

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

Дунаева Алина Раильевна

**Нефропротективный эффект ишемического прекондиционирования при
коронароангиографии**

14.01.05 - Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Загидуллин Науфаль Шамилович

Уфа - 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Ишемическая болезнь сердца	9
1.2 Контраст-индуцированная нефропатия	10
1.2.1 Рентгеноконтрастные вещества.....	11
1.2.2 Патофизиология нефротоксического действия контрастного вещества	13
1.2.3 Частота развития контраст-индуцированной нефропатии и ее влияние на краткосрочные и долгосрочные кардиоваскулярные события	18
1.2.4 Стратификация риска развития контраст-индуцированной нефропатии	21
1.3 Возможности нефропротекции при высоком риске контраст- индуцированной нефропатии.....	22
1.4 Ишемическое прекондиционирование	24
1.4.1 Механизмы ишемического прекондиционирования	26
1.4.2 Применение ишемического прекондиционирования в клинической практике	30
1.4.2.1 Стабильная стенокардия напряжения.....	30
1.4.2.2 Инфаркт миокарда	30
1.4.2.3 Хроническая абдоминальная ишемия.....	31
1.4.2.4 Аортокоронарное шунтирование	32
1.4.2.5 Органы дыхания.....	33
1.4.2.6 Коронароангиография	34
1.4.3 Возможности нефропротекции при ишемическом прекондиционировании	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Общая характеристика материала и дизайна исследования.....	39
2.2 Анализ частоты развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с ХБП 2 и 3 а стадиями.....	39
2.3 Исследование нефропротективного эффекта ишемического прекондиционирования при проведении плановой коронарографии	41

2.3.1 Рандомизация	42
2.3.2 Коронароангиография	43
2.3.3 Иммуноферментный анализ липокалина и цистатина.....	44
2.4 Динамическое наблюдение после проведения ишемического прекондиционирования или его имитации.....	46
2.5 Статистические методы.....	47
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1 Частота развития контраст-индуцированной нефропатии при коронароангиографии	48
3.2 Нефропротективный эффект ишемического preconditionирования при коронароангиографии у пациентов с хронической болезнью почек 2 и 3а стадиями	52
3.3 Эффект ишемического preconditionирования или его имитации в подгруппе хронической болезни почек 3а стадии (скорость клубочковой фильтрации 45-59 мл/мин/1,73м ²)	64
3.4 Эффект ишемического preconditionирования или его имитации в подгруппе хронической болезни почек 2 стадии (скорость клубочковой фильтрации 60-89 мл/мин/1,73м ²)	68
3.5 Результаты динамического наблюдения пациентов после ишемического preconditionирования или его имитации.....	72
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	78
Выводы	87
Практические рекомендации	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности населения, в особенности среди трудоспособного населения Российской Федерации. За 2018 год смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 856,1 на 100 000 населения, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) — 453,3 [47]. Актуальность данной проблемы диктует необходимость изучения факторов риска и поиска новых методов лечения данного заболевания [30, 51]. Основой борьбы с ССЗ является выявление пациентов с высокой вероятностью развития заболеваний сердечно-сосудистой системы с последующим осуществлением комплекса профилактических мероприятий.

Основным методом диагностики ИБС в настоящее время является коронароангиография (КАГ) с применением внутривенного введения йодсодержащих контрастных веществ, которые, свою очередь, могут повреждать почечный эпителий и приводить к развитию контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

После проведения ангиографии частота КИН составляет 9% [116]. Функционально КИН является острым повреждением почек (ОПП), как правило, с сохраняющимся диурезом, но в тяжелых случаях может развиваться острый тубулярный некроз с развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Поскольку развитие ОПН приводит к повышению смертности [131], профилактика и раннее выявление КИН имеют большую клиническую значимость.

Ишемическое прекондиционирование (ИП) миокарда является неинвазивным, простым, безопасным кардиопротективным методом у больных ИБС. Феномен ИП заключается в уменьшении зоны ишемии в миокарде или

ограничении области повреждения миокарда после чередования эпизодов прерывистой ишемии и реперфузии на конечностях [191]. Существуют противоречивые данные о способности ИП уменьшать риск развития контраст-индуцированной нефропатии при проведении непосредственно перед диагностической коронарной ангиографией [155]. В последнее время также получены данные о положительном влиянии ИП в отдалённом периоде [64, 84, 128, 186].

Цель исследования

Оценка нефропротективного эффекта ишемического прекондиционирования у пациентов с ИБС и ХБП 2-3а стадий при плановой коронароангиографии.

Задачи исследования

1. Исследовать риск развития контраст-индуцированной нефропатии при плановой коронароангиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца с хронической болезнью почек 2 и 3 а ст.

2. Дать сравнительную оценку влияния ишемического прекондиционирования и его имитации на возможность предотвращения развития контраст-индуцированной нефропатии.

3. Исследовать нефропротективный эффект ишемического прекондиционирования по сравнению с имитацией у пациентов с хронической болезнью почек 2 и 3 а ст. при плановой коронароангиографии с помощью нефроспецифических биомаркеров (креатинин, мочевины, цистатин С и липокалин).

4. Установить возможное влияние ишемического прекондиционирования и его имитации на концентрацию сывороточных биомаркеров через 1 год после проведения коронароангиографии и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна исследования

Впервые определена частота развития КИН у пациентов с хронической болезнью почек 2 и 3а ст. при плановой коронароангиографии.

Впервые изучен эффект ишемического прекондиционирования на уровни сывороточного креатинина, мочевины, цистатина С и липокалина-2 при проведении ишемического прекондиционирования у пациентов хронической болезнью почек 2 и 3а ст. при плановой коронарографии. Установлено, что ишемическое прекондиционирование уменьшает уровни нефроспецифических маркеров.

Впервые проведен сравнительный анализ ишемического прекондиционирования и его имитации на развитие КИН у пациентов хронической болезнью почек 2 и 3а ст. после плановой коронарографии. Показано, что ишемическое прекондиционирование, в отличие от его имитации, предотвращает развитие КИН.

Впервые изучено влияние ишемического прекондиционирования у пациентов, подвергнувшихся плановой коронарографии, отдельно в группах хронической болезнью почек 2 и 3а ст. по KDIGO (2012). Показан более выраженный нефропротективный эффект при у пациентов с ХБП 3а ст.

Впервые проведено динамическое наблюдение в течение 1 года, изучены влияние прекондиционирования на концентрацию сывороточных биомаркеров и влияние на конечные точки. Установлено, что через 1 год ишемическое прекондиционирование не оказывает влияния на частоту повторной коронарной реваскуляризации, смертельных исходов, а также концентрацию креатинина и мочевины.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана частота развития контраст-индуцированной нефропатии у больных с хронической болезнью почек 2 и 3а ст. Показана возможность предотвращения развития контраст-индуцированной нефропатии с помощью ишемического прекондиционирования при проведении плановой коронароангиографии у пациентов с ХБП 2 и 3а стадией.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили работы отечественных и зарубежных ученых по проблеме влияния ишемического прекондиционирования на изменение уровня сывороточного креатинина и возможность развития контраст-индуцированной нефропатии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек 2 и 3а ст. имеют высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии при проведении плановой коронароангиографии.

2. Ишемическое прекондиционирование, проводимое перед плановой коронарографией, по сравнению с его имитацией, уменьшает частоту развития контраст-индуцированной нефропатии и снижает уровни нефроспецифических сывороточных маркеров.

3. Ишемическое прекондиционирование для профилактики контраст-индуцированной нефропатии при коронароангиографии более эффективно у пациентов с 3а стадией хронической болезни почек, чем со 2 стадией.

4. Ишемическое прекондиционирование через 1 год после проведения перед плановой коронарографией не изменяет частоту реваскуляризации и смертей и не влияет на концентрацию азотистых шлаков.

Апробация научных результатов

Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены на 80-й Всероссийской научной конференции «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне (Уфа, 2015), Европейском Конгрессе Кардиологов (Лондон, 2015), Российском конгрессе кардиологов (Москва, 2015), 81-й Всероссийской научной конференции «Вопросы теоретической и практической медицины», Европейском Конгрессе по Атеросклерозу (Инсбрук, 2016), Американском Конгрессе Кардиологов (2017), Европейском Конгрессе Кардиологов (2017).

Личный вклад автора

Автором изучалась и анализировалась медицинская документация пациентов кардиологического отделения ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Аспирантом лично проводился отбор пациентов на госпитализацию, анализ данных амбулаторного обследования, осмотр пациентов, измерение артериального давления, интерпретация показателей креатинина, мочевины, биомаркеров некроза почек до и после ишемического preconditionирования, интерпретация результатов коронарографии. Автор курировал пациентов в кардиологических отделениях в раннем послеоперационном периоде эндоваскулярного вмешательства, проводил процедуру ишемического preconditionирования или его имитацию, наблюдал пациентов в течение года после проведения коронарографии. Производились оценка, анализ, интерпретация и статистическая обработка полученных материалов, написание и оформление рукописи диссертации и основных публикаций по выполненной работе.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации отражены в 16 научных работах, из них 4 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 1 в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы, включающего 194 источников, в том числе 56 отечественных и 138 зарубежных авторов и приложения. Текст иллюстрирован 32 таблицами и 20 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС; лат. *morbus ischaemicus cordis* от др.-греч. ἴσχω — «задерживаю, сдерживаю» и αἷμα — «кровь») — согласно определению Всемирной организации здравоохранения, сформулированному в 1965 году — патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 31 % и является наиболее частой причиной смертельных исходов во всем мире и прогностически останется таковой на протяжении еще не одного десятилетия (ВОЗ). Россия по уровню смертности от ИБС занимает одно из лидирующих мест: этот показатель составляет 57,1 %, более половины случаев (28,9 %) приходится на ИБС. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является одним из приоритетных направлений национального проекта «Здравоохранение» и к 2024 году целевой показатель составляет 450 случаев на 100 тыс. населения. В рамках Федерального проекта борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями запланировано в том числе и активное развитие рентгенэндоваскулярной хирургии.

По данным Росстата, за период с начала 2000-х по 2016 год можно отметить тенденцию снижения показателей смертности. Уровень смертности от болезней системы кровообращения в расчете на 100 тыс. населения снизился с 927,5 случая

в 2003 году до 659,5 в 2014 году (на 28,9 %), в том числе от ИБС – на 21,1%, от ЦВБ – на 39,7 %. В 2014 году в структуре общей смертности от всех причин на долю болезней системы кровообращения приходилось 52,9% против 56,2 % в 2003 году [11]. Это связано с улучшением качества оказания медицинской помощи, широким внедрением современных методов лечения ИБС.

Хорошо известно, что в основе болевого синдрома ИБС лежит гипоксия миокарда, возникающая вследствие несоответствия между потребностью миокарда и возможностью коронарного кровообращения. Наиболее частой причиной недостаточности коронарного кровообращения является атеросклероз коронарных артерий, в результате которого нарушается кровообращение в зоне миокарда, питаемой данной артерией [36].

Методы диагностики ИБС направлены на выявление гипоксии и процессов, которые лежат в ее основе, в первую очередь преходящей ишемии миокарда. Существуют четко определенные клинические критерии диагностики ИБС, позволяющие на основании сбора анамнеза установить диагноз ИБС. Для объективизации преходящей ишемии миокарда используют инструментальные методы диагностики: нагрузочные пробы, ХМТ ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, перфузионную сцинтиграфию миокарда и коронарографию [59].

Коронарография (КАГ) — это инвазивный метод визуализации венечных артерий сердца (собственно их просвета) после селективного интракоронарного введения рентгеноконтрастного вещества [41, 60, 79]. Задачи коронарографии - определить анатомическое строение коронарных артерий и степень обструкции их просвета [41, 60, 83]. Данный метод позволяет выявить не только локализацию и степень поражения коронарных сосудов, но также провести дифференциальную диагностику между атеросклеротическим компонентом поражения коронарных артерий и вазоспастическим характером ишемии миокарда, и определить дальнейшую тактику ведения пациента.

1.2 Контраст-индуцированная нефропатия

1.2.1 Рентгеноконтрастные вещества

Рентгеноконтрастные вещества (РКВ) начали применяться с начала 20 века, практически сразу после изобретения X-лучей. В 1967 году П. В. Сергеев разделил РКВ в зависимости от способности пропускать или задерживать рентгеновские лучи на рентгенонегативные (двуокись углерода, азот, кислород, ксенон) и рентгенопозитивные (йод-замещенные вещества и вещества, не содержащие йод) [39]. В 1929 г. R. dos Santos et al. впервые применил РКВ для контрастирования артериальной системы животных. Через 2 года после первого зондирования правых отделов сердца автор метода Forssman в 1931 г. впервые ввел контрастное вещество сначала себе, а затем пациенту в правые отделы сердца через зонд. До 1944 г. использовались моно- и дийодированные органические растворимые в воде вещества (абродил, уроселе). После синтеза малотоксичных трийодированных производных трийодбензойной кислоты) они прочно заняли свою нишу при применении контрастных исследований. Йодсодержащие РКВ подразделяются на циклические и алифатические. Циклические, в свою очередь, могут быть одно-, дву-, три-йодзамещенными. Последние используются в настоящее время. Три-йодзамещенные контрастные вещества по степени диссоциации разделяют на ионные (соли, диссоциирующие в водных растворах, с высокой осмолярностью) и неионные. Поскольку при использовании неионных РКВ возрастают побочные эффекты (повышенная проницаемость сосудов, гипотония), РКВ с низкой осмолярностью получили наибольшее распространение [54].

С каждым годом РКВ при диагностических и лечебных мероприятиях используются шире, но, несмотря на применение более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск повреждения почек остается значительным, особенно у пациентов с исходным нарушением функции почек. РКВ, применяемые для визуализации сосудов, обладают нефротоксичностью, и их введение может повлечь индуцированное контрастным веществом острое повреждение почек (ИКВ-ОПП) [6, 7, 8, 37].

Понятие контраст-индуцированной нефропатии (КИН) включает в себя снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после введения йод-содержащего РКВ. Возможное повреждение паренхимы почек после внутрисосудистого введения контрастного вещества не обязательно сопровождается явной клинической картиной [26, 165]. По данным Er F. et al. [115], при развитии КИН до 8% пациентов переводятся на программный гемодиализ и до 35% умирают. Общеизвестно, что риск КИН выше у больных с предшествующим повышенным уровнем низкомолекулярных азотистых веществ и сниженной СКФ. На большой выборке пациентов со сниженной СКФ в исследовании Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients study [70] было показано, что при развитии КИН удваивается частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Контраст-индуцированная нефропатия традиционно определяется как относительное ($\geq 25\%$) и/или абсолютное (≥ 44 мкмоль/л) повышение уровня креатинина по сравнению с первоначальным значением [176]. Для диагностики КИН также применяется международная система классификации ОПП (KDIGO)(1C) с оценкой стадии тяжести. Диагноз КИН устанавливается при наличии одного из критериев:

- повышение креатинина сыворотки (SCr) на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного уровня в течение 48 часов и/или
- повышение сывороточного клиренса креатинина в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.

Если значения СКФ неизвестны в течение недели до исследования, то применяется минимальное значение в течение 3 месяцев. Критерии острого повреждения почек (ОПП) KDIGO являются более строгими, они рекомендованы для определения ОПП вне зависимости от генеза и не были изучены применительно к КИН.

Для постановки диагноза «КИН» после КАГ требуется наличие взаимосвязи между экспозицией контрастного вещества и повышением уровня сывороточного креатинина, а также исключение других возможных причин острой почечной недостаточности.

1.2.2 Патофизиология нефротоксического действия контрастного вещества

Контраст-индуцированная нефропатия проявляется снижением почечной функции вследствие токсичности йода, который содержится в контрастном веществе. Патофизиология КИН является мультифакторной и до сих пор не полностью изучена. Прогностические факторы развития ИКВ-ОПП подразделяют на две группы: 1) связанные с пациентом (ХБП, низкая ФВ, исходный уровень СК, терапия нефротоксичными антибиотиками, верошпироном, петлевыми диуретиками); 2) связанные с процедурой ЧКВ (объем контрастного вещества, многососудистое поражение коронарного русла, отношение ОКВ/СКФ), что согласуется с данными литературы [81, 102].

