайне важную роль играет оценка исходной информации о больном, помимо подсчета баллов по традиционным шкалам Mehran [10], Maioli [220] и другим. Значительные колебания уровня сывороточного креатинина также являются важным прогностическим фактором, требующим своевременного выявления.

Исследователи много лет обращают внимание на то, что механизм развития острого повреждения почек у пациентов после плановой ангиопластики с введением контрастного вещества является многокомпонентным. Непосредственное нефротоксичное влияние контрастного агента является лишь одним из многих звеньев патогенеза этого опасного осложнения рентгенэндоваскулярных вмешательств.

Пациенты со стабильной ИБС как в Российской Федерации, так и в мире, представляют собой гетерогенную группу больных, чаще всего, пожилого и старческого возраста с различным сочетанием сопутствующих заболеваний и иных факторов риска [272]. Обследованная нами выборка пациентов и популяционная пирамида это наглядно подтверждают. Некоторые из этих состояний уже достаточно хорошо изучены, в то время как данных о других (анемии, гиперурикемии) в популяции больных со стабильной ИБС, требующих проведения ангиографии – единичны и разрозненны. Риск прогрессирующего снижения функции почек после развития острого повреждения с увеличением количества факторов риска у пациента растет экспоненциально [272]. Понимание того, какие именно сочетания факторов риска являются наиболее опасными и требуют пристального внимания врача, может позволить тщательнее проводить отбор и подготовку пациентов, требующих КАГ и дальнейшего вмешательства на коронарных артериях. Многие специалисты склонны по-прежнему относить КИ-ОПП к относительно неопасным повреждениям почек [112], [113]. Однако, данных проспективных исследований об отдаленных последствиях этого синдрома у пациентов с хронической ИБС, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии и имеющих показания для проведения КАГ и ЧКВ, недостаточно [272].

Отечественными учеными делались попытки разработать алгоритмы профилактики с использованием новых биомаркеров повреждения почек на малых выборках (84 пациента) [224]. Но роль биомаркеров в разработке алгоритмов профилактики требует дальнейших исследований. Нельзя исключить, что наиболее верным будет использование панели или сочетания биомаркеров как почечного стресса, так и уже начавшегося повреждения почек [272].

Исследователи в течение долгого времени стараются разработать шкалу оценки риска с использованием данных, которые доступны до проведения вмешательства. Ведь в ряде работ фигурирует либо объем контраста, который становится известен уже после проведения вмешательства, либо индексы с использованием сведений о его количестве. В полученной нами модели и формуле логит-модели объем вводимого контрастного вещества не фигурирует, а все факторы риска должны быть известны врачу до проведения исследования с внутриаартериальным введением контрастного агента [272].

Объем выборки (1023 человека) и проспективный характер исследования позволяет отнести нашу работы к средней выборке. По сравнению с другими работами, также использовавшими развитие КИ-ОПП в качестве конечной точки, популяция в нашем исследовании приблизительно соответствует по возрасту данным профессора Mehran и соавт. и несколько моложе выборки Maioli и соавт. Соотношение мужчин и женщин сопоставимо во всех работах с преобладанием лиц мужского пола свыше 70%. При этом, женский пол относится к факторам риска не только по нашим данным, но и по сведениям зарубежных коллег [272].

К ограничениям работы может быть отнесен факт набора материала в учреждениях города Москвы. Очевидно, что включения данных региональных центров позволило бы увеличить ценность и точность работы. Также получение результатов позже 48 часов после вмешательства у максимально возможного количества пациентов, позволило бы оценить и дополнительные случаи КИ-ОПП развивающиеся в интервале 48-72 часа. Требуется проведение проспективных исследований с учетом уже полученных данных для стратификации больных и

проведения профилактически развития КИ-ОПП с учетом оценки индивидуального риска.

Группа пациентов с сочетанием стабильной ИБС и сердечной недостаточности более подвержены развитию КИ-ОПП. Однако, наличие сердечной недостаточности в ряде случаев может вызвать сомнения в целесообразности введения дополнительного объема кристаллоидных растворов. Скорость введения физиологического раствора из расчета 0,5 мл/кг/ч, по нашему опыту, является безопасной для этой группы пациентов и не приводила к развитию декомпенсации [287].

За весь период наблюдения используемые контрастные вещества не менялись, таким образом, этот фактор нельзя рассматривать как влияющий на полученные результаты.

Как известно, количество пожилых пациентов, пациентов с хронической болезнью почек, сахарным диабетом и другими факторами риска продолжает расти с каждым годом, что и получило подтверждение в нашей работе. Можно было бы ожидать, что эти тенденции приведут к заметному увеличению количества случаев КИ-ОПП. Однако, четкое понимание врачами этой нозологии и мер профилактики и ее лечения позволило в нашей выборке, наоборот, достоверно снизить частоту этого потенциально предупреждаемого осложнения проведения ЧКВ [287].

Во многих работах сахарный диабет фигурирует в качестве признанного фактора риска развития КИ-ОПП [166]. Более 20 лет назад было проведено одно из первых исследований, Iohexol Cooperative Study, продемонстрировавшее, что СД не является независимым фактором риска, а, скорее, увеличивает риск у пациентов с уже имеющейся ХБП на фоне СД [167]. До сих пор у ученых нет единого мнения о СД как независимом факторе риска при сохранной функции почек [168], [169]. В то же время, как показал Marenzi и соавт., острая гипергликемия способствует увеличению как частоты КИ-ОПП, так и внутрибольничной летальности [170]. Продолжают исследоваться механизмы влияния СД на риск развития КИ-ОПП и различные звенья патогенеза [317].

Вероятно, необходимо точнее оценивать функцию почек и возможное наличие хронической болезни почек [153], часто имеющейся у больных с СД. В нашей выборке подавляющее большинство пациентов страдало артериальной гипертензией в сочетании с хронической ИБС, что также вносит неоспоримый вклад в увеличение риска развития хронической болезни почек, которая является доказанным фактором риска развития КИ-ОПП.

Уровень гидратации также является одним из ключевых в профилактике развития КИ-ОПП. Ученые признают важность персонализированного подхода к профилактике и лечению КИ-ОПП, в том числе с помощью предварительной оценки фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии. Данные развернутого исследования сердца позволили бы внести ясность в стратификацию риска у исследуемой нами группы пациентов.

Также важно оценивать влияние проводимой медикаментозной терапии на риск развития КИ-ОПП. Ведь известно, насколько опасным может быть проведение исследований с внутриаартериальным введением контрастных веществ без отмены метформина, широко применяющегося у пациентов с СД. Применение метформина самого по себе не считается фактором риска развития КИ-ОПП, но перед проведением процедур с исследованием КВ требуется особая осторожность у пациентов, принимающих его [184]. Указанные особенности проводимого лечения требуют проведения отдельного подробного анализа.

По данным многочисленных исследований, пациенты с ожирением значительно чаще страдают АГ. А сочетание стабильной ИБС, АГ и ожирения встречается в практике врача все чаще. Учитывая сочетанный характер заболеваний, пациенты нуждаются в приеме целого ряда препаратов, некоторые из которых могут негативно влиять на функцию почек. Однако, даже получая оптимальную медикаментозную терапию, ряд пациентов нуждается в проведении коронарной ангиографии и, возможно, ЧКВ. Эти вмешательства сопровождаются внутриаартериальным введением контрастных веществ, которые в свою очередь могут негативно повлиять на функцию почек вплоть до развития терминальной болезни почек.

Пациентам с ожирением зачастую реже удается достичь целевых уровней артериального давления [318]. Это может быть обусловлено как наличием сочетанной патологии в виде синдрома обструктивного апноэ сна, патологии почек, так и низкой приверженностью пациентов к лечению.

Таким образом, очевидно, что пациенты этой группы относятся к группе высокого и очень высокого риска и требуют повышенного внимания при подготовке к проведению различных вмешательств, особенно инвазивного характера.

Работ, посвященных прицельному изучению группы пациентов с АГ и ожирением в сочетании со стабильной ИБС и нуждающихся в проведении КАГ и ЧКВ, не так много. Как правило, эти исследования являются субанализами других более крупных работ. Безусловно, такой подход влияет на полученные результаты. Тем не менее, такой подход позволяет учесть реальную частоту как отдельных заболеваний и факторов риска, так и изучить различные их сочетания. Наша работа не является исключением в плане подобного дизайна и представляет собой анализ более крупного массива данных.

В работе обращает на себя внимание заметно большее количество женщин с ожирением, нежели без него. При этом частота КИ-ОПП у женщин с ожирением оказалась ниже, чем у мужчин с ожирением. А, как известно, женский пол является фактором риска развития не только КИ-ОПП, но и ОПП другой этиологии. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных влиянию пола у пациентов с ожирением, АГ и ИБС на риск развития КИ-ОПП. Описанный ранее «парадокс ожирения» может также оказывать влияние на риск развития КИ-ОПП у пациенток женского пола [319], [320], [321], [322].

Учитывая, что KDIGO планирует включать КИ-ОПП в раздел новых рекомендаций вместе с ОПП, индуцированным другими нефротоксичными препаратами и средствами, требуется проведение дальнейших более крупных исследований в этом направлении вместе с клиническими фармакологами [323].

В нашей работе сахарный диабет, ожирение и гиперурикемия как факторы риска КИ-ОПП не продемонстрировали своей значимости, в отличие от протеинурии у

группы пациентов с АГ. При этом, в нашей выборке пациентов со значимым снижением СКФ (ниже 45 мл/мин/1,73 м²) включено было крайне мало. ХБП является известным независимым фактором риска развития КИ-ОПП. Так, анализ данных 985737 больных, которым проводилось ЧКВ подтвердил, что тяжелая ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) являлась мощнейшим независимым фактором риска контраст-ассоциированного ОПП [149]. Однако в работе использовались критерии AKIN, а не KDIGO.

Проведенный логистический регрессионный анализ подтвердил значимость протеинурии и исходного уровня сывороточного креатинина как факторов риска у пациентов с АГ и хронической ИБС. Также в разработанной нами модели статистически значимым фактором риска стал объем контраста. При этом, важно отметить, что до сих пор не определен безопасный объем КВ, который может быть введен пациенту, особенно больным с несколькими сопутствующими заболеваниями и факторами риска. Высказано предположение, что объем КВ необходимо ограничивать объемом, не превышающим в 2,5 раза исходную рСКФ [324], [325]. Однако, всем известна погрешность, связанная с использованием рСКФ, а не истинной СКФ у исследуемой нами группы пациентов. Требуется проведение дальнейших многоцентровых рандомизированных исследований с четкими критериями включения.

Как известно, проведение коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с сердечной недостаточностью сопряжены с рядом трудностей как для врача, так и для пациента. Наличие выраженной одышки и вынужденное положение ортопноэ не позволяют сохранять горизонтальное положение, более удобное для оператора и самого пациента. Кроме того, нарушение водного баланса, столь типичное для пациентов с сердечной недостаточностью, затрудняет выбор оптимальной тактики лечения и профилактики КИ-ОПП.

Многие практикующие врачи опасаются проводить адекватную профилактику КИ-ОПП, включающую внутривенную гидратацию кристаллоидными растворами, опасаясь развития декомпенсации ХСН в виде нарастания одышки, застойных

явлений в легких вплоть до отека. Хотя установлено, что проведение профилактической гидратации со скоростью 0,5 мл/кг/ч является безопасным и эффективным для больных ХСН [326]. Исследование POSEIDON заслуживает особого внимания, поскольку наглядно демонстрирует важность персонализированного подхода в профилактике КИ-ОПП, особенно с учетом гемодинамических показателей [124]. Важность оценки фракции выброса левого желудочка фигурировала еще в 2010 году в шкале Maioli и соавт [220].

Проблема определения и коррекции водного дисбаланса продолжает оставаться краеугольным камнем в лечении многих видов острого повреждения почек. Наглядно демонстрирует важность дальнейших исследований в этом направлении тот факт, что объем контраста оказался статистически достоверно важным фактором риска развития КИ-ОПП в отличие от ранее проведенного анализа всех пациентов нашей выборки, включая и тех, у кого ХСН диагностирована не была.

Контраст-индуцированное острое повреждение почек относится к синдромам, развития которых можно не допустить при верной и тщательной оценке множества факторов риска. Многие исследования, в том числе проводимые отечественными учеными [111], являются ретроспективными. Такой подход позволяет оценить большее количество данных, но обладает и своими ограничениями. Преимуществом нашей работы является то, что она являлась многоцентровой и проспективной [292].

Длительный срок наблюдения также выгодно отличает эту работу, позволяя оценить отдаленные результаты развития КИ-ОПП и доказывая прогностическую значимость этого осложнения для больных с хронической ИБС. Наше исследование показало, что при пятилетнем наблюдении за пациентами, перенесшими КИ-ОПП, риск развития острой декомпенсации сердечной недостаточности и инсульта выше, чем других конечных точек. Однако, малое количество событий все же не позволяет судить об этом с полной уверенностью. А через почти 6 лет наблюдения риск сердечно-сосудистой смертности у больных с КИ-ОПП и без него оказывается сопоставим.

Исследование коллег из Иордании продемонстрировало, что при наблюдении в течение 4 лет за пациентами с КИ-ОПП увеличения смертности и риска повторных сердечно-сосудистых вмешательств не отмечалось. Однако, ими было установлено, что риск развития ХБП был повышен у пациентов в течение столь длительного периода наблюдения [327]. Важно подчеркнуть, что наша работа выполнялась именно с точки зрения кардиологов, и именно поэтому мы не отслеживали так называемые «почечные» конечные точки. Вероятно, проследить взаимосвязь сердечно-сосудистых и «почечных» неблагоприятных событий также было бы интересно, но, вероятно, для специалистов более широкого профиля.

Взаимосвязь КИ-ОПП и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по-прежнему остается мало изученной проблемой. Если для ОПП как синдрома в целом ряд таких работ есть, то для КИ-ОПП подобной информации в литературе практически нет. Был опубликован систематический обзор, включивший 70031 пациента из 14 исследований, который позволил выяснить, что КИ-ОПП ассоциируется с повышенным риском больших сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смертность, ИМ, реокклюзию сосуда, на котором проводилось вмешательство или необходимость в проведении реваскуляризации, инсульт, сердечную недостаточность [328]. Описываемые конечные точки и результаты соответствуют нашим данным о повышении риска инсульта и декомпенсации сердечной недостаточности в течение пятилетнего периода наблюдения пациентов, перенесших КИ-ОПП.

Когортное исследование, в котором были проанализированы данные 140000 госпитализированных пациентов, позволило выяснить, что у 20% из 31245 пациентов с ОПП развилось то или иное сердечно-сосудистое осложнение в течение года после выписки из стационара [329]. Однако, объем нашей выборки существенно уступает этому исследованию.

Стоит подчеркнуть, что в нашей работе был произведен анализ влияния потенциально нефротоксичных препаратов на риск развития КИ-ОПП и вторичные конечные точки. Однако, подавляющее большинство пациентов страдали АГ и получали бета-блокаторы. Для метформина и НПВС не было получено

достоверных результатов о неблагоприятном влиянии как на развитие КИ-ОПП, так и вторичных конечных точек [283].