В экспериментальных и клинических исследованиях [107, 112] введение РКВ индуцировало транзиторную вазодилатацию (длительностью от 10-20 минут до нескольких часов), после чего происходило интенсивное сужение почечных сосудов в результате, главным образом, активация рецептора аденозина A₁A путем местного высвобождения аденозина. Дополнительно, выработка других вазоконстрикторов (ангиотензин II, эндотелины, серотонин) подавляет действие вазодилатирующих медиаторов: простагландинов и оксида азота [58, 75]. Эта контраст-зависимая вазоконстрикция усугубляется пресуществующей почечной недостаточностью и, в результате сниженного ренального кровотока и дефицита кислорода, вызывает гипоксию, особенно в мозговом слое, что в конечном итоге приводит к обструкции тубулярных канальцев и повышению внутриканальцевого давления [119, 168]. Задержка РКВ в почечной ткани также подвергает их значительной осмотической нагрузке, в результате которой возникают определенные ренальные морфологические повреждения, известные как "осмотический нефроз", характеризующиеся вакуолизацией и отеком проксимальных клеток почечных канальцев [89]. Исследования на животных показывают, что все РКВ, независимо от осмолярности, уменьшают скорость движения и повышают агрегацию тромбоцитов в мозговом слое почек. Таким образом, снижение кровотока в медуллярном слое частично способствует

развитию КИН. Гипоксия мозгового слоя приводит к открытию митохондриальных пор и выработке проапоптотических факторов, индуцирующих оксидативный стресс, воспаление и апоптоз клеток почечных канальцев, что вносит вклад в развитие контраст-индуцированной нефропатии. Сопутствующие заболевания, такие как хроническая болезнь почек (ХБП), гипертония и сахарный диабет усугубляют патофизиологические механизмы КИН.

Другие авторы выделяют 5 механизмов развития:

1. Прямое токсическое действие контрастного вещества на эпителий клеток канальцев. Поскольку контрастное вещество свободно фильтруется и не реабсорбируется, осмолярность в канальцах увеличивается [116].

2. Контраст-индуцированное изменение почечной микрососудистой гемодинамики: преходящее увеличение почечного кровотока сменяется его устойчивым снижением [133].

3. Токсичное действие активных форм кислорода, которые высвобождаются при реперфузии, также вносит вклад в повреждение почек [133].

4. Токсичность вследствие индукции воспалительного процесса. Как и в других тканях, повреждения паренхимы почек могут усугубляться РКВ-обусловленной активацией каскада комплемента и выбросом провоспалительных цитокинов [133].

5. Токсичность из-за тубулярной обструкции. Преципитация внутриканальцевых белков, индуцированная контрастным веществом, может внести свой вклад в контраст-индуцированную нефропатию.

При развитии КИН после внутрисосудистого введения РКВ может возникнуть паренхимы почек, несмотря на отсутствие явных клинических проявлений в большинстве случаев. За счет нефротоксичного действия РКВ снижается экскреторная функция почек, и уровень креатинина после экспозиции РКВ может увеличиваться в течение первых 24-48 часов [14], достигая пика на 3–5-й день, и возвращается к исходным значениям в течение 1-3 недель.

Несмотря на то, что определение креатинина широко используется для оценки функционального состояния почек, он не является идеальным маркером

почечной функции по нескольким причинам. Во-первых, креатинин подвергается тубулярной секреции в мочевом пространстве. Во-вторых, его уровень может незначительно различаться в зависимости от большого количества непочечных факторов, включая возраст, пол, мышечная масса и статус гидратации. В-третьих, креатинин является относительно поздним маркером повреждения почки и до 50% почечной функции может быть потеряно до его повышения. Кроме того, уровень креатинина неточно отражает ренальную функцию, пока устойчивое состояние не будет достигнуто спустя 2-3 дня после ОПП, и может меняться под влиянием заместительной почечной терапии, то есть уровень креатинина инерционен [13, 20, 21]. Методы измерения креатинина, некоторые вещества и лекарства (кетоны, плазменные белки, цефалоспорины) также могут вмешаться в результаты лабораторных измерений. «Слепой диапазон» креатинина: 1) в диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73м² отсутствует пропорциональность между повышением креатинина и снижением СКФ; 2) в этом диапазоне креатинин дает ложноотрицательные результаты и не указывает на начало развития ренальной патологии; 3) повышение креатинина начинается только после снижения СКФ $\geq 50\%$. Ранних стадий снижения СКФ креатинин не отражает. Учитывая вышеупомянутые недостатки определения креатинина, как меры снижения почечной функции, в последние годы чаще прибегают к применению более чувствительных методов определения ОПН, которые должны рассматриваться при оценке результатов РКИ [189]. В настоящее время изучается роль нескольких новых биомаркеров у пациентов с ОПН. Самыми перспективными ранними биомаркерами ОПН являются: интерлейкин-18 (ИЛ-18), цистатин С, NGAL, молекула повреждения почек-1 (КИМ-1). Кроме этих биомаркеров ОПН, иногда используются другие биомаркеры: нетрин-1, тубулярные ферменты, ИЛ-6 и ИЛ-8, кислотнoсвязанные жирные белки.

Контраст-индуцированная нефропатия вызывает те же клинические и лабораторные изменения, как и при других причинах ОПН [16, 24, 25]. У большинства пациентов с развитием КИН симптомы повреждения отсутствуют, но в тяжелых случаях появляется олигурия или анурия. Метаболический ацидоз и

гиперкалиемию являются наиболее частыми лабораторными находками и имеют потенциально фатальные последствия. Микроскопическое исследование мочи может выявить цилиндры и/или эпителиальные клетки, а также соли — ураты и/или оксалаты, однако эти находки для КИН не являются специфичными [185]. Таким образом, диагноз ОПП основывается на мониторинге функциональных маркеров и/или биомаркеров в сыворотке крови и моче. В повседневной практике для оценки острых изменений почечной функции используется мониторинг сывороточного креатинина, который является основным диагностическим критерием КИН. Однако креатинин является сравнительно поздним и недостаточно чувствительным показателем острых изменений почечной функции.

В то же время быстрота определения повреждений почек предельно важна, так как ранняя диагностика позволяет быстро принять необходимые меры, снизить тяжесть КИН и улучшить выживаемость пациентов [40, 56, 187]. В практике инвазивной кардиологии раннее выявление пациентов высокого риска развития КИН может позволить предварительно выделять больных, требующих более точного контроля состояния почек и обмена веществ и с целью профилактики данного состояния. В последнее время исследованы несколько перспективных биомаркеров тубулярного повреждения. В таблице 1 приведены некоторые из них, актуальные для диагностики КИН. Плазменный п-ацетил-р-глюкозамин (pNGAL) и плазменный цистатин С (pCysC) являются одними из самых чувствительных почечных биомаркеров.

Цистатин С — белок массой 13 кДа из семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ, с постоянной скоростью вырабатывается всеми ядродержащими клетками организма, константно поступает в кровоток, свободно фильтруется через мембрану клубочков, полностью метаболизируется в проксимальных канальцах и не секретировается в них. Цистатин С ингибирует активность ферментов, расщепляющих белковые субстанции и, как следствие, осуществляемое ими разрушение внеклеточного белкового матрикса. Крупный мета-анализ показал, что цистатин С дает более точное приближение к действительным (измеряемым) значениям СКФ, чем креатинин, превосходя его

по своим диагностическим критериям, и является маркером преклинической фазы почечной патологии. Преимущества цистатина С связаны с незначительной зависимостью его уровня в плазме от мышечной массы, пола и возраста (за исключением детей до 1 года), а также практическим отсутствием реабсорбции и секреции в канальцах почек. Клиническая чувствительность определения цистатина С в отношении ренальной патологии составляет 86%, специфичность — 82% [190]. Расчетная формула определения СКФ с использованием цистатина С служит основой для оценки СКФ, вместе с креатинином, в частности, по наиболее современной и точной формуле СКD-EPI 2012 [77]. По последним данным, уровень цистатина С может несколько изменяться у пожилых, у людей различного пола, веса, роста, в зависимости от нарушений функции щитовидной железы, курения, при высоком уровне С-реактивного белка, применении иммунодепрессантов и при онкологических заболеваниях [66], что не может не влиять на расчетной величине СКФ [121].

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) — белок с молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается в разных органах и типах клеток, находящихся в состоянии стресса, и участвует в процессах апоптоза и в стимуляции пролиферативного и репаративного ответа клеток [32]. Ренально-протективное действие NGAL заключается в том, что он может быть донором железа, увеличивать нефрон-индуцирующую активность и подавлять процессы апоптоза. Из плазмы крови NGAL свободно фильтруется клубочками, в большей степени реабсорбируется в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза и расщепляется. При повреждении почек уровень липокалина значительно увеличивается в сыворотке крови, почках и моче. При ОПН значительно возрастает образование мРНК NGAL в дистальных отделах нефрона — в восходящей ветви петли Генле и собирательных трубочках, а также в других органах [27, 86]. Уровни сывороточного и ренального NGAL ассоциированы с уровнем креатинина крови и данными гистологического анализа изменений почечной паренхимы при ОПН [87]. В случае субклинической ОПП при отсутствии изменений уровня креатинина повышение NGAL может являться

индикатором высокого неблагоприятного прогностического риска. У 20% пациентов при раннем повышении уровня NGAL, роста концентрации креатинина не наблюдается. Такие «NGAL-позитивные креатинин-негативных» пациенты имеют высокий риск неблагоприятного исхода в отношении роста смертности от всех причин, перевода на гемодиализ, увеличения сроков нахождения в отделении реанимации и в стационаре в целом [130].

Таблица 1 — Биомаркеры для диагностики КИН после коронароангиографии

Биомаркер	Молекулярный вес (кД)	Точка применения	Значительный рост у пациентов с КИН, ч	AUC и точка отсечения
pNGAL	25	Дистальные и собирательные трубочки	2	0,92 (>100 нг/мл через 2 ч после КАГ)
pCysC	13	Нефрон и проксимальные канальца	8	0,92 (>100 нг/мл через 24 ч)
uNGAL	25	Дистальные и собирательные трубочки	2	0,92 (>100 нг/мл при 2 ч) 0,92 (>100 нг/мл через 2 ч)
uIL-18	18	Дистальные трубочки	8	0,75 (>100 нг/мл через 2 ч)
uL-FABP	14	Проксимальные трубочки	24	Нет данных
uvNAG	130	Проксимальные трубочки	24	Нет данных

Примечание: pNGAL — плазменный п-ацетил-р-глюкозамин; pCysC — плазменный цистатин С; мочевого IL18 — интерлейкин; uL-FABP — мочевого белок, связывающий жирные кислоты; uvNAG — мочевого N-ацетил-р-глюкозаминидаза.

1.2.3 Частота развития контраст-индуцированной нефропатии и ее влияние на краткосрочные и долгосрочные кардиоваскулярные события

При развитии КИН, которая по своей функциональной сути является острым повреждением почек (ОПП), возможны неблагоприятные ближайшие и отдаленные исходы [73]. КИ-ОПП может повлечь за собой негативные прогностические последствия, связанные с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых и неврологических событий, сроков пребывания в стационаре и показателей госпитальной летальности, годовой и пятилетней смертности. Значимый рост смертности связан даже с относительно небольшим нарушением ренальной функции после введения РКВ или исходной хронической болезнью почек (ХБП), что указывает на то, что нарушение функции почек является чувствительным индикатором неблагоприятного прогноза для пациентов группы риска [34].

По данным последних крупных РКИ, частота КИН после КАГ может варьировать от 1 до 20 %, причем при проведении экстренной КАГ этот процент увеличивается [61, 93, 169, 180]. Повышение креатинина после введения РКВ коррелирует с неблагоприятным прогнозом вне зависимости от исходной ренальной функции. У всех пациентов после КАГ умеренное возрастание креатинина (на 10-24 % или 25-35 мкмоль/л) связано с увеличением 30-дневной смертности [184]. Например, по данным ретроспективного исследования J. Lindsey et al. [73] 5967 пациентов с КАГ с нормальной функцией почек у пациентов, у которых развилась КИН (3,5%; n=208), 1-летняя частота инфаркта миокарда (24,0% против 11,6; p<0,005) и смертность в течение 1 года (9,5% против 2,7; p<0,005) были значительно выше. По данным других исследований частота развития КИН варьировала от 3 до 19% [67, 177, 188].

В исследовании Ж.Д. Кобалавы и соавт. [15] также продемонстрировано, что развитие контраст-индуцированной острой почечной недостаточности (КИ-ОПН) связано с негативным прогнозом: 30-дневная смертность возросла на 7%, повторные госпитализации по поводу ССЗ- на 20%. При значительном снижении СКФ 37,5% пациентов с КИ-ОПН 2 стадии умерли в стационаре и еще 37,5% — в течение 30 дней. Таким образом, КИ-ОПН является маркером неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКСпСТ и первичным ЧКВ.

С другой стороны, в клинической практике у многих пациентов с ХБП воздерживаются от проведения КАГ из-за высокой вероятности развития КИН. Результаты крупного реестра показали, что среди всех пациентов с ХБП, которым требовалось проведение КАГ, только 25,2% прошли её по сравнению с 46,8% пациентов, у которых ХБП отсутствовала [74].

В клиническом исследовании WEDE HEART (the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) изучено влияние состояния ренальной функции на прогноз у 23262 пациентов в возрасте до 80 лет, которым выполнено КАГ по поводу ИМ без подъёма сегмента ST [110]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали только консервативное лечение; пациентам 2-й группы проводилось ЧКВ в течение 14 дней с момента госпитализации. Изучались частота КИН и смертность в зависимости от исходной функции почек. Выявлено, что количество пациентов, подвергнутых ЧКВ, по мере снижения функции почек, достоверно уменьшалось: при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² — 62% пациентов; при СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м² — 55%; при 30-59 мл / мин / 1,73 м² — 36%; при 15-29 мл / мин / 1,73 м²; — 14 %; при СКФ < 15 мл / мин / 1,73 м²; гемодиализ — 15 % ($p < 0,001$). Смертность в течение года в группе пациентов, подвергнутых ЧКВ, была на 36% ниже ($p < 0,001$), чем в 1-й группе.

Как известно, возраст и ХБП являются риск-факторами, определяющими неблагоприятные кардиоваскулярные исходы. F. Cardarelli et al. [76] анализировали влияние возраста и СКФ на госпитальную смертность у 169 826 55 пациентов ИМ после ЧКВ. Пациенты были разделены на 3 группы: моложе 65 лет; 65-84 года (пожилые) и старше 85 лет (старческий возраст). Показано, что молодые пациенты по сравнению с пожилыми лицами имеют меньшее количество сопутствующих заболеваний и многососудистых поражений коронарного русла, показатели СКФ у них выше, а смертность от всех причин – ниже ($p < 0,001$). По некоторым данным, у пациентов, проходящих плановую КАГ, частота ОПП

составляла от 1% до 3% [29, 77, 91, 112], но значительно увеличивалась от 10% до 16% у пациентов, уже перенесших КАГ в прошлом [58, 109, 126].

1.2.4 Стратификация риска развития контраст-индуцированной нефропатии

Чтобы минимизировать и стратифицировать риск КИН, предложены несколько шкал оценка риска. Mehran R. et al. [58] создали достаточно простую шкалу оценки риска по 4-м классам для прогнозирования возникновения КИН после КАГ, с «весовыми» коэффициентами для факторов риска КИН (Таблица 2).