Эпидемиологические исследования показали, что меры профилактики КИ-ОПП позволяют замедлить прогрессирование ХБП и предотвратить переход ОПП в ХБП. Таким образом, такие мероприятия, как снижение АД, контроль уровня гликемии (для пациентов с СД), ингибирование РААС, прием статинов, потенциально могут улучшить отдаленный прогноз пациентов с ОПП. К сожалению, в настоящее время таких работ, посвященных оценке отдаленного прогноза КИ-ОПП, проведено не было. Как правило, исследователи тщательно анализируют протоколы профилактики КИ-ОПП непосредственно до и после введения КВ, а не в отдаленном периоде.

Важно отметить, что оценка экономического бремени КИ-ОПП является одной из важнейших и интереснейших нерешенных задач. Как известно, КИ-ОПП увеличивает риск, по данным ряда авторов, как смертности, так и инвалидизации, существует риск развития ХБП с последующим переходом на гемодиализ, что также является дорогостоящим пожизненным методом лечения. Несвоевременная выписка пациентов из стационара после проведения ЧКВ, а также амбулаторное проведение КАГ и ЧКВ пациентам с большим количеством факторов риска таит в себе множество опасностей. Ведь, как известно, точно оценить наличие синдрома КИ-ОПП можно не ранее, чем через 48 часов. Следовательно ранняя выписка из стационара до получения результатов биохимического анализа крови и определения уровня креатинина может привести к недоучету как количества случаев КИ-ОПП, так и недооценки количества осложнений ЧКВ с последующими неблагоприятными исходами для пациента.

Наше исследование продемонстрировало, что снизить частоту КИ-ОПП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, принимающими большое количество препаратов, возможно. Пациенту ни в коем случае не должно быть отказано в необходимой специализированной высокотехнологичной помощи ни в случае исходно высокого уровня креатинина, ни при ранее перенесенного онкологическом процессе, ни при аллергии на йод или местные анестетики. Для

любого из указанных состояний разработаны и давно изучены схемы подготовки как для плановых пациентов, так и для экстренных, поступающих в стационар с ИМ. Крайне важным является обучение врачей оценке риска до вмешательства с внутриартериальным введением контрастного вещества, мерам профилактики. Но не менее важным аспектом работы является обучение пациентов и повышение их приверженности лечению, ведь именно совокупность указанных мер позволит добиться снижения количества осложнений ЧКВ и улучшения прогноза коморбидных пациентов с хронической ИБС, которым показано проведение вмешательств с внутриартериальным введением КВ.

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 [272].

Список сокращений и условных обозначений

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

Список литературы

1. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's 0 by 25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): A human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616–43.
2. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84(3):457–67.
3. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: An increasing global concern. *Lancet* [Internet]. 2013;382(9887):170–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60647-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60647-9)
4. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 May 1;3(3):881 LP – 886. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/content/3/3/881.abstract>
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum J a, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* [Internet]. 2004;8(4):R204-12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=522841&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar C V., et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013;61(5):649–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.349>
7. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482–93.

8. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury—epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2014 Jan 21;10:193. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.282>
9. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: A report from the American Heart Association. Vol. 137, *Circulation*. 2018. 67–492 p.
10. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;44(7):1393–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.068>
11. Hofhuis JG, van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes JH, Spronk PE. The effect of acute kidney injury on long-term health-related quality of life: a prospective follow-up study. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(1):R17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356544>
12. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: Experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(3):335–43.
13. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The Effect of Acute Renal Failure on Mortality: A Cohort Analysis. *JAMA* [Internet]. 1996 May 15;275(19):1489–94. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530430033035>
14. Peitzman SJ (Steven J. History of the Treatment of Renal Failure by Dialysis (review). *Bull Hist Med*. 2005;79(3):606–8.
15. Swann R, Merrill J. Epy The Clinical Course of Acute Renal Failure. *Medicine* 1953; 32(2):p. 215–92.
16. Schreiner GE. The Roaring 50s: Acute Renal Failure and Dialysis of Drugs, Poisons, and Nephrotoxins. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1990;16(6):520–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)81035-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)81035-3)
17. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* [Internet]. 2001;27(11):1685–8. Available from:

<https://doi.org/10.1007/s00134-001-1120-6>

18. Liaño F, Pascual J, Gámez C, Gallego A, Bajo MA, Sicilia LS, et al. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int.* 1996;50(3):811–8.
19. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2178–87.
20. Srisawat N, Hoste EEA, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010;29(3):300–7.
21. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2002;8(6). Available from: https://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2002/12000/Developing_a_consensus_classification_system_for.5.aspx
22. Chertow GM. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998;104(4):343–8.
23. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM. Acute renal failure in intensive care units - Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;24(2):192–8.
24. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Tan I, Bouman C. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2005;294(7):813–8.
25. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(2):221. Available from: <http://ccforum.com/content/17/2/221%5Cnpapers3://publication/doi/10.1186/cc12530>
26. Perrone R, Madias N, Levey A. Serum Creatinine as an Index of Renal Function: New Insights into Old Concepts. 1992;38(10):1933–53. Available from: <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2012/med/pdf/12M145.pdf>
27. Eknoyan G. Emergence of the Concept of Acute Renal Failure. *Am J Nephrol* 2002. 2002;22:225–30.
28. Behrend T, Miller SB. Acute renal failure in the cardiac care unit: Etiologies,

- outcomes, and prognostic factors. *Kidney Int.* 1999;56(1):238–43.
29. Lameire N, Biesen W Van, Vanholder R. Seminar Acute renal failure. *Lancet* 2005;417–30.
 30. Barasch J, Zager R, Bonventre J. Acute kidney injury : a problem of definition. *Lancet.* 2017;389:779–81.
 31. Kellum J, Lameire N. The definition of acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10117):202–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31630-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31630-6)
 32. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Renal Failure: Definition, Outcome Measures, Animal Models, Fluid Therapy and Information Technology Needs. *Crit Care* [Internet]. 2004;8(4):r204-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312219><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC522841><http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc2872>
 33. Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human “acute tubular necrosis”: Limited data and flawed animal models. *Kidney Int.* 2001;60(4):1220–4.
 34. Erley CM, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, et al. Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2001;29(8):1544–50.
 35. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(1):3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
 36. Hocine A, Defrance P, Lalmand J, Delcour C, Biston P, Piagnerelli M. Predictive value of the RIFLE urine output criteria on contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *BMC Nephrol* [Internet]. 2016;17(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0243-5>
 37. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1837–43.
 38. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V., Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.

- Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):1–8.
39. Eknayan G. Emergence of the Concept of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):308–13.
 40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(1 Suppl 1):S1-266.
 41. Ronco C, Kellum JA, Mehta R. Acute dialysis quality initiative (ADQI). *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1555–8.
 42. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V., Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3365–70.
 43. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2000;36(5):1542–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00917-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00917-7)
 44. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1597–605.
 45. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2194–201.
 46. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):1–10.
 47. Jin K, Murugan R, Sileanu FE, Foldes E, Priyanka P, Clermont G, et al. Intensive Monitoring of Urine Output Is Associated With Increased Detection of Acute Kidney Injury and Improved Outcomes. *Chest [Internet]*. 2017;152(5):972–9.

Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.011>

48. M, Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, Chamuleau RAFM, Schultz MJ, et al. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16(5).
49. MacEdo E, Malhotra R, Bouchard J, Wynn SK, Mehta RL. Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients. *Kidney Int*. 2011;80(7):760–7.
50. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2011;1(1):13. Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/13>
51. Engoren M, Maile MD, Heung M, Jewell ES, Vahabzadeh C, Haft JW. Creatinine Elevation , and Death. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017;103(4):1229–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.07.036>
52. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613–21.
53. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2231–8.
54. Kdigo. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury: Online Supplementary Tables. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(Suppl 1).
55. Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, Palevsky P, Ronco C, Bellomo R, et al. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2002;62(5):1855–63.
56. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1913–7.
57. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004;30(1):33–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2078-3>

58. Praught ML, Shlipak MG. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(3):265–70.
59. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1692–702.
60. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1569–74.
61. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13:1–9.
62. Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care*. 2008;12(6):1–10.
63. Смирнов А.В., Каюков И. Г., Добронравов В.А. РАШ. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология*. 2014;18(2):8–24.
64. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Добронравов В. А. КАГ. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ : НЕКОТОРЫЕ УРОКИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИНИЦИАТИВ *Нефрология*. 2008;12(3):7–12.
65. Королев В. А. МВИ. Острая почечная недостаточность и острое повреждение почек: некоторые исторические аспекты синдромов. *Вестник Балтийского федерального университета им И Канта*. 2017;(3):58–70.
66. Якубцевич РЭ, Спас ВВ, Протасевич ПП. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК. Часть 1. *J Grodno State Med Univ*. 2016;(2):22–6.
67. Якубцевич РЭ, Спас ВВ, Протасевич ПП. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК. Часть 2. *J Grodno State Med Univ*. 2016;(3):6–11.
68. Колесников СВ, Борисов АС. Острое почечное повреждение : новые аспекты известной проблемы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013;(4):69–73.

69. Копылова ЮВ, Поз ЯЛ, Строков АГ, Попцов ВН, Воронина ОВ, Ухренков СГ, et al. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК : ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ. 2010;12(1):94–9.
70. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* [Internet]. 2012;81(9):819–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.339>
71. Eknoyan G. Kidney disease: Wherefore, whence, and where to? *Kidney Int* [Internet]. 2007;71(6):473–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002171>
72. Warnock DG. Towards a definition and classification of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(11):3149–50.
73. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C, Mehta R, Clark W, Levin NW. The 3rd International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). 2005;28(5):441–4.
74. Levin A, Stevens LA. Executing change in the management of chronic kidney disease: Perspectives on guidelines and practice. *Med Clin North Am*. 2005;89(3):701–9.
75. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241–57.
76. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, Eckardt KU, Bonventre J V., Lombardi R, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):864–8.
77. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1203–10.
78. Thakar C V, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration study*. 2009;37(9):19–21.
79. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and

- Outcomes in Acute Kidney Injury : A Comprehensive Population-Based Study. *JASN*. 2007;18(4):1292–8.
80. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U . S . veterans : focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(10):1089–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.332>
81. Coca S, Yusuf B, Shlipak M, Garg A, Parikh C. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute. *AJKD* [Internet]. 2009;53(6):961–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.11.034>
82. Wald R, Quinn RR, Li P, Scales DC. Chronic Dialysis and Death Among Survivors of Acute Kidney Injury Requiring Dialysis. *JAMA*. 2015;302(11):1179–85.
83. Au TH, Bruckner A, Mohiuddin SM, Hilleman DE. The Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Ann Pharmacother*. 2014;48(10):1332–42.
84. Kane-Gill SL, Bauer SR. AKD—the time between AKI and CKD: What is the role of the pharmacist? *Hosp Pharm*. 2017;52(10):663–5.
85. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute Kidney Injury. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9843):756–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61454-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61454-2)
86. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli S V., Assanelli E, Marana I, De Metrio M, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* [Internet]. 2013;111(6):816–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.046>
87. Полушин ЮС, Соколов ДВ. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(5):54–64.
88. Мензоров МВ, Шутов АМ, Серов ВА, Саенко ЮВ. Тип тромболитического препарата и частота острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда. *Кардиология*. 2015;55(2):16–20.
89. Мензоров МВ, Шутов АМ, Макеева ЕР, Серов ВА, Саенко ЮВ, Страхов АА.

- Острое повреждение почек и внутригоспитальная летальность у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Фундаментальные исследования. 2012;12(1):100–3.
90. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, Feehally J, Harris D, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA*. 2017;317(18):1864–81.
 91. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607–25.
 92. Kellum JA. Why are patients still getting and dying from acute kidney injury? *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(6):513–9.
 93. Ferlazzo ML, Devic C, Granzotto A, Charvet A-M, Pilleul F, Colin C, et al. DNA breaks induced by iodine-containing contrast medium in radiodiagnostics: a problem of tungsten? *Eur Radiol Exp*. 2018;2(1).
 94. Moran ME. Urolithiasis. Springer; 2016.
 95. Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines on the safe use of iodinated contrast media. *Eur J Radiol*. 2006;60(3):307–13.
 96. Swartz RD, Rubin JE, Leeming BW, Silva P. Renal failure following major angiography. *Am J Med*. 1978;65(1):31–7.
 97. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JAYB, Harrington JT. Hospital-Acquired Renal Insufficiency : A Prospective Study. 1983;74(February):243–8.
 98. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68(1):14–22.
 99. Katholi RE. Contrast-induced Nephropathy — Update and Practical Clinical Applications. *US Cardiovasc Dis*. 2006;73–80.
 100. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, Zhang S, Blankenship J, Bhalla NP, et al. Prevention of contrast induced nephropathy: Recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(1):135–40.
 101. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *Cardiovasc Intervent Radiol [Internet]*.

- 2005;172(11):1461–71. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Retrieve&list_uids=16419278&dopt=abstractplus%5Cnpapers://133b2da2-5c27-45c9-8290-6952d86f249c/Paper/p5093
102. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: Review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1763–71.
 103. Rich M, Crecelius C. Incidence , Risk Factors , and Clinical Course of Acute Renal Insufficiency After Cardiac Catheterization in Patients 70 Years of Age or Older Prospective Study. *Arch Intern Med*. 1990;150:1237–42.
 104. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int [Internet]*. 2005;68(5):2256–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16221227>
 105. Gleeson T, Bulugahapitiya S. Contrast-Induced Nephropathy. *AJR*. 2004;183(December):1673–89.
 106. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: The wheel has turned 360 degrees. *Acta radiol*. 2008;49(6):646–57.
 107. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation*. 2006;113(14):1799–806.
 108. Li JH, He NS. Prevention of iodinated contrast-induced nephropathy. *Chin Med J [Internet]*. 2011;124(23):4079–82. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22340345>
 109. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, Hervas-Malo M, Taylor DA, Teo KK. ORIGINAL INVESTIGATIONS Pathogenesis and Treatment of Kidney Disease Forced Euvolemic Diuresis With Mannitol and Furosemide for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With CKD Undergoing Coronary Angiography: A Randomized Controlled Trial. *Yajkd [Internet]*. 2009;54(4):602–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.024>
 110. Kohtz C, Thompson M. Contrast medium-induced nephropathy. *AJN [Internet]*. 2007;107(9):40–9. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17091605>

111. Вершинина ЕО, Репин АН. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях. Сибирский медицинский журнал. 2016;31(3):61–7.
112. Lakhal K, Robert-Edan V, Ehrmann S. In the Name of Contrast-Induced Acute Kidney Injury.... Chest [Internet]. 2020;157(4):751–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.009>
113. Caspi O, Habib M, Cohen Y, Kerner A, Roguin A, Abergel E, et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? J Am Heart Assoc. 2017;6(6):1–10.
114. Lakhal K, Ehrmann S. Iodinated Contrast Medium Renal Toxicity: The Phantom Menace of Much Ado About Nothing? Crit Care Med. 2017;45(7):e745–6.
115. Wilhelm-leen E, Montez-rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017;28(2):653–9.
116. Zhao F, Lei R, Yang SK, Luo M, Cheng W, Xiao YQ, et al. Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. Cancer Imaging. 2019;19(1):1–8.
117. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): A randomized comparison of 3 preventive strategies. Circulation. 2007;115(10):1211–7.
118. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airolidi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, et al. Renal insufficiency after contrast media administration trial II (REMEDIAL II): Renalguard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. Circulation. 2011;124(11):1260–9.
119. Briguori C, D'Amore C, De Micco F, Signore N, Esposito G, Napolitano G, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial III: Urine flow rate-guided versus left-ventricular end-diastolic pressure-guided hydration in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. Rationale and design.