Таблица 2 — Расчет риска развития КИН по Mehran [58]

Факторы риска КИН	Определение	Шкала, баллы
Сниженная ренальная перфузия	Среднее артериальное давление <80 мм рт.ст. на протяжении 1 ч., требующее введения инотропных препаратов или интрааортального баллона в течение 24 ч.	5
	Интрааортальная баллонная помпа в течение 24 ч. от процедуры	5
	Рестриктивная сердечная недостаточность функционального класса III-IV или отёк лёгких	5
Возраст	Старше 75 лет	4
Гематокрит	Для мужчин <39%, для женщин <36%	3
Сахарный диабет		3
Объём контрастного вещества	Абсолютное значение	1 на каждые 100 мл контрастного вещества
Исходное нарушение функции почек	Концентрация креатинина >1,5 мг/дл или Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин	4 2 для 40-60 4 для 20-40 6 для <20

В соответствии с приведёнными данными таблицы 2, риск КИН имеет следующую интерпретацию:

- риск 1-й категории (≤ 5 баллов) – 7,5% риск КИН и 0,04% риск ГД;
- риск 2-й категории (6-10 баллов) – 14% риск КИН и 0,12% риск ГД;
- риск 3-й категории (11-16 баллов) – 26,1% риск КИН и 1,09% риск ГД;
- риск 4-й категории (≥ 16 баллов) – 57,3% риск КИН и 12,6% риск ГД.

1.3 Возможности нефропротекции при высоком риске контраст-индуцированной нефропатии

Пациенты, у которых развивается КИН, должны получать такую же терапию, как и любой пациент с ОПН, — мониторинг и коррекцию электролитных нарушений, метаболического ацидоза в сыворотке крови и контроль баланса жидкости. Учитывая отсутствие специфического лечения КИН, главной целью для клиницистов остается профилактика и симптоматическое лечение [42]. Прежде всего, всегда следует тщательно взвесить потенциальный риск развития КИН при применении КВ. У лиц с высоким риском КИН следует избегать назначения нефротоксических препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные средства, нефро-токсичные антибиотики или химиотерапевтические препараты [33].

Разрабатываются различные методики, направленные на профилактику КИН, такие, как гидратация пациентов перед ЧКВ, введение вазоактивных препаратов, ацетилцистеина [46, 70]. Гидратация (нагрузка жидкостью) является самым доказанным способом профилактики КИН [169]. Обычно используется изотонический физиологический раствор (0,9% NaCl). У пациентов с низким риском КИН рекомендуется использовать пероральный путь гидратации при уверенности адекватного потребления жидкости и соли. У пациентов с повышенным риском КИН рекомендовано адекватное внутривенное восполнение объема 0,9% со скоростью 1,0-1,5 мл/кг/ч в течение 6-12 час до и после процедуры.

Применение бикарбоната натрия NaHCO_2 1,4% от 154 до 166мг-экв/л со скоростью 3 мл/кг/ч за 1 час до и 1 мл/кг/ч в течение 6 часов после введения РКВ

[117] также представляет интерес, так как он уменьшает выработку свободных радикалов, снижает кислотность и проявление окислительного стресса на уровне собирательных трубочек [179]. Результаты исследований, в которых сравниваются эффекты физиологического раствора и бикарбоната натрия (154 мг-экв/л в 5% декстрозе), дали противоречивые результаты [169, 180], однако недавний метаанализ V. Kunadian et al. [179] показал преимущество использования бикарбоната натрия. Гидратация обычно выполняется с помощью катетеризации периферической артерии, обычно со скоростью инфузии 1 мл/кг/ч в течение 12 часов до и после КАГ. Однако существуют данные, что гидратация не имеет каких-либо дополнительных преимуществ [117]. 660 последовательных пациентов были случайным образом отобраны без (n=332) и с внутривенной гидратацией (N=328) [142]. КИН была зафиксирована в восьми случаях (2,6%) из 307 негидратированных пациентов и в восьми (2,7%) из 296 гидратированных пациентов. Абсолютная разница составила лишь 0,10% [142].

Профилактическое применение N-ацетилцистеина (НАЦ) находится на стадии исследования. Будучи предшественником синтеза глутатиона, НАЦ снижает окислительный стресс, захватывая супероксидные радикалы и увеличивая концентрацию внутриклеточного глутатиона. Кроме того, НАЦ нормализует внутрисосудистую гемодинамику почек, связываясь с оксидом азота и повышая его биоактивность в сосудах. В 2000 году опубликованы результаты первого успешного РКИ с использованием НАЦ для профилактики КИН [141]. Последующие исследования показали противоречивые результаты [107]. В недавно опубликованном РКИ АСТ (Randomised Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial) с участием 2308 пациентов с одним и более факторами риска развития КИН после ЧКВ или ангиографии периферических сосудов, высокие дозы НАЦ не показали влияние на частоту возникновения КИН (12,7%) или других композитных точек [181].

Плейотропные эффекты статинов заключаются в улучшении состояния эндотелия, уменьшении окислительного стресса и противовоспалительной активности. В обзоре T. Zhang et al. [181] сообщается, что терапия статинами

продолжительностью более одной недели снижала риск развития КИН ($p < 0,05$), в то время, как курсы наименьшей продолжительностью в высоких дозах статинов такого эффекта не показали. Эти результаты должны трактоваться не однозначно, по причинам применения различных статинов, разных дозировок и длительности лечения. Назначение высокодозовых статинов до диагностической ангиографии показало снижение КИН и должно рассматриваться, как дополнительная превентивная мера у пациентов без противопоказаний [9, 45].

Было показано, что антагонисты кальция препятствуют клубочковой вазоконстрикции у собак и уменьшают внутриклеточную концентрацию кальция в культуре клеток животных [101]. Однако их краткосрочное использование дало противоречивые результаты: только в одном исследовании было показано их преимущество для профилактики КИН [140], в то время, как в других показана неэффективность [92].

Ингибиторы АПФ играют важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Ангиотензин-II действует на почечный микроваскулярный гомеостаз, вызывая эфферентную артериолярную вазоконстрикцию. Известно, что иАПФ снижают СКФ, и несколько научных групп исследовали возможности препарата в профилактике КИН. В недавнем обзоре К. Patel et al. [132] отражены противоречивые кратко- и долгосрочные результаты использования иАПФ с целью влияния на частоту развития КИН. В то же время, долгосрочный прием (≥ 1 месяц) до КАГ иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину у пациентов с ХБП на поздних стадиях благотворно влиял на уровень креатинина, измеренный на следующий день после процедуры.

1.4 Ишемическое прекондиционирование

В последнее время интенсивно изучаются возможности ишемического прекондиционирования (ИП) — повторяющихся эпизодов искусственно вызванной локальной ишемии, которые защищают миокард от последующих периодов длительной ишемии путем каскада адаптивных реакций (рефлексов).

Прошло более 30 лет со времени проведения исследований К.А. Reimer et al. (1980), в которых оценивалось влияние прерывистой ишемии верхней конечности на миокард во время аортокоронарного шунтирования. Было показано, что количество аденозинтрифосфата (АТФ) в сердечной мышце собаки после ряда ишемических эпизодов был значительно более высоким, чем при единичном случае ишемии [149]. Термин «отдаленное ишемическое прекондиционирование» был впервые сформулирован Przyklenk K. et al. [148], показавшим в своем исследовании, что кратковременное пережатие огибающей венечной артерии приводит к уменьшению ишемии в миокарде, который кровоснабжается левой передней нисходящей артерией. Далее под термином ишемическое прекондиционирование будет подразумеваться дистантное ишемическое прекондиционирование.

В дальнейшем С.Е. Murrey et al. [129] изучили повторяющиеся эпизоды ишемии и установили их протективное влияние на миокард при повторном появлении ишемии. ИП проводится, например, путём использования прерывистых циклов пережатия плечевой артерии с помощью манжетки [129]. В этом исследовании было показано, что четыре цикла проведения коронарной окклюзии в течение 5 минут с 5-минутной реперфузией циклом по 4 раза было достаточно для формирования прекондиционирования миокарда [129]. Количество АТФ в миокарде снижалось во время первичного эпизода ишемии и оставалось таким же при дальнейшей окклюзии венечных артерий, вследствие этого не произошло некроза миокарда. Было показано, что осуществление повторяющихся ишемических эпизодов инициирует механизмы адаптации, которые оказывают защитное действие на миокард от дальнейших эпизодов более долгой ишемии. При прекондиционировании миокарда посредством четырех периодов ИП по 5 мин объем некроза миокарда составил 7%. Понижение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и уменьшение размеров некроза при остром коронарном синдроме считается "золотым стандартом" феномена ИП [28]. При острой ишемии данный механизм может предупредить ИМ, а если последний все же развивается, ИП ведет к уменьшению объема некроза миокарда, снижает

возможность возникновения нарушений ритма, сохраняет от существенных изменений функцию миокарда левого желудочка, а также снижает реперфузионные повреждения миокарда.

В дальнейшем, в исследованиях на лабораторных животных, основанных на принципе отдалённого ИП, было выявлено, что ишемия мозга, почек и кишечника также показывает защитное влияние на миокард и [69].

1.4.1 Механизмы ишемического preconditionирования

Защитный эффект ИП происходит в две стадии. Первая стадия — «раннее» или «первое окно» — защитный эффект длится 1-2 часа, затем уменьшается. Вторая стадия — «позднее ИП», или «второе окно защиты», — начинается через 24 часа после окклюзии коронарных артерий и может длиться около трех дней.

При кратковременном эпизоде ишемии кардиомиоциты выделяют брадикинин и аденозин, что ведет к активации протеинкиназы C — универсального внутриклеточного мессенджера (Рисунок 1). Под ее влиянием открываются АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, в норме закрытые. Вследствие этого возникает защитное укорочение потенциалов действия в синоатриальном узле. Данный эффект играет энергосберегающую роль, и при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии миокарда выявляются уменьшение его метаболической активности, замедление гликогенолиза, снижение скорости распада АТФ и внутриклеточного ацидоза. Вследствие этого улучшается переносимость ишемии миокардом, в том числе более выраженной и длительной [103]. Аденозин стимулирует протеинкиназу C непосредственно через фосфолипазы. Брадикинин и опиоиды активируют многоэтапный каскад реакций, вовлекающий фосфатидилинозитол-3 гуанилилциклазу, протеинкиназу C, протеинкиназу G, митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, NO-синтазу и радикалы кислорода [38, 44].

Множество путей активации ИП говорит об исключительной ценности данного феномена для организма: даже если по какой-либо причине, блокируется один из путей, остальные позволяют полноценно активировать защитный механизм. Самый короткий и простой путь – аденозиновый, который, благодаря своим свойствам реже повреждается и, чаще всего, выполняет роль основного.

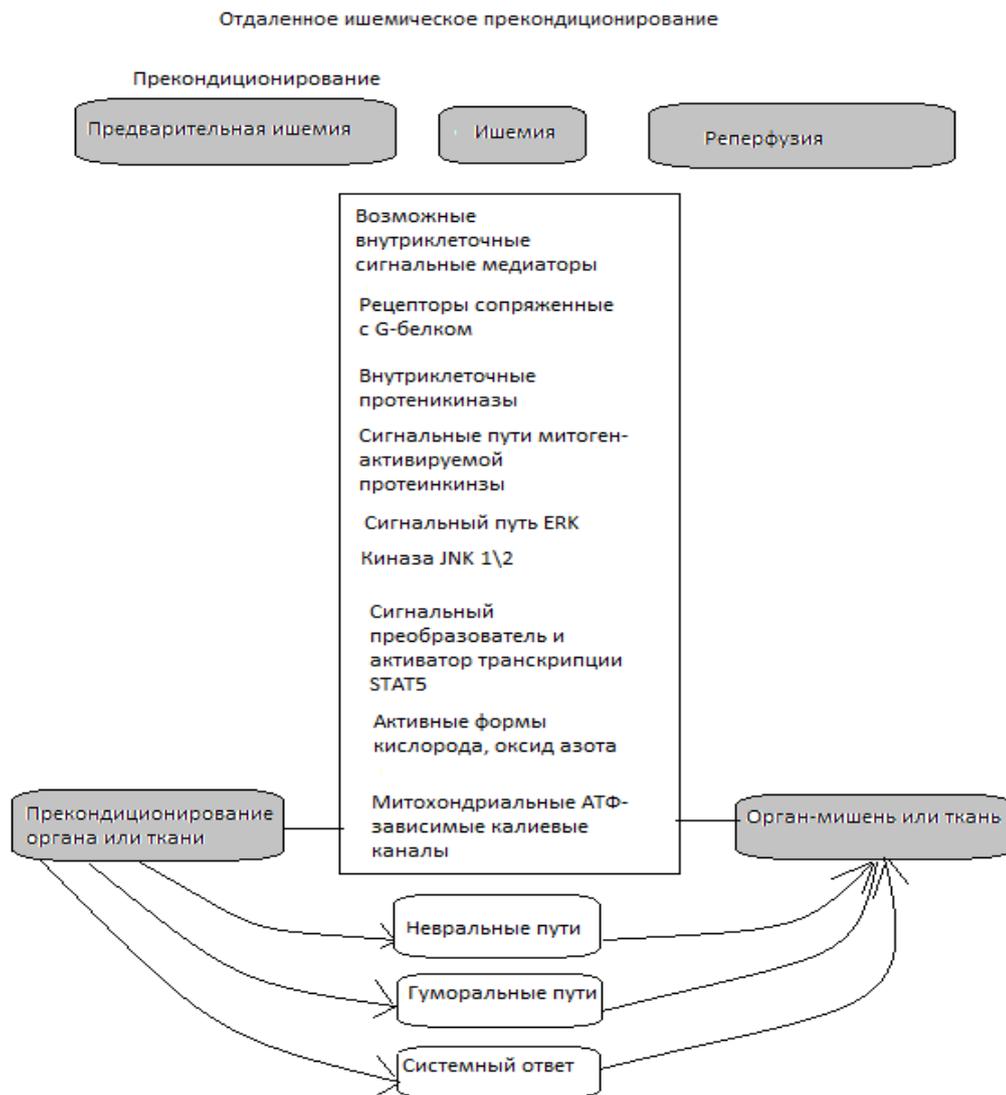


Рисунок 1 — Возможные механизмы ишемического preconditionирования.

Таким образом, эффект ИП определяют следующие основные компоненты: аденозин — как основной триггер, протеинкиназа С — как ведущий внутриклеточный мессенджер и АТФ-зависимые калиевые каналы - как конечные эффекторные структуры. Влияние на них может либо подавлять, либо

активизировать прекодиционирование [160, 192]. Этот мультифакторный процесс включает взаимодействие сигнальных систем, вторичных мессенджеров и эффекторных механизмов. Тахикардия, гипоксическая перфузия, фармакологические препараты (никорандил) также имеют эффект, сходный с ИП [64].

Ишемическое прекодиционирование, по некоторым данным [63, 115, 155], может оказывать нефропротективное действие. Для изучения механизма защитного действия ИП против КИН проведен ряд исследований для изучения роли прокиназ, фосфатидилинозитол-3-киназы/акт (PI3K/Akt) и внеклеточных киназ (ERK1/2). В модели КИН крысам с ранее существовавшей ХБП, вызванной частичной нефрэктомией, выполняли ИП до введения йогексола. Было установлено, что важным объектом ИП-индуцированной защиты от КИН является фосфатидилинозитол-3-киназа / акт (PI3K/Akt). Активация фосфатидилинозитол 3-киназы в результате прерывистой ишемии конечности приводит к ингибированию фосфорилирования его последующей мишени-киназы гликоген-синтетазы ($Gsk3\beta$), которая в свою очередь, активизирует защитные сигнальные пути, такие как факторы транскрипции, гипоксия- индуцируемый фактор (HIF) и его мишени гемоксигеназу-1, ядерный фактор эритроидного 2 происхождения (Nrf2) в почке и ингибирует факторы транскрипции, ядерный фактор каппа В (NF- κ B). Ингибирование фосфорилирования $Gsk3\beta$ также предотвращает открытие почечных канальцев митохондриальной проницаемости переходных пор (MPTP), и, таким образом, предотвращается высвобождение проапоптотических факторов в цитоплазму [123].

Результаты экспериментальных исследований так же показывают, что основные механизмы нефропротективного эффекта ИП также включают активацию эндогенной системы противокислительной защиты, которая уменьшает оксидативный стресс за счет повышения выработки NO [123].

Более новые исследования также сообщили, что ишемическое прекодиционирование, вызванное ишемией конечностей, вызывает усиление активности реналазы, аминокислоты почечного происхождения, которая была

признана посредником нефропротекции при прекондиционировании, за счет защиты клеток канальцев почки от апоптоза [124, 172]. ИП также подавляет индукцию тубулярного воспаления и защищает против КИН. ИП, как сообщается, участвует в активации противовоспалительных сигнальных путей, что приводит к защите почек у животных на моделях КИН. В группе крыс после проведенного прекондиционирования отмечены более низкие уровни фактора транскрипции, ядерного фактора каппа В (NF-κB), ключа медиатора воспаления в модели КИН крысы [123]. Доказательством противовоспалительного влияния ИП также служат результаты изучения на добровольцах [90], в котором ИП приводит к подавлению транскрипции провоспалительных генов и активируются противовоспалительные гены циркулирующих лейкоцитов [152]. Недавние исследования показывают, что один из основных защитных механизмов ИП может также включать активацию гипоксия-индуцируемого фактора (HIF), фактора транскрипции, активация которого индуцирует экспрессию многих защитных генов при коррекции гипоксии [62, 162]. В исследовании ИП на здоровых добровольцах [170] значительно увеличили уровни эритроидного фактора EPO сыворотки. Активация системы HIF может частично опосредовать защиту от CIN, вызванную ИП. В группе ИП выявлено повышение уровня белка HIF-1α в миокарде предсердий больных, которые перенесли операцию на сердце и способствовали снижению сывороточных уровней маркеров повреждения сердца [164]. Кроме того, плазма, полученная от здоровых добровольцев, подвергнутых ИП, защищает эндотелиальные клетки человека от гипоксии-индуцированного апоптоза, путем регуляции внутриклеточного HIF-1α [136]. Множество путей активации ИП говорит об исключительной ценности данного феномена для организма: даже если по какой-либо причине, блокируется один из путей, остальные позволяют полноценно активировать защитный механизм. Самый короткий и простой путь – аденозиновый, который благодаря своим свойствам реже нарушается, и, чаще всего, выполняет роль основного.

1.4.2 Применение ишемического preconditionирования в клинической практике

Эффект ИП был впервые показан в сердечной ткани, в которой краткие эпизоды ишемии миокарда и реперфузии вызывали уменьшение размера ИМ [148]. В последующие годы было продемонстрировано, что чередование кратковременных эпизодов ишемии и реперфузии, индуцирует протекцию таких тканей, как легкие, мозг, кишечник, почки, скелетная мускулатура [146, 161, 166].

1.4.2.1 Стабильная стенокардия напряжения

Применение ИП возможно у пациентов со стенокардией напряжения, которая полностью или частично поддается лечению стандартными антиангинальными препаратами, например, нитратами. В клинической практике имеют место примеры гипердиагностики стенокардии напряжения, и применение безопасного и доступного метода ИП позволило бы снизить частоту госпитализаций пациентов и улучшить их качество жизни. Применение таких средств до запланированной нагрузки может предупредить или уменьшить стенокардию. В то же время имеются факторы, которые снижают эффект ИП при стенокардии напряжения. В работе Takeuchi T. et al. [182] показано, что у пациентов с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, preconditionирующий эффект предшествующей стенокардии снижается.

1.4.2.2 Инфаркт миокарда

Применение ИП возможно в острую фазу ИМ. Летальные случаи и осложнения, которые сопровождают ИМ, имеют прямую корреляцию с размерами инфарктированной зоны. Уменьшение объема ишемического повреждения, которое достигается с помощью ИП или фармакологическими препаратами, может иметь важную роль в клинической практике. ИП может

уменьшить объём некроза миокарда или полностью предотвратить у пациентов, у которых развивается ИМ [43, 153]. В 1996 г. Yang X.M. et al. показали в эксперименте на кроликах уменьшение размера площади некроза при искусственно вызванном ИМ после проведения прекодиционирования. Было проведено также исследование пациентов, проходящих реабилитационный период после хирургического лечения аневризмы брюшной аорты. Повреждение миокарда возникало существенно реже у больных с проведенным ранее курсом ИП [138]. Было установлено также, что при повторяющихся эпизодах стабильной стенокардии последующий размер ИМ был существенно меньше [143]. В исследовании AMISTADI (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) [100] изучалось влияние аденозина в дополнении к реперфузионной терапии у пациентов с ИМ. Было установлено, что аденозин снижал размер зоны некроза у пациентов с передним ИМ.

1.4.2.3 Хроническая абдоминальная ишемия

В исследовании М.В. Тимербулатова и соавт. [113] показаны результаты лечения 56 больных хронической абдоминальной ишемией, развившейся вследствие атеросклероза, в возрасте $47,95 \pm 6,71$ года и продолжительностью заболевания $3,81 \pm 1,94$ года. Пациенты с хронической абдоминальной ишемией находились в I стадии субкомпенсации. При лечении производилась оценка действенности интервальной гипокситерапии с использованием гипоксинатора «Био-Нова-204» с составом, содержащим 10% -процентный кислород. Общее время дыхания гипоксической смесью возрастало с каждой следующей процедурой вследствие увеличения длительности отдельных интервалов дыхания гипоксической смесью (общее время от 20 до 60 минут) и числа циклов от 5 до 15. Было показано, что у 64,3% пациентов уменьшилось число эпизодов абдоминальных ангинозных приступов в течение курса лечения. Через 12 недель у 64,3%, через 24 недели у 57,1% пациентов уменьшился риск возврата приступов абдоминальной ишемии. Регуляция моторно-эвакуаторной функции кишечника

достигнута у 73,9% пациентов, иммунного статуса — у 65,4%. Также в течение 6 месяцев после лечения было отмечено улучшение липидного профиля.

1.4.2.4 Аортокоронарное шунтирование

Многочисленные исследования подтверждают положительный эффект ИП при проведении аорто- и маммарокоронарного шунтирования [148]. В исследовании Yellon D. et al. [191] оценивалось влияние воздействия ИП на результат кардиохирургических операций. Было установлено, что 2 цикла трехминутной ишемии и двухминутной реперфузии оказывают положительный эффект preconditionирования миокарда при проведении аортокоронарного шунтирования. На экспериментальной модели в исследовании на собаках, было продемонстрировано, что после двух трехминутных эпизодов ишемии вследствие аортального клипирования (пережатия аорты посредством клипс), количество миокардиального АТФ после 10-минутной ишемии оставалось прежним, а в группе контроля - уменьшалось. Также было показано снижение уровня тропонина Т в крови после ИП у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. В работе D.J. Hausenloy et al. [97] изучалось действие ИП на повреждение миокарда, развивающееся как осложнение АКШ. ИП осуществлялось посредством трех циклов 5-минутной ишемии правой верхней конечности с помощью нагнетания воздуха в манжетку до 200 мм рт. ст. и 5-минутной реперфузии. По итогам исследования было показано уменьшение сывороточного креатинина через 6, 12, 24 и 48 часов после оперативного вмешательства [69].

Однако в 2010 году I.A. Rahman et al. [158] опубликовали данные двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, в которых 162 пациента, перенесших аортокоронарное шунтирование, были распределены в группы для получения 5 минутных циклов пережатия плечевой артерии до 200 мм рт. ст. (через 5 минут реперфузии) и группы плацебо. В данном исследовании не было выявлено различий между двумя группами в изменении уровня тропонина,

гемодинамики, показателях сердечной сократимости, возникновению аритмий и нефропротективном эффекте.

Исследования В.В. Ломиворотова и соавт. [10] так же показали, что отдаленное ИП, проведенное перед оперативным вмешательством, не оказывает протективного воздействия на сердце у больных после АКШ и не изменяет параметры гемодинамики, тропонина I, КФК-МВ в группе прекондиционирования по сравнению с контрольной.

1.4.2.5 Органы дыхания

Одним из существующих осложнений ишемии-реперфузии нижней конечности, является острое легочное повреждение, что было доказано как экспериментально, так и в клинических исследованиях. Наложение жгута на нижнюю конечность, индуцирующее ишемию-реперфузию, встречается также в ортопедии. В исследовании Lin L.N. et al. [147] было изучено влияние ишемии-реперфузии нижней конечности на функцию легких и влияние ИП на легочную дисфункцию. Ишемия-реперфузия происходила вследствие одностороннего пережатия бедренной артерии посредством жгута и его ослабления. Были измерены уровни газов крови, малондиальдегида плазмы и сывороточных интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10) непосредственно перед наложением жгута, через 1 час после пережатия и через 2,6 и 24 часа после его ослабления жгута. В результате было достигнуто снижение парциального давления кислорода в артериальной крови и артериально-альвеолярного соотношения напряжения кислорода и повышение респираторного индекса как в группе ИП, так и в контрольной группе. Однако в группе ИП изменения были не столь существенны. Также возрастание малондиальдегида, IL-6, IL-8 за период от 2-х до 24-х часов после снятия жгута было меньше в группе ИП. Таким образом, было доказано, что газовый обмен в легких нарушается после осуществления ишемии-реперфузии при пережатии жгутом нижней конечности, а предшествующее ИП,

уменьшая перекисное окисление липидов и системный воспалительный ответ, ограничивает дисфункцию легких.

1.4.2.6 Коронароангиография

Применение ИП имеет кардиопротекторный эффект при проведении КАГ [65, 194]. Коронарная баллонная ангиопластика (БАП) является высокоэффективным малоинвазивным методом лечения острого коронарного синдрома и ИМ. Однако риск осложнений при применении баллонной ангиопластики остается высоким, несмотря на постоянное совершенствование метода. В настоящее время продолжают поиски методов снижения риска кардиоваскулярных осложнений ангиопластики. В исследовании A. Ghaemian et al. [159] изучалось воздействие ИП на частоту осложнений после баллонной ангиопластики. Больным проводилось два эпизода 5-минутной ишемии нижней конечности посредством наложения жгута за час до БАП. Первичной конечной точкой являлось увеличение уровня тропонина Т в крови в течение 24 часов после ЧКВ, вторичной – боль за грудиной во время процедуры и депрессия или подъем сегмента ST. В результате было показано, что ИП понижает абсолютный риск некроза миокарда.

1.4.3 Возможности нефропротекции при ишемическом прекондиционировании

Воспроизведение феномена ишемического preconditionирования (ИП) миокарда является неинвазивным, простым, безопасным кардиопротективным методом защиты от ишемического повреждения у больных ИБС. Выдвинута гипотеза о том, что ИП способно предотвратить как повреждение почек, так и возникновение сердечно-сосудистых осложнений. ИП проводится путем использования прерывистых циклов окклюзии плечевой артерии [55].

Хотя большинство работ по изучению отдалённого ИП было направлено на защиту миокарда, в ряде исследований, изучали возможность нефропротекции. Некоторые исследования показали благотворное влияние дистантного ишемического прекодиционирования на функцию почек [173, 193]. Показано, что кратковременные эпизоды ишемии печени благотворно влияют на почки, как на отдаленный орган, даже если печеночная ишемия выполнена после почечной [171].

L. Song et al. [147] показали, что применение кратковременной ишемии тонкого кишечника уменьшает почечную ишемию и следующее за этим острое почечное повреждение, что доказывает снижение уровня креатинина плазмы, мочевины, отсутствие морфологических изменений почечной ткани, сохранение супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Эти результаты свидетельствуют о том, что ишемия тонкого кишечника защищает от почечной недостаточности ишемически-реперфузионного повреждения путем ингибирования перекисного окисления липидов и сохранения активности антиоксидантных ферментов. В исследовании К.Е. Wever et al. [151] кратковременная билатеральная ишемия задних конечностей крыс, приводила к защите от почечной ишемии-реперфузии посредством аденозин-независимого механизма. Через 24 часа реперфузии функция почек повышалась на 30-60%. В недавнем метаанализе применение ИП на животных оценивало три исходных показателя: мочевины и креатинин сыворотки крови, и гистологическое повреждение почек после почечной ишемии-реперфузии [125].

Также известно нефропротективное действие ИП, в частности, при проведении ЧКВ. Острая почечная недостаточность (ОПН), возникающая вследствие повреждения контрастным веществом, используемом при проведении КАГ, связана с ростом заболеваемости и смертности, как при самом исследовании, так и вследствие почечной недостаточности, которая может развиваться в дальнейшем [18]. Высказано предположение о том, что ИП может предупреждать не только повреждение почек, но и частоту сердечно-сосудистых осложнений. Er F. et al. [146] исследовали влияние ИП у пациентов с нарушением

функции почек (сывороточный креатинин более 1,4 мг/дл и скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²). Непосредственно перед КАГ осуществлялось ИП посредством прерывистой ишемии — четыре 5-минутных цикла нагнетания и три 5-минутных цикла сдувания манжетки между ними [111]. В этой работе были получены данные, подтверждающие значительное уменьшение количества случаев развития ОПН в группе ИП по сравнению с группой контроля. Eg F. et al. [146] установили, что ИП посредством 3-х циклов нагнетания воздуха в манжетку и сдувания по 5 минут соответственно, проведенное перед КАГ, уменьшает контраст-индуцированное повреждение почек у больных с высоким риском. Оценивались уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации, высокочувствительные маркеры почечного повреждения - липокалин и цистатин С, которые уменьшались в группе ИП в сравнении с плацебо [4, 48, 111].

Влияние ИП на почки широко исследовали в условиях взрослой ангио- и кардиохирургии. В большом многоцентровом, рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании [63] было показано, что проведение отдалённого ИП у пациентов высокого риска перед кардиохирургической операцией было эффективно при снижении встречаемости ОПП (37,5% по сравнению с 52,5% при имитации; абсолютное снижение риска составило 15%; 95% CI, 2,56-27,44; p= 0,02).

Другое центровое рандомизированное исследование (n=120) также показало, что ИП снижает частоту ОПП почек после кардиохирургических вмешательств. Первичный исход в виде возникновения ОПП возникло у 12 пациентов после ИП против 28 контрольных пациентов (иИП) и значительно снизился относительный риск при ИП - на 43% [114]. Ретроспективное исследование пациентов, перенесших плановые коронарные реваскуляризации, также показало, что проведение ИП значительно уменьшило риск возникновения ОПП [4, 98].

Кроме того, два рандомизированных контролируемых испытания показали, что ИП может также уменьшить КИН в группах пациентов с высоким риском [85, 146]. Еще одно небольшое рандомизированное исследование показало, что ИП

уменьшает послеоперационный рост уровня креатинина сыворотки концентрация по сравнению с контрольным вмешательством [134].

Однако в некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать благотворное влияние отдаленного ИП на функцию почек. В проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании Y.S. Choi et al [99] использовали три 10-минутных цикла ишемии нижних конечностей и реперфузии у 76 пациентов, перенесших кардиохирургические операции по протезированию клапанов. Не было показано различий в частоте развития ОПП или в концентрации биомаркеров почечного повреждения между двумя группами. По данным рандомизированного контролируемого исследования S.M. Gallagher et al. [157], результаты были аналогичны: отдаленное ИП не оказывало влияния на частоту развития нефропатии после АКШ у пациентов с ХБП [157]. Еще два исследования одинаково продемонстрировали, что ИП не уменьшает возникновение ОПП [96, 158].

Несмотря на то, что в большинстве исследований было показано положительное влияние ИП непосредственно после процедуры, в разных исследованиях были получены неоднозначные данные влияния ИП на отдалённые неблагоприятные сердечно-сосудистые события после ангиографии. В частности, Menting T.P. et al. [165] не нашли разницу в частоте регоспитализации и смертности в течение 6 недель после применения ИП. В тоже время, в нескольких работах ИП уменьшало частоту периоперационных ИМ в течение 6 месяцев [71, 95, 163]. В исследовании Liu Z. et al. [120] ИП также снижало частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 месяцев после ИП при ангиографии.