- Catheter Cardiovasc Interv. 2020;95(5):895–903.
120. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: Incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*. 2012;125(25):3099–107.
 121. Салахова ЮФ, Дупляков ДВ, Перунова ЕР, Бурназян СЕ, Баженова ЭИ, Косицина ГВ, et al. Вероятность развития контрастиндуцированной нефропатии в кардиологической клинике — факторы риска и возможности профилактики. *Артериальная гипертензия*. 2012;18(3):222–7.
 122. Slocum NK, Grossman PM, Moscucci M, Smith DE, Aronow HD, Dixon SR, et al. The changing definition of contrast-induced nephropathy and its clinical implications: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J* [Internet]. 2012;163(5):829–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2012.02.011>
 123. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378(7):603–14.
 124. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AYJ, Jorgensen M, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9931):1814–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60689-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60689-9)
 125. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. 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. *Lancet*. 2017;389(10076):1312–22.
 126. KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(1):124–38. Available from: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
 127. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Contrast-induced

- nephropathy: An “all or none” phenomenon? *Angiology*. 2015;66(6):508–13.
128. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 29;380(22):2146–55. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256>
129. Davenport MS, Fine D, Weinreb JC. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*. 2020;(294):660–8.
130. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(2):247–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.05.013>
131. Белялов ФИ. Острый коронарный синдром и нарушение функции почек. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):72–8.
132. Nikolsky E, Aymong ED, Dangas G, Mehran R. Radiocontrast nephropathy: Identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(SUPPL. 1):7–14.
133. Weisbord SD, Palevsky PM, Kaufman JS, Wu H, Androsenko M, Ferguson RE, et al. Contrast-Associated Acute Kidney Injury and Serious Adverse Outcomes Following Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(Revision under resubmission).
134. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930–6.
135. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259–64.
136. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med*. 1990;89(5):615–20.
137. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, Gandolfini I, Corrado S, Piotti G, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol* [Internet]. 2018;31(6):797–812. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1007/s40620-018-0498-y>

138. Parfrey P, Griffiths S, Barrett B, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med*. 1989;320:143–9.
139. Detrenis S, Meschi M, Bertolini L, Savazzi G. Contrast Medium Administration in the Elderly Patient: Is Advancing Age an Independent Risk Factor for Contrast Nephropathy after Angiographic Procedures? *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(2):177–85.
140. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):223–8.
141. Kim JH, Yang JH, Choi SH, Song Y Bin, Hahn JY, Choi JH, et al. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2014;114(12):1830–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.09.022>
142. Sidhu RB, Brown JR, Robb JF, Jayne JE, Friedman BJ, Hettleman BD, et al. Interaction of Gender and Age on Post Cardiac Catheterization Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008;102(11):1482–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.037>
143. Li J, Li Y, Xu B, Jia G, Guo T, Wang D, et al. Short-term rosuvastatin therapy prevents contrast-induced acute kidney injury in female patients with diabetes and chronic kidney disease: A subgroup analysis of the TRACK-D study. *J Thorac Dis*. 2016;8(5):1000–6.
144. Скородумова ЕА, Костенко ВА, Ильина ВА, Сиверина АВ, Фёдоров АН. Взаимовлияние фоновой хронической болезни почек и острого канальцевого повреждения у пациентов с инфарктом миокарда. *Трансляционная медицина*. 2016;3(2):40–5.
145. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast

- medium administration: A systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;267(1):119–28.
146. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int [Internet]*. 2006;69(SUPPL. 100):S11–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000368>
147. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98(6 SUPPL. 1):27–36.
148. Aubry P, Brillet G, Catella L, Schmidt A, Bénard S. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol [Internet]*. 2016;17(1):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0385-5>
149. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the NCDR cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):1–9.
150. Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Knutson KL, Lewis TT, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2020 Update A Report From the American Heart Association. 2020. 139–596 p.
151. Conen D, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ, Mueller C. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2006;110(2):237–41.
152. Tao Y, Dong W, Li Z, Chen Y, Liang H, Li R, et al. Proteinuria as an independent risk factor for contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients with stroke undergoing cerebral angiography. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(5):445–8.
153. Кобалава ЖД, Виллевалде СВ, Ефремовцева МА. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(2):138–46.

154. Rosenstock JL, Gilles E, Geller AB, Panagopoulos G, Mathew S, Malieckal D, et al. Impact of heart failure on the incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(4):1049–54.
155. Qian G, Liu CF, Guo J, Dong W, Wang J, Chen Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by adequate hydration combined with isosorbide dinitrate for patients with renal insufficiency and congestive heart failure. *Clin Cardiol*. 2019;42(1):21–5.
156. Искендеров БГ, Сисина ОН. Метаболический синдром и риск развития острого повреждения почек у больных, подвергшихся аортокоронарному шунтированию. *Российский кардиологический журнал*. 2015;125(9):44–50.
157. Сигитова ОН, Богданова АР. Прогнозирование риска острого почечного повреждения у больных ишемической болезнью сердца. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(5):18–23.
158. Toprak O. Conflicting and New Risk Factors for Contrast Induced Nephropathy. *J Urol*. 2007;178(6):2277–83.
159. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Byrne DW, Postaci N, Bayata S, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29(1):2–9.
160. Jaipaul, Manalo R, Sadjadi S-A. Obesity is not associated with contrast nephropathy. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;213.
161. Liu Y, Tan N, Chen J, Zhou Y, Chen L, Chen S, et al. The relationship between hyperuricemia and the risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with relatively normal serum creatinine. *Clinics*. 2013;68(1):19–25.
162. Toprak O, Cirit M, Esi E, Postaci N, Yesil M, Bayata S. Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(2):227–35.
163. Zuo T, Jiang L, Mao S, Liu X, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 224, *International Journal of Cardiology*. Elsevier B.V.; 2016. 286–294 p. Available

- from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.033>
164. Guo W, Liu Y, Chen JY, Chen SQ, Li HL, Duan CY, et al. Hyperuricemia Is an Independent Predictor of Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Mortality in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2015;66(8):721–6.
 165. Li WH, Li DY, Han F, Xu T Da, Zhang YB, Zhu H. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(4):1065–70.
 166. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):819–26.
 167. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int [Internet]*. 1995;47(1):254–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.32>
 168. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: Is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):261–2.
 169. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2015;66(4):591–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.337>
 170. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J [Internet]*. 2010;160(6):1170–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.09.022>
 171. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int*. 2005;67(2):706–13.
 172. Xu J, Zhang M, Ni Y, Shi J, Gao R, Wang F, et al. Impact of low hemoglobin on

- the development of contrast-induced nephropathy: A retrospective cohort study. *Exp Ther Med*. 2016;12(2):603–10.
173. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J*. 2008;155(2):260–6.
174. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;44(9):1780–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.043>
175. Laville M, Juillard L. Contrast-induced acute kidney injury: How should at-risk patients be identified and managed? *J Nephrol*. 2010;23(4):387–98.
176. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, Barclay C, Muething S, Haslam DB, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int* [Internet]. 2016;90(1):212–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.03.031>
177. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Focus on Risk Assessment for Prevention. *Crit Care Clin* [Internet]. 2015;31(4):675–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.005>
178. Singh NP, Healthcare M, Ganguli A, Prakash A. Drug-induced kidney disease. *JAPI*. 2003;51(May 2014):970–9.
179. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: Nested case-control study. *BMJ*. 2013;346(7890):1–11.
180. Onuigbo MA. The nephrotoxic “triple whammy” of combining diuretics, ACE inhibitors, and diuretics. *BMJ*. 2013;346(February):2013.
181. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. More on the “triple Whammy”: Antihypertensive drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and acute kidney injury—a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Ren Fail*. 2014;36(7):1166–8.