Таким образом, контраст индуцированная нефропатия является опасным осложнением рентген-контрастного исследования, в частности, коронарной ангиографии [35]. Проведение данной процедуры может привести к острому повреждению почек вплоть до перевода на гемодиализ, повышению смертности, повторным инфарктам миокарда. Ишемическое прекондиционирование – феномен «тренировки» миокарда, который показал свою эффективность при многих заболеваниях, в том числе для нефропротекции. Однако, по данным

литературы, до сих пор неоднозначным является нефропротективный эффект ишемического preconditionирования при проведении коронароангиографии у пациентов с умеренным снижением концентрационной функции почек и эффект процедуры в отдалённом периоде.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материала и дизайна исследования

Дизайн исследования слепой, проспективный, рандомизированный с активным контролем (имитацией прекондиционирования) представлен на рисунке 2.

Этап 1. Ретроспективное исследование КИН у пациентов с плановой КАГ с СКФ 45-89 мл/мин/1,73 м² (n=45)

Этап 2. Рандомизированное, контролируемое, слепое, имитация-контролируемое исследование



Рисунок 2 — Дизайн исследования.

2.2 Анализ частоты развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с Хронической болезнью почек 2 и 3 а стадиями

Проведено ретроспективное нерандомизированное сплошное исследование частоты развития КИН у пациентов, проходящих плановую КАГ в Республиканском Кардиологическом Центре в 2011-2012 гг. в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения:

- ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК II-III;
- ХБП 2 и 3а стадии (СКФ 45-89 мл/мин/1,73м²);
- плановая КАГ.

Критерии невключения:

- программный гемодиализ;
- ОКС, ИМ, ОНМК в острый период;
- ХБП 3б стадии и выше;
- ХСН II Б – III.

В исследование были включены пациенты с ИБС, которым в плановом порядке проводилась КАГ. Эти пациенты также имели (или впервые выявлены) заболевания почек и хроническую болезнь почек 2-3а стадии.

У всех больных за 1-2 дня до коронарографии выполнялся биохимический анализ крови с определением уровней креатинина и мочевины, аланин-, аспаратаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинфосфокиназы (КФК). КИН определялась как повышение уровня сывороточного креатинина относительное (>25%) или абсолютное (44 мкмоль/л) после введения КВ по сравнению с исходным значением.

У всех пациентов за несколько часов до проведения КАГ проводилась профилактика КИН с помощью внутривенного введения 0,9% физиологического раствора и использовалось контрастное вещество «Омнипак». Помимо уровня креатинина также анализировались особенности лечения пациентов и другие параметры.

Первичными конечными точками были увеличение концентрации креатинина и мочевины после КАГ и развитие контраст-индуцированной нефропатии.

2.3 Исследование нефропротективного эффекта ишемического прекондиционирования при проведении плановой коронарографии

Дизайн исследования слепой, проспективный, контролируемый, рандомизированный с активным контролем (имитацией прекондиционирования). В исследование были отобраны пациенты с ИБС, направленные на плановую КАГ в Республиканском Кардиологическом Центре в 2013-2014 гг. в соответствии с критериями включения и невключения:

Критерии включения:

- ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК II-III;
- ХБП 2 и 3а стадии (СКФ 45-89 мл/мин/1,73м²);
- плановая КАГ;
- подписанное информированное согласие.

Критерии невключения:

- программный гемодиализ;
- ОКС, ИМ, ОНМК в остром периоде;
- ХБП 3б стадии и выше;
- значительные нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма, трепетание предсердий, частая предсердная и желудочковая экстрасистолия, АВ-блокада).

Все пациенты имели хроническую болезнь почек (ХБП) различной этиологии 2 стадии с СКФ 60-89 мл/мин/1,73м² или 3а стадии с СКФ 45-59 мл/мин/1,73м² [2, 17, 19, 117]. Перед проведением процедуры оформлялось информированное согласие. При КАГ у всех пациентов использовался «Омнипак». Всем пациентам за 1-2 дня до проведения КАГ и через 3 дня после процедуры определялись уровни креатинина, мочевины и высокочувствительных показателей поражения почек – цистатина С и NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipokalin, липокалин-2) в плазме крови.

Первичными конечными точками были развитие КИИ, согласно принятым критериям, изменения уровня креатинина и других биомаркеров, в том числе в

сравнении между группами. ИП проводилось не позднее, чем за 60 минут до КАГ в виде чередования трех 5-минутных циклов пережатия плечевой артерии манжеткой и 5-минутного ослабления между ними.

2.3.1 Рандомизация

Далее пациенты были рандомизированы методом случайных чисел (метод конвертов) на группы ИП или имитации ИП (иИП). При ИП давление в манжете тонометра поддерживалось на уровне + 50 мм рт. ст. к систолическому (САД), при иИП оно соответствовало диастолическому (ДАД) (Рисунок 3). «Заслепление» пациентов было проведено для повышения достоверности данных. Аналогичный дизайн был использован в исследованиях Er F. et al. [115], Rahman I.A. et al. [158], Ates E. et al. [171].

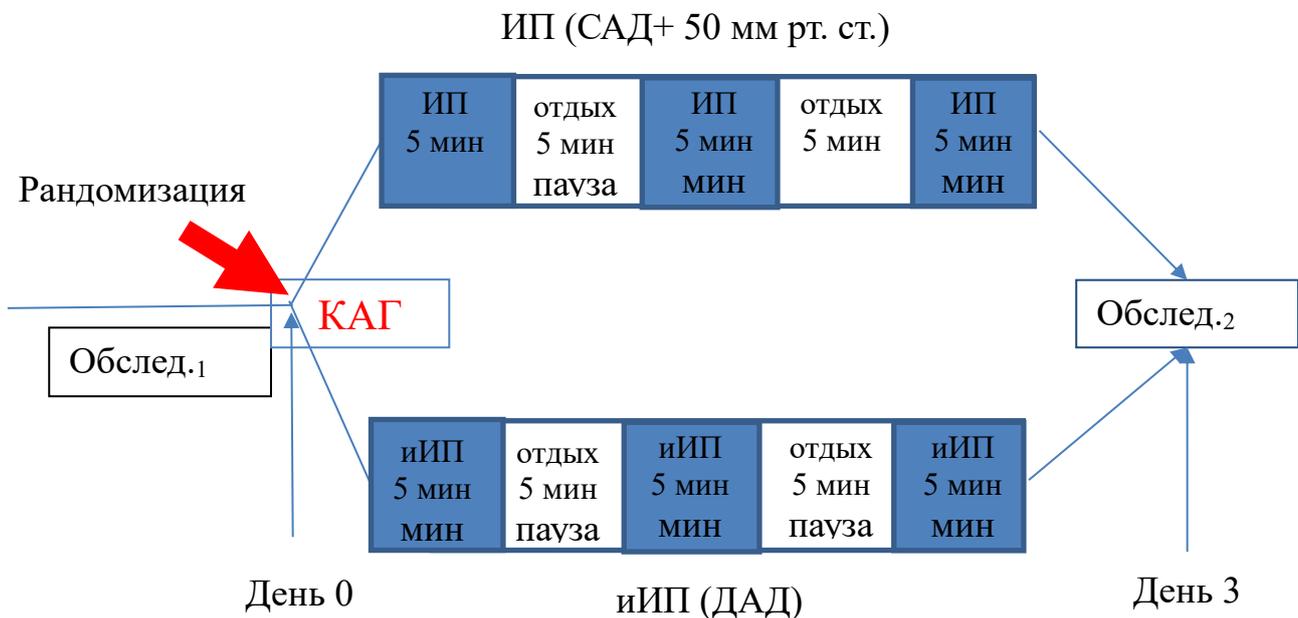


Рисунок 3 — Дизайн исследования (ИП — ишемическое прекондиционирование, иИП — его имитация, «Обслед. 1» — определение креатинина, мочевины, липокалина-2 и цистатина С).

В исследовании участвовал 61 больной. Основные параметры исследуемой группы представлены в главе 3.2.

2.3.2 Коронароангиография

Коронарография была проведена в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ РКЦ по стандартной методике на ангиографических установках Siemens Artis Zee Ceiling, Siemens Artis Zee Biplane и Philips Allura (Рисунок 4).



Рисунок 4 — Ангиографическая установка Siemens Artis Zee Ceiling.

Методика проведения коронарографии:

1. Пункция лучевой или бедренной артерии по Сельдингеру.
2. Последовательная катетеризация левой и правой КА диагностическими катетерами (Jatkinsleft, right – JL 3,5 – 4, диаметром 5 или 6F или Amplatzleft, right - AL 1,2,3; диаметром 5 или 6F) для выявления пораженной артерии.
3. В случае обнаружения гемодинамически значимого стеноза или окклюзии той или иной коронарной артерии диагностический катетер менялся на

проводниковый (JL или JR 3,5 – 4; диаметром 6 или 7F, XB, AL, AR; диаметром 6 или 7F) и выполнялась баллонная ангиопластика со стентированием.

4. При анализе коронарограмм учитывали преимущественный тип кровоснабжения, локализацию, степень и распространенность атеросклеротического поражения венечных артерий (Рисунок 5), степень поражения дистального русла венечных артерий, наличие условий для хирургической реваскуляризации миокарда.

5. Данные КАГ оценивали по классификации, принятой в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева АМН РФ, согласно которой выделяли 4 степени сужения КА: 1 степень — до 50%, 2 степень — 50–74%, 3 степень — более 75%, 4 степень — окклюзия коронарных артерий.

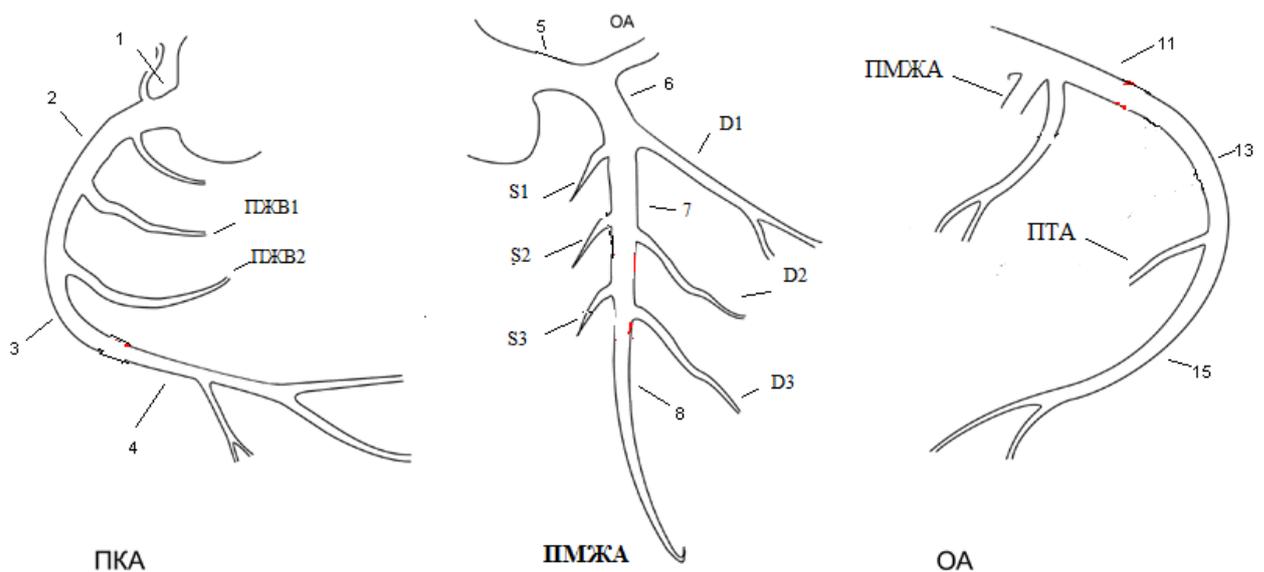


Рисунок 5 — Схема кровоснабжения сердца тремя коронарными артериями (ПКА, ПМЖА и ОА).

2.3.3 Иммуноферментный анализ липокалина и цистатина

Сыворотку крови получали при центрифугировании образцов крови при 3000 g при +4°C в течение 20 мин (центрифуга Eppendorf 5415 R). Пробы хранили

при -20°C не более одного месяца и исследовали после однократного размораживания.

Кровь забирали из локтевой вены, центрифугировали, полученную сыворотку хранили до исследования при температуре -20°C . Концентрацию цистатина С в биологических образцах (сыворотка крови) определялась с помощью Nescauto GC-тестирования в лабораторных условиях. Принцип действия заключается в иммунологическом анализе частиц дисперсной фазы в золе. Для исследования применяются коллоидные золотые частицы, которые покрыты анти-цистатин С-специфическими поликлональными антителами. В результате реакции в образце между цистатином С и частицами, образуются агглютинаты. Сигнал поглощения при этом меняется. Масштаб изменения значений поглощений связан с концентрацией цистатина-С, которая устанавливается при сравнении поглощения с типовой кривой. Применялся набор реагентов "Цистатин С-АТ" для определения *in vitro* уровня цистатина С в крови *in vitro* уровня цистатина С в крови:

1. Буферный раствор ($\text{pH} = 6/7$).
2. Коллоидное золото с частицами, покрытыми антителами.
3. Стандарт — Калибраторы с рекомбинантным цистатином С (6 концентраций).
4. Контрольные растворы (низкий контроль, высокий контроль). Данные наборы предназначены для определения концентрации цистатина С в биологических жидкостях человека.

Применение наборов специфично для цистатина С и позволяет исключить перекрестную реакцию с другими цистатинами человека (цистатин А, цистатин F и др.). Референтные уровни для Цистатина С (норма) — $0,096 \pm 0,044$ мг/л.

Для количественного определения NGAL использовался анализатор компании BioPorte (Дания) с помощью набора для диагностики NGAL ELISA для диагностики человека BioPorto и иммуноферментный метод ELISA для определения в моче, сыворотке и плазме (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA BioVendor Laboratory Medicine, Inc).

Набор предназначен для количественного определения человеческого липокалина 2 (NGAL) в образцах плазмы, мочи, культуральной среды методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения — 0.4-100 нг/мл. Чувствительность — 0.4 нг/мл. Пограничные уровни NGAL, позволяющие с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать ОПП, установленные в разных исследованиях и у пациентов с ОПП разных этиологий, находятся в диапазоне 100 – 270 нг/мл.

2.4 Динамическое наблюдение после проведения ишемического прекондиционирования или его имитации

Через 1 год ($356,3 \pm 14,3$ дней) пациенты вызывались в центр для проведения осмотра и анализа (определение уровня креатинина и мочевины) и отслеживания отдалённых конечных точек. Если пациент был потерян для контакта вследствие переезда, смерти или других причин, то эти данные были получены из системы «Промед». Первичные и вторичные конечные точки анализировались в общей группе и отдельно для групп с ИП и иИП. Анализ проводился посредством визитов в клинику или в случае отъезда или смерти пациента посредством системы регистрации медицинских данных «Промед» через 1 год после проведения ИП / иИП ($356,3 \pm 14,3$ дней). Конечными точками являлись:

- смертельные исходы;
- коронарная реваскуляризация (шунтирование / стентирование);
- ИМ;
- инсульты;
- перевод на программный гемодиализ;
- изменение концентрации азотистых шлаков (креатинина и мочевины) по сравнению с концентрацией при выписке из стационара.

В дальнейшем проводилось сравнение между группами иИП и ИП. Кроме того, регистрировались лекарственные препараты, которые использовали пациенты в течение времени наблюдения.