182. Goldstein SL. Medication-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(6):542–5.
183. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, Sánchez Á, Martínez-Salgado C, López-Novoa JM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;167:132–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.07.011>
184. Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016;102(8):638–48.
185. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol*. 2018;28(7):2856–69.
186. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* [Internet]. 2011;21(12):2527–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-011-2225-0>
187. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Canadian association of radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: Update 2012. *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2014;65(2):96–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2012.11.002>
188. Исаев ГО, Миронова ОЮ. Острое почечное повреждение как осложнение эндоваскулярного вмешательства. Сборник клинических случаев САМКО 2018 Саммит по коронарным осложнениям. 2018;197.
189. Rajasurya V, Anjum H, Surani S. Metformin Use and Metformin-associated Lactic Acidosis in Intensive Care Unit Patients with Diabetes. *Cureus*. 2019;11(5).
190. Shams M, Dehghan P, Hosseinpanah F. Metformin and Intravascular Contrast Media: What to do in Patients Receiving Both: a Narrative Review. *Nov Biomed*. 2017;5(3):138–45.
191. Demir OM, Lombardo F, Poletti E, Laricchia A, Beneduce A, Maccagni D, et al. Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention for

- Chronic Total Occlusion Versus Non-Occlusive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 2018;122(11):1837–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.022>
192. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, Metrio M De, et al. Contrast Volume During Primary Percutaneous Coronary Intervention and Subsequent Contrast-Induced Nephropathy and Mortality. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;(150):170–177. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189906>
193. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, et al. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality. *Radiology*. 2014;273(3):714–25.
194. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1274–81.
195. Dong M, Jiao Z, Liu T, Guo F, Li G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol*. 2012;25(3):290–301.
196. Nyman U, Almén T, Jacobsson B, Aspelin P. Are intravenous injections of contrast media really less nephrotoxic than intra-arterial injections? *Eur Radiol*. 2012;22(6):1366–71.
197. Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R. Contrast medium-induced acute kidney injury: Comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2011;22(8):1159–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2011.03.020>
198. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;122(23):2451–5.
199. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, Zwerner PL, De Cecco CN, Vogl TJ, et al. Contrast-induced nephropathy. *Circulation*. 2015;132(20):1931–6.
200. Kooiman J, Seth M, Dixon S, Wohns D, LaLonde T, Rao S V., et al. Risk of acute kidney injury after percutaneous coronary interventions using radial versus

- femoral vascular access insights from the blue cross blue shield of michigan cardiovascular consortium. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(2):190–8.
201. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: Implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol.* 2008;191(2):376–82.
 202. Shacham Y, Steinvil A, Arbel Y. Acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous coronary intervention: a multifactorial entity. *J Nephrol.* 2016;29(2):169–74.
 203. Cigarroa RG, Lange R a, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med.* 1989;86(6 Pt 1):649–52.
 204. Freeman R V., O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):1068–73.
 205. Barrett J, Carlisle EJ. Metaanalysis of the Relative Nephrotoxicity of High- and Low-Osmolality Iodinated Contrast Media. *Radiology.* 1993;(188):171–8.
 206. Lameire N, Kellum J a, Group for the K a KIGW. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care [Internet].* 2013;17(1):205. Available from: <http://ccforum.com/content/17/1/205%5Cnpapers3://publication/doi/10.1186/cc11455>
 207. Seeliger E, Lenhard DC, Persson PB. Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: Lessons from animal studies. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
 208. Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int [Internet].* 2006;70(10):1811–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001887>
 209. Ko B, Garcia S, Mithani S, Tholakanahalli V, Adabag S. Risk of acute kidney injury in patients who undergo coronary angiography and cardiac surgery in close succession. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2065–70.

210. Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, González-Salvado V, Iglesias-Álvarez D, Redondo-Diéguez A, et al. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol*. 2016;67(3):262–7.
211. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1515–9.
212. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, et al. Strategies to Reduce the Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2006;98(6):59–77. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914906001548>
213. Weisbord SD, Palevsky PM. Acute renal failure in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(3):262–73.
214. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al. Volume-to-Creatinine Clearance Ratio. A Pharmacokinetically Based Risk Factor for Prediction of Early Creatinine Increase After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):584–90.
215. Sherwin PF, Cambron R, Johnson JA, Pierro JA. Contrast Dose-to-Creatinine Clearance Ratio as a Potential. 2005;40(9):598–603.
216. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast-media-induced nephrotoxicity: A consensus report. *Eur Radiol*. 1999;9(8):1602–13.
217. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165.
218. Curhan GC. Prevention of Contrast Nephropathy. *J Am Med Assoc*. 2003;289(5):606–8.
219. Perekosova O, Mironova O. Contrast-induced acute kidney injury in patients with stable CAD. In: *AKI & CRRT 2019* [Internet]. San Diego; 2019. Available from: https://www.crrtonline.com/conference/faculty/abstract_fulllist.php
220. Maioli M, Toso A, Gallopin M, Leoncini M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary

- angiography and intervention. *J Cardiovasc Med*. 2010;11(6):444–9.
221. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Musilli N, Grippo G, Ronco C, et al. Bioimpedance-Guided Hydration for the Prevention of Contrast-Induced Kidney Injury: The HYDRA Study. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2018;71(25):2880–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.022>
222. Liu Y, Chen JY, Tan N, Zhou YL, Yu DQ, Chen ZJ, et al. Safe limits of contrast vary with hydration volume for prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography among patients with a relatively low risk of contrast-induced nephropathy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):1–8.
223. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: Insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI registry. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):1–13.
224. Яркова Н.А., Боровков Н.Н. Алгоритм ранней диагностики контраст-индуцированной нефропатии с использованием биомаркеров почечного повреждения. *Современные технологии в медицине*; 2017;9(4):156–61.
225. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing Contrast Nephropathy: What Is the Best Strategy? A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(4):327–37.
226. Bettmann MA. Contrast medium-induced nephropathy: Critical review of the existing clinical evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(SUPPL. 1):12–7.
227. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: Mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2007–15.
228. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, Fabbiochi F, Montorsi P, et al. Prevention of Contrast Nephropathy by Furosemide With Matched Hydration. *JCIN [Internet]*. 2012;5(1):90–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.08.017>
229. Wong GTC, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth [Internet]*. 2007;99(4):474–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aem237>
230. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, Heretis I, Wilks MF, Spandidos DA, et al. Pharmacology & Therapeutics Contrast-induced nephropathy : Basic

concepts , pathophysiological implications and prevention strategies ☆.