2.5 Статистические методы

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA v.7, Microsoft Excel v.2000. Для антропометрических, клинических и инструментальных показателей, используемых в работе, рассчитывали среднее арифметическое и его стандартную ошибку ($M \pm m$). В случае нормального распределения количественные переменные представляли в виде средней арифметической и среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$). Нормальность распределения пациентов была подтверждена тестом Шапиро-Вилкоксона при уровне значимости $p < 0,05$. При непараметрическом распределении данных проводился тест Мана-Уитни. Достоверность различий средних величин в двух группах оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок и парному t-критерию Стьюдента для независимых выборок при достоверном подтверждении нормального распределения в сравниваемых выборках. При непараметрическом распределении наблюдений в выборках при их сравнении проводился тест Мана-Уитни. Различия считались достоверно доказанными при уровне значимости $p < 0,05$. Отличия относительных переменных сравнивались с помощью критериев хи-квадрат. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Частота развития контраст-индуцированной нефропатии при коронароангиографии

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) остается одним из самых важных для клинической практики осложнений, возникающих при применении РКВ. По данным Sadeghi H.M. et al. [108] 30-дневная смертность при развитии КИН достигает 16,2%, однолетняя смертность — 23,3%, при отсутствии развития КИН соответственно — 1,2% и 3,2%. Показатель частоты развития КИН зависит от различных критериев, связанных с пациентом и непосредственно эндоваскулярной процедурой.

Проводился ретроспективный нерандомизированный сплошной анализ историй болезни пациентов, которым в условиях стационарного лечения в ГБУЗ РКЦ 2011-2012 г. проводилась коронарография. В исследование были отобраны пациенты с ИБС в сочетании с ХБП 2-3а стадии по KDIGO (2012). Таким образом, из 456 пациентов были отобраны 45 пациентов (9,7%), как объект ретроспективного анализа.

Первичными конечными точками были развитие КИН и повышение креатинина после проведения КАГ.

У 19 (44 %) пациентов ХБП была диагностирована впервые и у 26 (56%) — уже имелась в анамнезе (Рисунок 6).

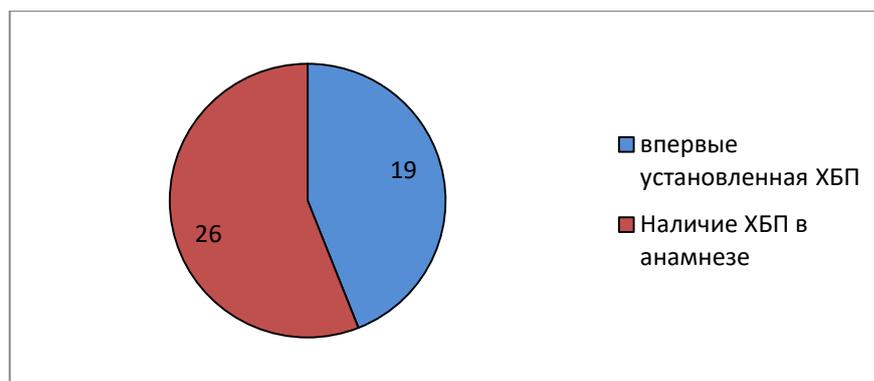


Рисунок 6 — Доля пациентов с впервые установленной ХБП и ХБП в анамнезе.

Пациенты имели коморбидный фон, представленный в таблице 3. Нами рассматривалась ХБП как синдром со снижением СКФ, включающий в себя любую патологию почек, и не проводилось отслеживание нозологических форм заболеваний.

Таблица 3 — Сопутствующие заболевания у пациентов в исследовании (n=45)

Заболевание	Частота встречаемости, n (%)
Артериальная гипертония, n (%)	23 (51,1%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (17,8%)
ИМ в анамнезе, n (%)	20 (44,4%)
Инсульт, n (%)	7 (15,5%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	19 (42,2%)

По данным КАГ, в 76% случаев встречалось поражение правой коронарной артерии, реже в бассейне левой коронарной артерии, в более половине случаев определялось многососудистое поражение. Стентирование проведено у 21 пациента (47%). Базовый уровень креатинина был $107,1 \pm 10,1$ мкмоль/л и СКФ $72,02 \pm 6,2$ мл/мин/1,73 м² (Таблица 4), возраст $63,19 \pm 1,84$ лет. Среднее значение объема вводимого контраста «Омнипак» составило $147,7 \pm 16,7$ мл.

Таблица 4 — Характеристика пациентов (n = 45)

Параметр	Значение
Возраст, лет	$63,19 \pm 1,84$ лет
Пол, м/ж	40/5 (88%/12%)
Рост, см	$172,17 \pm 1,06$
Вес, кг	$87,9 \pm 4,1$
ИМТ, кг/м ²	$30,6 \pm 1,22$
Поражение ПМЖА	20 (44%)
ОА	20 (44%)
ПКА	34 (76%)
Стентирование	21 (47%)
Доза Омнипака, мл	$147,7 \pm 16,7$
Креатинин до КАГ, мкмоль/л	$107,1 \pm 10,1$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$72,02 \pm 6,2$
Длительность госпитализации, к/дни	$5,4 \pm 1,2$

В таблице 5 приведены препараты, которые принимали пациенты на момент проведения КАГ. Большинство пациентов принимали бета-блокаторы (88,9%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) — 86,6%. Также большинство пациентов принимали статины — 73,3% (n = 33). Остальные препараты больные получали с гораздо меньшей частотой.

Таблица 5 — Базовая терапия пациентов (n=45)

Параметр	Значение
Бета-блокаторы	40 (88,9 %)
иАПФ	33 (73,3 %)
БРА	6 (13,3 %)
Антагонисты кальция	7 (15,5 %)
Тиазидные диуретики	11 (24,4 %)
Петлевой диуретик	1 (2,2 %)
Верошпирон	5 (11,1 %)
Статины	33 (73,3 %)
Дезагреганты	40 (88,9%)

За время госпитализации в стационаре (4-6 дней после КАГ) летальных случаев, ОКС, ОНМК, рестенозов, переводов на гемодиализ не отмечалось. Через 3 дня после КАГ всем пациентам проводился забор крови для определения концентрации креатинина, мочевины (Таблица 6).

Таблица 6 - Изменение уровня креатинина и мочевины после КАГ (n=45)

Изменение параметров	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л
До КАГ	107,1 ±10,1	7,623±0,372
После КАГ	130,14±10,9 (p=0,045)	8,64±0,69 (p=0,089)

Примечание: * p < 0,05 при сравнении до и после КАГ.

Уровень креатинина (Рисунок 7, Таблица 6) показал значительный рост (с 107,1±10,1 до 130,14±10,9 мкмоль/л, p=0,045).

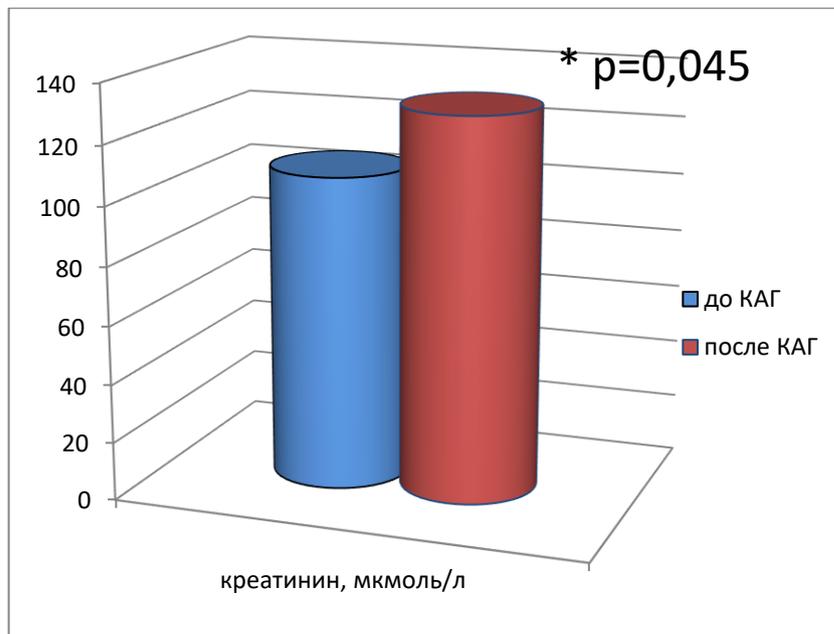


Рисунок 7 — Динамика уровня креатинина до и после КАГ.

Мочевина показала тенденцию к росту (с $7,62 \pm 0,372$ до $8,64 \pm 0,69$ ммоль/л, $p=0,089$) (Таблица 6). Анализ проводился с помощью непараметрического теста Манна-Уитни.

Развитие КИН в соответствии с критериями было отмечено в 12 случаях из 45, что составило 26,7 % (Рисунок 8).

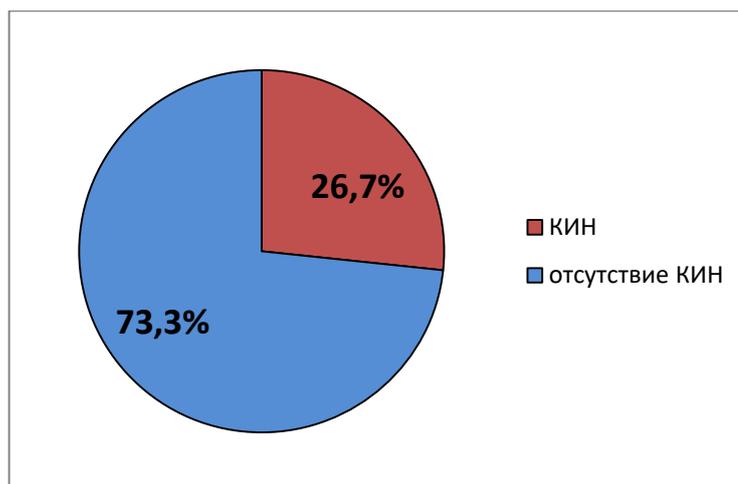


Рисунок 8 — Частота развития КИН после КАГ в исследуемой группе (n=45).

Таким образом, в ретроспективном нерандомизированном сплошном анализе была исследована частота развития КИН после плановой КАГ у

пациентов с ХБП 2 и 3а стадии, которая составила 26,7 % (в 12 случаях из 45). Показан достоверный рост креатинина после коронароангиографии ($p=0,045$).

3.2 Нефропротективный эффект ишемического прекондиционирования при коронароангиографии у пациентов с хронической болезнью почек 2 и 3а стадиями

Ишемическое прекондиционирование (ИП) — повторяющиеся эпизоды прерывистой ишемии, которые через ряд адаптивных реакций защищают миокард от последующих периодов более длительной ишемии. Впервые данный феномен был доказан, когда в экспериментах на лабораторных животных временное пережатие коронарных сосудов оказывала защитное влияние на миокард при последующих эпизодах ишемии. Прекондиционирование проводится посредством нескольких последовательных циклов нагнетания и сдутия манжетки или жгута на верхней или нижней конечности [135]. ИП может применяться при таких вмешательствах, как чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, обеспечивая нефропротекцию при некоторых операциях, защищая органы дыхания и других [1, 52, 53].

Для второго этапа слепого, проспективного, рандомизированного исследования с активным контролем (имитацией прекондиционирования) были отобраны пациенты с ИБС, направленные на КАГ в плановом порядке в Республиканском Кардиологическом Центре в 2013-2014 гг. в соответствии с критериями включения и невключения. У пациентов выявлено заболевание почек и/или хроническая болезнь почек ХБП С2-С3а стадии по KDIGO 2012. При КАГ использовалось контрастное вещество «Омнипак». Всем пациентам за 1-2 дня до и через 3 дня после КАГ определялись уровни креатинина, мочевины и нефрочувствительных биомаркеров — цистатина С и NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipokalin, липокалин-2) в плазме крови.

Первичными конечными точками были: развитие КИН, согласно принятым критериям, динамика уровня креатинина и остальных биомаркеров, в каждой группе и в сравнении между группами. ИП проводилось не позже, чем за 60 минут до КАГ путем чередования трех 5-минутных циклов пережатия плечевой артерии манжеткой и 5-минутных циклов отдыха между ними.

Всего было обследовано 61 пациент. В таблице 7 представлены демографические и биомаркерные характеристики. Достоверных изменений между группами в базовых характеристиках не отмечено. Диагноз ИБС, стенокардия напряжения был установлен на основании проведенной ранее КАГ и нагрузочных тестов.

Таблица 7 — Характеристика обследованного контингента (n=61)

Параметр	Значение
Возраст, лет	62,4±1,2
Пол, n	М – 51(83,6%) Ж –10 (16,4%)
Рост, см	169,9±1,2
Вес, кг	89,1±1,8
ИМТ, кг/м ²	30,4±0,8
Курение, n (%)	30 (49%)
Креатинин до КАГ, мкмоль/л	134,98±6,2
СКФ мл/мин/1,73 м ²	65,57±4,8
Доза контрастного вещества, мл	154,7±11,3
Длительность госпитализации, к/дни	5,3 ±1,5

В таблице 8 представлены данные выявленного атеросклеротического поражения коронарных артерий. Наиболее часто была задействована правая коронарная артерия, реже – левый коронарный бассейн, примерно в 50% случаев определялось многососудистое поражение (Таблица 8). Стентирование было проведено у 30 пациентов (49% случаев).

Таблица 8 — Поражение коронарных артерий при КАГ (n=61)

Коронарные артерии	абс., %
ПМЖА	32 (52,4%)
ОА	29 (47,5%)
ПКА	39 (63,9%)
Стентирование коронарных артерий	30 (49,1%)

У 36 больных (59%) ХБП была диагностирована ранее, у 25 пациентов (41%) выявлена впервые (Рисунок 9).

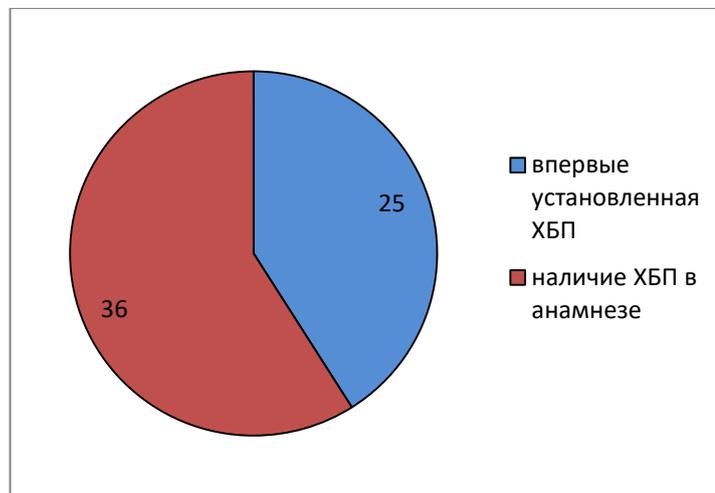


Рисунок 9 — Доля пациентов с впервые установленным повышением креатинина и наличием ХБП в анамнезе.

В таблице 9 также приведены данные о сопутствующих заболеваниях. У большинства пациентов определялась артериальная гипертензия, в том числе нефрогенная, у более половины имелся ИМ в анамнезе (32 пациента), достаточно часто встречался СД II типа.

Таблица 9 — Сопутствующие заболевания обследуемого контингента (n=61)

Заболевание	Частота встречаемости, n (%)
Артериальная гипертония, n (%)	27 (44,3%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	15 (24,6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	32 (52,6%)
Инсульт, n (%)	12 (19,6%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	22 (36,1%)

Причины поражения почек указаны в таблице 10. В отсутствие явной причины развития ХБП в большинстве случаев причиной развития ХБП признавалась артериальная гипертензия. Равно как на первом этапе исследования, ХБП рассматривался нами как синдром с СКФ 45-89 мл/мин/1,73 м².

Таблица 10 — Выявленные причины поражения почек (n=61)

Заболевания почек	Частота встречаемости (абс., %)
Диабетическая нефропатия, n (%)	11 (18,0 %)
Пиелонефрит, n (%)	10 (16,4%)
Гломерулонефрит, n (%)	2 (3,3 %)

Общепринят расчёт риска развития КИН по Mehran [58], основанный на наличии следующих факторов: гипотензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, возраст > 75 лет, объём вводимого контрастного вещества, баллонная контрапульсация и клиренс креатинина. Большинство пациентов имело невысокий риск развития КИН: у 29 (48 %) пациентов был низкий (менее 5 баллов), у 16 (26%) – умеренный, у 11 (18%) – высокий и у 5 (8%) очень высокий риск (Рисунок 10).

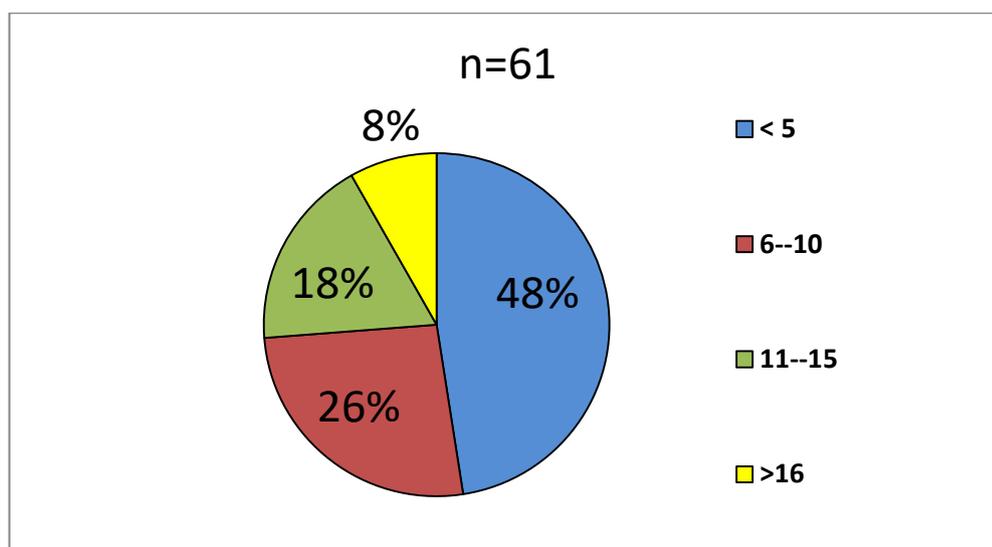


Рисунок 10 — Распределение пациентов по шкале Mehran (n=61).

Все пациенты из группы ИБС получали стандартную противоишемическую терапию: бета-блокаторы, нитраты, статины, антиагреганты (Таблица 11). Из иАПФ пациенты принимали периндоприл — 30 (69,7%) и лизиноприл — 13 (30,3%), из АРА-2 - 2 все пациенты получали вальсартан – 6. Из сахароснижающих препаратов все пациенты принимали метформин, который отменялся пациентам за 48 часов до и после проведения рентгенэндоваскулярной процедуры, на этот период пациенты переводились на инсулин короткого действия.

Таблица 11 — Лекарственные препараты, принимаемые пациентами на момент госпитализации для проведения КАГ

Препараты	n=61
Бета-блокаторы	56 (91,8 %)
иАПФ	43 (70,4 %)
АРА-2	6 (9,8 %)
Антагонисты кальция	15 (24,6 %)
Тиазидные диуретики (гипотиазид)	21 (34,4 %)
Петлевые диуретики (фуросемид)	3 (4,9 %)
Статины	60 (98,4%)
Дезагреганты:	
Ацетилсалициловая кислота	59 (96,7%)
Клопидогрель	43 (70,5%)
Антагонисты минералокортикоидов (верошпирон)	7 (11,5 %)
Сахароснижающие препараты	18 (29,5%)

Пациенты были рандомизированы в группу ИП (31 пациент) и иИП (30 пациентов). Характеристики обеих групп представлены в таблице 12; достоверных различий между ними ни по одному из представленных параметров отмечено не было. Исходный уровень креатинина в группе ИП был несколько выше, чем в группе иИП ($123,2 \pm 10,4$ против $108,1 \pm 9,9$ мкмоль/л, $p=0,064$ при норме 44-106 мкмоль/л). Средний возраст ($63,2 \pm 1,5$ против $61,1 \pm 1,7$ лет, $p=0,069$) и СКФ ($67,68 \pm 5,8$ против $63,7 \pm 5,4$ мл/мин/1,73 м², $p=0,063$) в группе иИП превышали таковые в группе ИП. По данным КАГ в группе ИП чаще определялось поражение ПМЖА, а в группе иИП – ПКА. Количество введенного контраста было выше недостоверно в группе ИП ($156,3 \pm 15,1$ мл против $149,8 \pm 14,4$, $p=0,080$). Сравнение параметров в группах с ИП и иИП проводился с помощью непараметрического теста Манна-Уитни для числовых данных и теста хи-квадрат с поправкой Йетса для долевых отношений.

Таблица 12 — Сравнение групп пациентов с ИП и имитацией ИП

Параметр	ИП (n=31)	иИП (n=30)	p
Возраст, лет	61,1±1,7	63,2±1,5	0,069
Пол, м/ж	23/8	25/5	0,576
Рост, см	170,2±1,4	172,8±1,3	0,602
Вес, кг	86,3±2,7	87,7±3,1	0,601
ИМТ, кг/м ²	30,1±0,8	29,9±1,4	0,599
Пораженные коронарные артерии:			
ПМЖА	19 (61,3%)	13 (43,3%)	0,251
ОА	15 (48,4%)	12 (40,0%)	0,688
ПКА	17 (54,8%)	22 (73,3%)	0,216
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	12 (38,7%)	8 (26,6)	0,466
Курение, n	16 (51,6%)	15 (50)	0,896
Сахарный диабет в анамнезе, n	10 (32,2%)	11 (36,6)	0,926
Стентирование			
-в анамнезе, случаев	14 (45,2%)	16 (53,3%)	0,702
-проведено при ЧКВ	14 (45,2%)	16 (53,3%)	0,702
Доза контрастного вещества, мл	156,3±15,1	149,8±14,4	0,599
Креатинин до КАГ, мкмоль/л	123,2±10,4	108,1±9,9	0,065
СКФ до КАГ, мл/мин/1,73 м ²	63,7±5,4	67,68 ±5,8	0,064
Длительность госпитализации, сут.	5,1±1,5	5,3±0,8	0,412

Группы были также сопоставимы по приему сердечно-сосудистых препаратов (Таблица 13). Частота приёма бета-блокаторов, иАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину, антагонистов кальция была несколько выше в группе ИП.

Таблица 13 — Лекарственные препараты, принимаемые пациентами в группах ИП и иИП на момент госпитализации для проведения КАГ

Препараты / группа пациентов	ИП (n=31)	иИП (n=30)
Бета-блокаторы	29 (93,5%)	27(90%)
иАПФ	24 (77,42%)	19 (66,7%)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	4 (12,9%)	2 (6,7%)
Антагонисты кальция	9 (29,0%)	6 (20%)
Статины	31 (100,0%)	29 (96,7%)
Дезагреганты		
Ацетилсалициловая кислота	30 (96,8%)	29(96,7%)
Клопидогрель	22 (71,1%)	21 (70,0%)
Тиазидные диуретики (гипотиазид)	11 (35,4%)	10 (33,3%)
Петлевые диуретики (фуросемид)	2 (6,4%)	1 (3,3%)
Антагонисты минералокортикоидов (верошпирон)	4 (12,9%)	3 (10%)
Сахароснижающие препараты	8 (25,8%)	10 (33,3%)

Всем пациентам проведена оценка риска КИН по шкале Mehran (Таблица 14). В группе ИП преобладали пациенты с низким и умеренным риском (38,7% и 35,5%). В группе иИП более половины пациентов имели низкий риск (56,6%).

Таблица 14 — Распределение пациентов по группе риска КИН по Mehran

Баллы	ИП (n=31)	иИП (n=30)
≤ 5 баллов	12 (38,7%)	17(56,6%)
6-10 баллов	11 (35,5%)	5(16,7%)
11-15 баллов	6 (19,3%)	5 (16,7%)
≥ 16 баллов	2 (6,5%)	3 (10%)

На третий день после КАГ проводился биохимический анализ крови с определением содержания креатинина, мочевины (Таблица 15), липокалина-2 и цистатина С (Таблица 16).

Таблица 15 — Изменение уровня креатинина и мочевины у пациентов (n=61) до и после КАГ в группах ИП и иИП

Изменение параметров	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л	
	ИП (n=31)	иИП (n=30)	ИП(n=31)	иИП(n=30)
До КАГ	123,2±10,4	108,1±9,9	9,24±1,34	8,24±0,74
После КАГ	120,4±8,92 (p=0,078)	130,24±10,6 (p=0,042)	8,03±1,02 (p=0,087)	8,58±0,84 (p=0,071)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность различий между группами ИП и иИП.

В среднем уровень креатинина у пациентов в группе ИП снизился со $123,2 \pm 10,4$ до $120,4 \pm 8,92$ ммоль/л ($p = 0,078$), а при имитации ИП - показал значительный рост (со $108,1 \pm 9,9$ до $130,24 \pm 10,6$, $p = 0,042$), причём в 4 случаях креатинин возрастал более чем на 44 мкмоль/л, в 6 случаях – более чем на 25%, а в одном случае креатинин вырос почти в 10 раз ($29 - 285$ мкмоль/л). В связи с неправильным распределением использовался тест Манна-Уитни. Динамика уровня креатинина в группах ИП и иИП отражена на рисунке 11.

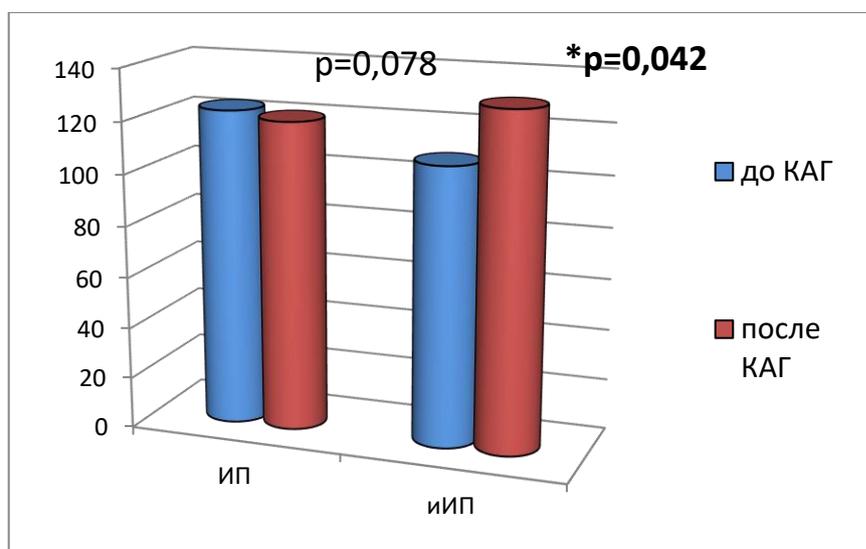


Рисунок 11 — Изменение уровня креатинина в группах ИП и иИП. * — $p < 0,05$.

Уровень мочевины (Рисунок 12) в группе ИП имел тенденцию к снижению (с $9,24 \pm 1,34$ до $8,03 \pm 1,02$ ммоль/л, $p=0,087$), при имитации ИП –к повышению (с $8,24 \pm 0,74$ до $8,58 \pm 0,84$ ммоль/л, $p=0,071$).

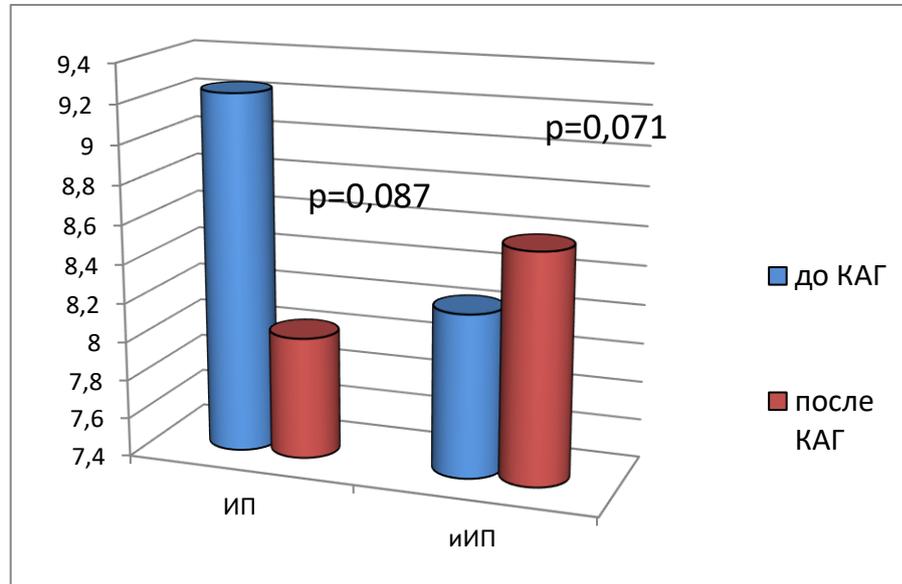


Рисунок 12 — Изменение уровня мочевины в группах ИП и иИП.

После процедуры ИП 1 или 2 из критерия КИН (возрастание уровня креатинина на 44 мкмоль/л или рост на 25% от первоначального значения) был отмечен в одном случае из 31, после иИП – в 8 случаях из 30. Частота развития КИН в группах ИП и иИП составила соответственно 3,2% и 26,7% (Рисунок 13). Хи-квадрат анализ показал достоверность различий частоты событий с $p=0,010$.

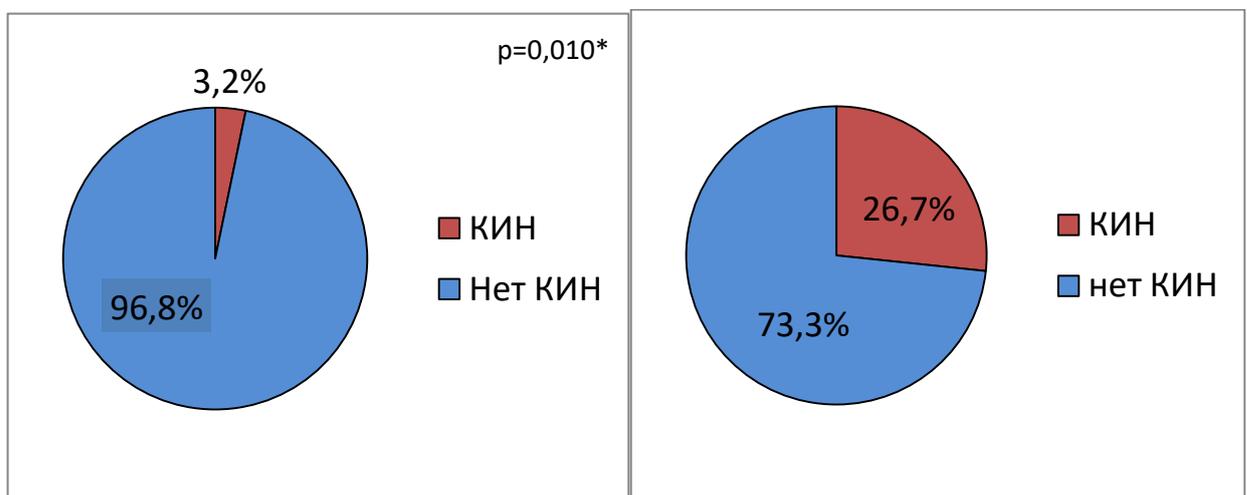


Рисунок 13 — Частота развития КИН в группе ИП (слева) и иИП (справа).

Липокалин-2 и цистатин С обладают большей чувствительностью и специфичностью, и являются более ранними маркерами ренального повреждения, чем креатинин и мочевина [137, 178]. В таблице 16 представлены изменения уровня цистатина С и липокалина-2 в группах ИП и иИП после коронарографии.

Таблица 16 — Изменения уровня цистатина С и липокалина-2 у пациентов (n=61) в группах ИП и иИП после коронарографии

	Цистатин С, мг/мл		Липокалин-2, пмоль/дл	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	4,26±0,62	3,4±0,41	15,78±3,97	8,42±2,8
После КАГ	3,1±0,27 (p=0,037)	3,79±0,48 (p=0,064)	12,94±2,98 (p=0,082)	13,06±3,27 (p=0,061)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении до и после КАГ.