Pharmacol Ther [Internet]. 2017; Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.06.009>

231. Andreucci M, Faga T, Michael A. The Renal Problems in X-Ray Based Imaging Techniques Using Iodinated Radiographic Contrast Agents. 2015;3.
232. Дунаева AP, Щербакова ЕС, Хафизов ТН, Загидуллин НШ. Контраст-индуцированная нефропатия при коронароангиографии. Практическая медицина. 2014;79(3):35–40.
233. Bonventre J V. Limb Ischemia Protects Against Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation*. 2012;(126):384–7.
234. Er F, Nia AM, Dopp H, Hellmich M, Dahlem KM, Caglayan E, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: Randomized pilot renpro trial (Renal protection trial). *Circulation*. 2012;126(3):296–303.
235. Zagidullin NS, Dunayeva AR, Plechev VV, Gilmanov AZ, Zagidullin SZ, Er F, et al. Nephroprotective effects of remote ischemic preconditioning in coronary angiography. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(3):299–307.
236. Dugbartey GJ, Redington AN. Prevention of contrast-induced nephropathy by limb ischemic preconditioning: Underlying mechanisms and clinical effects. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2018;314(3):F319–28.
237. Su X, Xie X, Liu L, Lv J, Song F, Perkovic V, et al. Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2017;69(1):69–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.07.033>
238. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):406–16.
239. Zhao S, Zhong Z, Qi G, Tian W. 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. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;221(November 2015):251–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.086>
240. Xu R, Tao A, Bai Y, Deng Y, Chen G. Effectiveness of N-Acetylcysteine for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9).
241. Wang N, Qian P, Kumar S, Yan TD, Phan K. The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;209:319–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.083>
242. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: A randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2071–9.
243. Jang J-S, Jin H-Y, Seo J-S. Sodium Bicarbonate Therapy for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Circ J*. 2012;76(September):2255–65.
244. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, Cass A, Parikh CR, Chertow GM, et al. Prevention of contrast-induced AKI: A review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1618–31.
245. Kellum JA, Zarbock A, Nadim MK. What endpoints should be used for clinical studies in acute kidney injury? *Intensive Care Med* [Internet]. 2017;43(6):901–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4732-1>
246. Li H, Wang C, Liu C, Li R, Zou M, Cheng G. 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. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(3):201–19.
247. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet].

- 2013;34(24):1807–17. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23470492>
248. Lee Y, Sohn SY. Beneficial effect of statin on preventing contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(10):1–8.
249. Yan L, Jiaqiong L, Yue G, Xiaoyong L, Xuexian T, Ming L, et al. Atorvastatin protects against contrast- induced acute kidney injury via upregulation of endogenous hydrogen sulfide. *Ren Fail [Internet]*. 2020;42(1):270–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1740098>
250. Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, Visconti G, Focaccio A, Golia B, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2012;126(25):3008–16.
251. Toso A, Maioli M, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Usefulness of Atorvastatin (80 mg) in Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Cardiol [Internet]*. 2010;105(3):288–92. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.026>
252. Zhou X, Dai J, Xu X, Wang Z, Xu H, Chen J, et al. Comparative Efficacy of Statins for Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease: A Network Meta-Analysis. *Angiology*. 2019;70(4):305–16.
253. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F. Early High-Dose Rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):5–9.
254. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411–23.
255. Allegretti AS, Steele DJR, David-Kasdan JA, Bajwa E, Niles JL, Bhan I. Continuous renal replacement therapy outcomes in acute kidney injury and end-stage renal disease: a cohort study. *Crit Care [Internet]*. 2013;17(3):R109.

Available from:

<http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=23782899&retmode=ref&cmd=prlinks>

256. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Risk of Adverse Clinical Outcomes After Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(1):37–43.
257. Ribitsch W, Horina JH, Quehenberger F, Rosenkranz AR, Schilcher G. Contrast Induced Acute Kidney Injury and its Impact on Mid-Term Kidney Function, Cardiovascular Events and Mortality. *Sci Rep [Internet].* 2019;9(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-53040-5>
258. Гаскина АА, Майсков ВВ, Виллевальде СВ, Кобалава ЖД. Контраст-индуцированное острое повреждение почек после отсроченных чрескожных коронарных вмешательств: распространенность, предикторы развития и исходы. *Клиническая фармакология и терапия.* 2015;24(4):38–42.
259. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Nephrol Third Ed.* 2017;282–8.
260. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, McDonald FS. Mortality associated with nephropathy after radiographic contrast exposure. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(10):1095–100.
261. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2871–7.
262. Shema L, Mph RN, Mph LO, Geron R, Kristal B, Fasn MHA. Contrast-Induced Nephropathy among Israeli Hospitalized Patients : Incidence , Risk Factors , Length of Stay and Mortality. 2009;11(August):460–4.
263. Гаскина АА, Майсков ВВ, Виллевальде СВ, Семитко СП, Кобалава ЖД. Распространенность, детерминанты и прогностическое значение контраст-индуцированного острого повреждения почек после первичных чрескожных коронарных вмешательств. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2015;(41):40–7.

264. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Гаскина А.А. и соавт. Индуцированное контрастным веществом острое повреждение почек после первичных чрескожных коронарных вмешательств: распространенность, прогностические факторы развития и исходы. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):50–5.
265. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *JACC* 2008;51(15).
266. Subramanian S, Tumlin J, Ma BB, Pharmd TZ, Cin C. Economic burden of contrast-induced nephropathy : implications for prevention strategies. *Journal of Medical Economics* 2007;119–34.
267. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(13):1465–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.099>
268. Windpessl M, Kronbichler A. Pro: Contrast-induced nephropathy-should we try to avoid contrast media in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(8):1317–9.
269. Перова ОИ, Гордеев ИГ, Лебедева АЮ, Волков НА. Клиническое значение контрастированной нефропатии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента st на экг. *Проблемы женского здоровья*. 2011;6(4):30–5.
270. Narula A, Mehran R, Weisz G, Dangas GD, Yu J, Nikolsky E, et al. Interventional cardiology Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention : results from the HORIZONS-AMI substudy. *EJH* 2014;1533–40.
271. Giacoppo D, Madhavan M V, Baber U, Warren J, Bansilal S, Witzenbichler B, et al. Cardiac Catheterization Impact of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention on short- and long-term outcomes: pooled analysis from HORIZONS-AMI. *Circulation*. 2015;1–9.
272. Миронова О.Ю., Староверов И.И., Сивакова О.А., Фомин В.В. Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и

- распространенность. Терапевтический архив. 2020;92(9):44–8.
273. Williams B, Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2018;25(6):1105–87.
274. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
275. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Сахарный диабет. 2017;20(1S):1–112.
276. Khanna D, Fitzgarrald J, Khanna P, Bae S, Singh M. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res [Internet]*. 2012;64(10):1431–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3683400><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC368044>
277. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. 1970.
278. Ma M, Wan X, Gao M, Pan B, Chen D, Sun Q, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is associated with higher risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):5858–77.
279. Zhou S, Wu C, Song Q, Yang X, Wei Z. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *Nephron*. 2016;133(1):1–14.
280. Wang XL, Zhang T, Hu LH, Sun SQ, Zhang WF, Sun Z, et al. Comparison of Effects of Different Statins on Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Rats: Histopathological and Biochemical Findings. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
281. Katsiki N, Fonseca V, Mikhailidis DP. Contrast-induced acute kidney injury in

- diabetes mellitus: Clinical relevance and predisposing factors. Could statins be of benefit? *J Diabetes Complications* [Internet]. 2018;32(11):982–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.08.008>
282. Vanmassenhove J, Vanholder R, Lameire N. Statins for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(6):508–17.
283. Миронова О. Ю., Фомин В. В. Прогностическая значимость контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Cons Medicum*. 2020;22(5):73–6.
284. Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W. Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology*. 1967;89(6):1040–7.
285. Haase Jür, Escaned J, van Swijndregt EM, Ozaki Y, Gronenschild E, Slager CJ, et al. Experimental validation of geometric and densitometric coronary measurements on the new generation cardiovascular angiography analysis system (caas ii). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993;30(2):104–14.
286. Group TTS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I Findings. *NEJM*. 1985;312(14):932–6.
287. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Контраст-индуцированное острое повреждение почек после чрескожных коронарных вмешательств у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Евразийский кардиологический журнал* 2020;1685(4):6–10.
288. Миронова О.Ю., Деев А. Д., Лакотка П. Г., Фомин В. В. Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек. *Терапевтический архив* 2020;92(12):48–52.
289. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541–619.
290. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Колебания уровня сывороточного креатинина и контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со

- стабильной ишемической болезнью сердца. *Cons Medicum*. 2020;22(10):72–5.
291. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):48–52.
292. Миронова О.Ю., Староверов И.И., Сивакова О.А., Деев Д.А, Фомин В.В. Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом и ожирением. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):29–33.
293. Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Фомин В.В. Ожирение как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. *Системные гипертензии* 2020;17(4):63–7.
294. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Гиперурикемия у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией и чрескожные коронарные вмешательства. *Cons Medicum*. 2020;22(12):20–2.
295. Миронова О.Ю., Лакотка П.Г., Фомин В.В. Гиперурикемия как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек. *Cons Medicum*. 2021;33(1):25–7.
296. Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Деев А.Д., Фомин В.В. Сердечная недостаточность и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца. *Cons Medicum*. 2020;22(10):61–3.
297. Mironova O, Perekosova O, Ushanova A, Isaev G. Anemia as a prognostic risk factor in contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;(35 (sup 3)):1093.
298. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(SUPPL. 4).
299. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и его отдаленный прогноз. *Системные гипертензии* 2020;17(4):32–6.

300. Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Фомин В.В. Контраст-индуцированная нефропатия у больных стабильной ишемической болезнью сердца и однолетний прогноз. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1685(3):100–5.
301. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 143, Circulation. 2021. 254–743 p.
302. Nanna MG, Newby LK. In coronary artery disease, PCI increases all-cause and cause-specific mortality compared with CABG. Ann Intern Med [Internet]. 2021 Mar 2;174(3):JC27. Available from: <https://doi.org/10.7326/ACPJ202103160-027>
303. Arnold S V. Can we improve the appropriateness of PCI? Heart [Internet]. 2020 Mar 1;106(6):405 LP – 406. Available from: <http://heart.bmj.com/content/106/6/405.abstract>
304. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer M-J, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, et al. Long-Term Benefit of Primary Angioplasty as Compared with Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med [Internet]. 1999 Nov 4;341(19):1413–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199911043411901>
305. Neilipovitz J, Rosenberg H, Hiremath S, Savage DW, Ohle R, Alaref A, et al. CJEM Debate Series: contrast-enhanced imaging should not be withheld for emergency department patients as contrast-induced acute kidney injury is very uncommon. Can J Emerg Med [Internet]. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s43678-021-00126-7>
306. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, Ellis JH. The Challenges in Assessing Contrast-Induced Nephropathy: Where Are We Now? Am J Roentgenol [Internet]. 2014 Mar 24;202(4):784–9. Available from: <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11369>
307. Haq MFU, Yip CS, Arora P. The conundrum of contrast-induced acute kidney injury. J Thorac Dis. 2020;12(4):1721–7.
308. Tomaniak M, Chichareon P, Klimczak-Tomaniak D, Takahashi K, Kogame N,

- Modolo R, et al. Impact of renal function on clinical outcomes after PCI in ACS and stable CAD patients treated with ticagrelor: a prespecified analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020;109(7):930–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01586-9>
309. Tomlinson LA, Abel GA, Chaudhry AN, Tomson CR, Wilkinson IB, Roland MO, et al. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor-II Antagonist Prescribing and Hospital Admissions with Acute Kidney Injury: A Longitudinal Ecological Study. *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 6;8(11):e78465. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078465>
310. Chaumont M, Pourcelet A, van Nuffelen M, Racapé J, Leeman M, Hougardy J-M. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Carry a Risk? *J Clin Hypertens* [Internet]. 2016 Jun 1;18(6):514–21. Available from: <https://doi.org/10.1111/jch.12795>
311. Rim MY, Ro H, Kang WC, Kim AJ, Park H, Chang JH, et al. The Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Propensity-Matched Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012;60(4):576–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638612007408>
312. Hirano D, Miwa S, Kakegawa D, Umeda C, Takemasa Y, Tokunaga A, et al. Impact of acute kidney injury in patients prescribed angiotensin-converting enzyme inhibitors over the first two years of life. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04920-4>
313. Motes AT, Ratanasrimetha P, Wongsasengsak S, Vorakunthada Y, Mingbunjerdasuk T, Pena C, et al. Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Coronary Angiography. *Cureus* [Internet]. 2021 Jan 20;13(1):e12808–e12808. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33628676>

314. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2019 Dec 9;16(12):e1002983. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002983>
315. Миронова ОЮ, Мironova O. Ю.. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. *Терапевтический архив*: 2013;7(495):90–5.
316. Kooiman J, Seth M, Nallamothu BK, Heung M, Humes D, Gurm HS. Association between acute kidney injury and in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):1–8.
317. Li Y, Ren K. The Mechanism of Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Its Association with Diabetes Mellitus. *Contrast Media Mol Imaging*. 2020;2020:4–6.
318. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: Obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012;30(6):1047–55.
319. Hainer V, Aldhoon-Hainerová I. Obesity Paradox Does Exist. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Aug 1;36(Supplement 2):S276 LP-S281. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_2/S276.abstract
320. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The Obesity Paradox: Fact or Fiction? *Am J Cardiol* [Internet]. 2006;98(7):944–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914906011866>
321. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* [Internet]. 2012;33(20):2551–67. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehs184>
322. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61(2):142–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062018301300>
323. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al.

- Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2020;98(2):294–309.
324. Andò G, De Gregorio C, Morabito G, Trio O, Saporito F, Oreto G. Renal function-adjusted contrast volume redefines the baseline estimation of contrast-induced acute kidney injury risk in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7(4):465–72.
325. Gurm HS, Dixon SR, Smith DE, Share D, Lalonde T, Greenbaum A, et al. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(9):907–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.023>
326. Qian G, Liu CF, Guo J, Dong W, Wang J, Chen Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by adequate hydration combined with isosorbide dinitrate for patients with renal insufficiency and congestive heart failure. *Clin Cardiol.* 2019;42(1):21–5.
327. Oweis AO, Alshelleh SA, Saadeh N, Jarrah MI, Ibdah R, Alzoubi KH. Long-Term Follow-Up of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Study from a Developing Country. *Int J Vasc Med.* 2020;2020:15–20.
328. T. JM, M. SS, A. MM, Marcello T, A. GW, Peter F, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Risk of Adverse Clinical Outcomes After Coronary Angiography. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2013 Feb 1;6(1):37–43. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.974493>
329. Go AS, Hsu C, Yang J, Tan TC, Zheng S, Ordonez JD, et al. Acute Kidney Injury and Risk of Heart Failure and Atherosclerotic Events. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Jun 7;13(6):833 LP – 841. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/content/13/6/833.abstract>