Уровень цистатина С в группе иИП имел тенденцию к увеличению (с $3,4 \pm 0,41$ до $3,79 \pm 0,48$, $p = 0,064$) в 23 из 30 случаев (76,7%), в одном случае (3,3%) уровень цистатина не изменился, а в 6 (20%) – понизился, причем цистатин превысил первоначальное значение на 25 % в 3 случаях (10 %) (Рисунок 14). В группе ИП после КАГ, напротив, уровень цистатина С достоверно снизился в 21 случае (67,7%) (с $4,26 \pm 0,62$ до $3,1 \pm 0,27$, $p = 0,037$), не изменился – в 8 (25,8%), повысился – в 2 (6,5%).

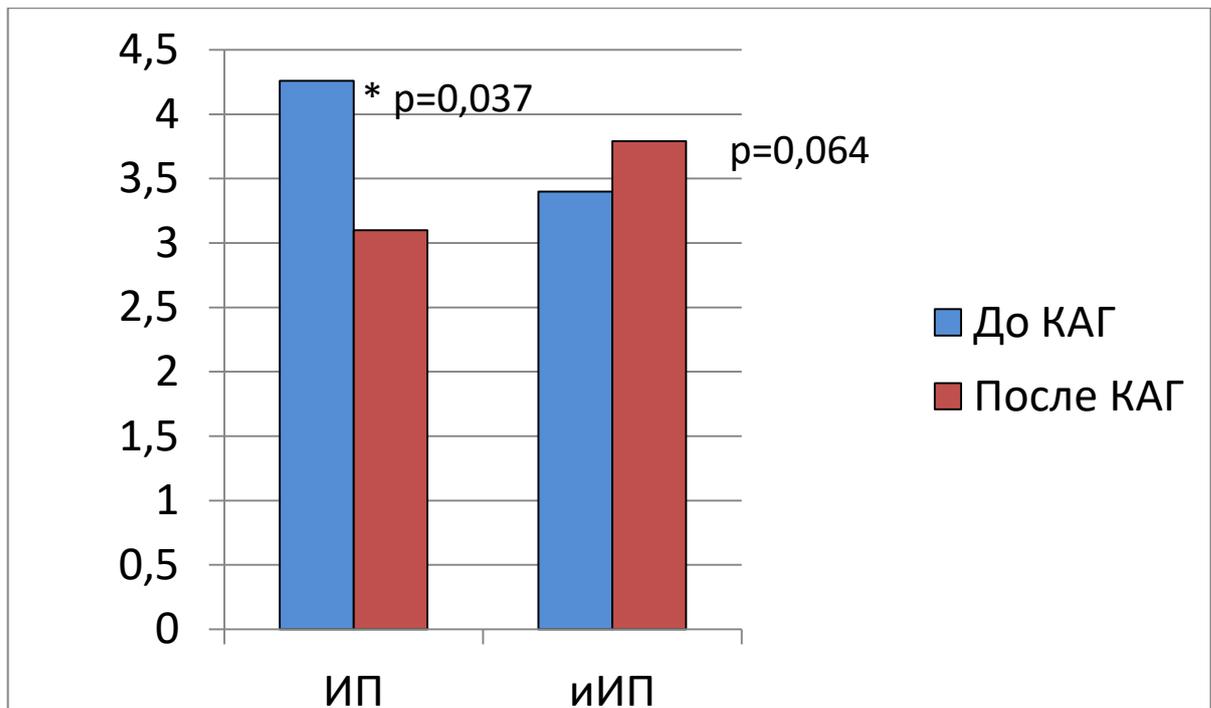


Рисунок 14 — Изменение уровня цистатина в группах ИП и иИП до и после коронарографии.

При оценке динамики липокалина-2 выявлены недостоверные изменения: в группе иИП отмечена тенденция к росту у 20 пациентов (64,5%), из них в 7 случаях (22,5%) превысил свое первоначальное значение на 25%, к снижению – у 5 пациентов (16,1%) и не изменился у 6 (19,4%). В группе ИП липокалин показал тенденцию к снижению в 17 случаях (56,7%) и тенденцию к увеличению в 13 случаях (43,3%).

В настоящее время некоторые исследования уже рассматривают рост цистатина $\geq 10\%$ как развитие КИН. С этой точки зрения, в группе ИП КИН развилась в 2 случаях (6,5%), в то время как в группе иИП — в 23 случаях (76,6%).

Исходя из вышесказанного, в группе ИП отмечено достоверное снижение уровня цистатина ($p=0,037$) и тенденция к снижению остальных биомаркеров (креатинин, мочевина, липокалин); в группе иИП отмечен достоверный рост креатинина ($p=0,042$), мочевина, цистатин, липокалин имели тенденцию к увеличению.

Для оценки безопасности и кардиоваскулярных эффектов иИП/ИП было проанализировано влияние процедур на стандартные кардиоваскулярные биомаркеры: аспаратаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), креатинфосфокиназу (КФК-МВ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) до и после КАГ. В группе иИП (Таблица 17) достоверных изменений ни по одному параметру (АСТ, АЛТ, КФК и ЛДГ) отмечено не было ($p>0,05$). Отмечена тенденция к росту кардиоспецифичных ферментов (АСТ, КФК и ЛДГ).

Таблица 17 — Изменение концентрации аминотрансфераз, КФК и ЛДГ до и после иИП

Фермент	До	После	p
АЛТ, мкмоль/л	34,35±14,35	32,65±15,95	0,22
АСТ, мкмоль/л	27,5±15,5	29,55±13,85	0,31
КФК, Ед/л	175,5±85,5	245,2±120,0	0,49
ЛДГ, Ед/л	236±67,6	267,5±81,5	0,23

Учитывая наличие ХБП у большинства больных, то также отслеживались изменения электролитов (натрия и калия) до и после иИП (Таблица 18). Аналогично достоверных изменений определено не было ($p>0,05$).

Таблица 18 — Сравнение концентрации натрия и калия при иИП

Фермент	До ИП	После ИП	p
Калий, ммоль/л	4,1±0,2	4,5±0,3	0,09
Натрий, ммоль/л	143,5±2,5	143,7±2,1	0,78

Аналогичным образом анализ проведён и в группе ИП (Таблица 19). Также достоверность изменений показана не была ($p>0,05$). Отмечена тенденция к снижению в группе ИП концентрации АЛТ и ЛДГ и в отличии от группы иИП.

Таблица 19 — Изменение концентрации аминотрансфераз, КФК и ЛДГ до и после ИП

Фермент	До ИП	После ИП	p
АЛТ, мкмоль/л	21,05±5,65	16,6±1,6	0,067
АСТ, мкмоль/л	20,05±5,7	20,35±7,15	0,24
КФК, Ед/л	87,5±10,5	167,0±120,1	0,09
ЛДГ, Ед/л	240,5±30,5	206,0±55,0	0,088

Как и при иИП, изменения концентрации электролитов (Таблица 20) были совсем незначительными и не достигли порога достоверности ($p > 0,05$).

Таблица 20 — Изменение концентрации натрия и калия до и после ИП

Показатель	До ИП	После ИП	p
Калий, ммоль/л	143,5±4,5	142,0±0,05	0,64
Натрий, ммоль/л	5,25±0,85	5,05±0,95	0,61

На следующем этапе рассматривались нефропротективные эффекты ИП/иИП отдельно в подгруппах с СКФ 45-59 мл/мин/1,73м², что соответствует стадии 3а ХБП (28 пациентов) и 60-89 мл/мин/1,73м² — стадии 2 ХБП (33 пациента).

3.3 Эффект ишемического прекондиционирования или его имитации в подгруппе хронической болезни почек 3а стадии (скорость клубочковой фильтрации 45-59 мл/мин/1,73м)²

Среди пациентов с 3а стадией ХБП (n=28) в группе ИП оказалось 15 пациентов, а в группе иИП - 13. В таблице 21 представлены характеристики обеих групп; по всем параметрам группы достоверно не отличались между собой. Отсутствие различий в группах проверяли с помощью критерия Мана-Уитни для количественных данных и с помощью χ^2 критерия для качественных

характеристик, считая, что нулевую гипотезу об отсутствии различий следует принять, если p -уровень $>0,05$. В группе ИП первоначальный уровень креатинина был несколько выше, чем в группе иИП ($156,29 \pm 9,8$ против $147,9 \pm 8,6$ мкмоль/л, $p=0,059$), равно как и СКФ ($43,5 \pm 4,7$ против $41,8 \pm 4,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p=0,068$). В группе иИП количество введенного контраста превышало его объем в группе ИП ($186,1 \pm 10,7$ мл и $177,5 \pm 12,3$ мл, $p=0,067$). Также группы с помощью критерия хи-квадрат были сравнимы по частоте курения, сахарного диабета и ИМ в анамнезе. Расчет достоверности различий параметров между группами с ИП и иИП производился с помощью критерия Манн-Уитни.

Таблица 21 — Сравнение групп пациентов с ИП и имитацией ИП у больных с 3а стадией ХБП

Параметр	ИП (n=15)	иИП (n=13)	p -уровень
Возраст, лет	$66,4 \pm 1,4$	$68,3 \pm 1,6$	0,281
Пол, м/ж	12/3	11/2	0,871
Рост, см	$170,6 \pm 1,3$	$172,1 \pm 1,6$	0,356
Вес, кг	$90,8 \pm 1,2$	$86,7 \pm 2,2$	0,125
ИМТ, кг/м ²	$29,3 \pm 0,8$	$29,2 \pm 1,4$	0,971
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	6 (40,0%)	3 (23,1%)	0,031
Курение, n	8 (53,3%)	6 (46,2)	0,101
Сахарный диабет в анамнезе, n	5 (33,3)	5 (38,5)	0,981
Стентирование			
-в анамнезе, случаев, %	7 (46,7%)	8 (53,8%)	0,104
-проведено	6 (40%)	5 (38,4%)	0,254
Доза контрастного вещества, мл	$177,5 \pm 12,3$	$186,1 \pm 10,7$	0,067
Креатинин до КАГ, мкмоль/л	$156,28 \pm 9,8$	$147,9 \pm 8,6$	0,059
СКФ до КАГ, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$43,5 \pm 4,7$	$41,8 \pm 4,2$	0,068
Длительность госпитализации, сут	$5,2 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,1$	0,612

После КАГ у пациентов из группы ИП уровень креатинина в среднем (Рисунок 15, Таблица 22) снизился со $156,28 \pm 9,8$ до $147,5 \pm 7,53$ мкмоль/л ($p=0,049$), а при имитации ИП — достоверно понизился (со $147,9 \pm 8,6$ до $165,1 \pm 9,4$, $p=0,027$).

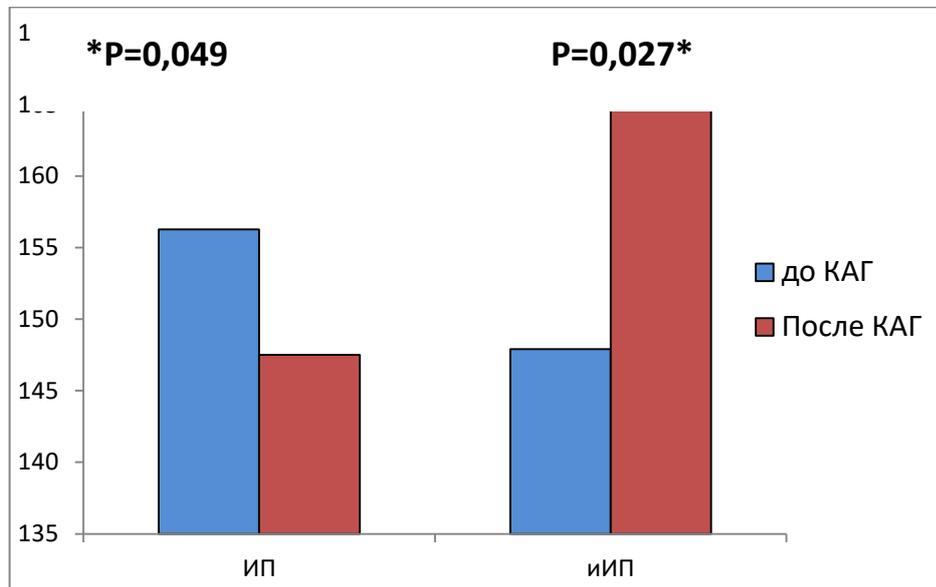


Рисунок 15 — Уровни креатинина в группах ИП и имитации ИП у больных с 3а стадией ХБП до и после КАГ.

Критерии КИН были зафиксированы в группе ИП в одном случае из 15 (6,7 %), в группе иИП — в 5 случаях из 13 (38,5 %) - рисунок 16. Хи-квадрат анализ частоты развития КИН показал достоверность различий ($p=0,041$).

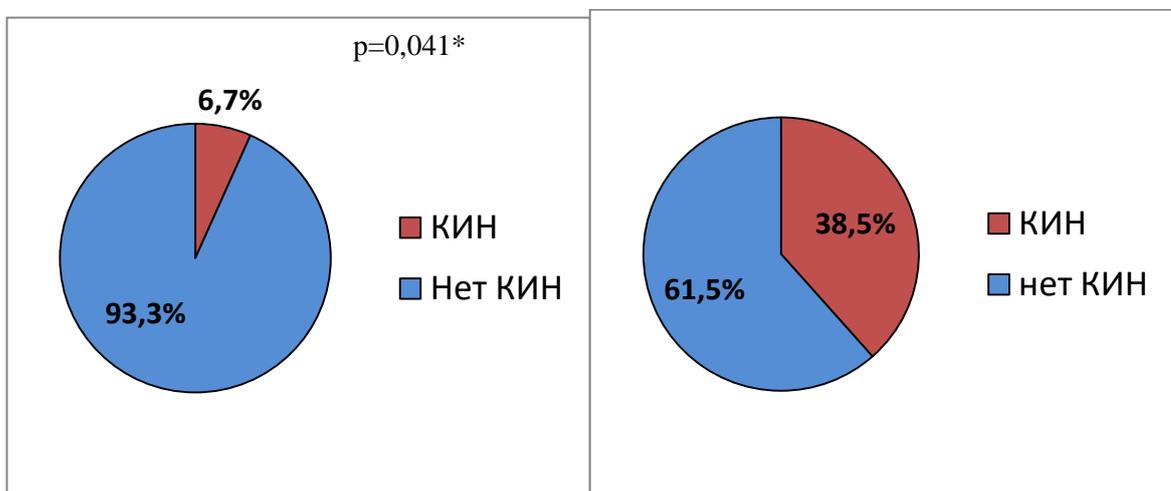


Рисунок 16 — Частота развития КИН в группе ИП (слева) и иИП (справа) у больных с 3а стадией ХБП.

Уровень мочевины в группе ИП недостоверно снизился (с $10,8 \pm 1,22$ ммоль/л до $9,4 \pm 1,06$ ($p=0,066$), при имитации ИП – имел тенденцию к увеличению (с $8,73 \pm 0,69$ до $10,95 \pm 0,7$, $p=0,063$). В связи с неправильным распределением данных для расчёта различий использовался критерий Манна-Уитни.

Таблица 22 — Изменение уровня креатинина и мочевины у пациентов до и после КАГ в группах ИП и иИП у больных с 3а стадией ХБП

Изменение параметров	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$156,28 \pm 9,8$	$147,9 \pm 8,6$	$10,8 \pm 1,22$	$8,73 \pm 0,69$
После КАГ	$147,5 \pm 7,53$ ($p=0,049$)	$165,1 \pm 9,4$ ($p=0,027$)	$9,4 \pm 1,06$ ($p=0,066$)	$10,95 \pm 0,7$ ($p=0,063$)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении до и после КАГ.

В группе иИП с ХБП 3а стадией после КАГ была отмечена тенденция к увеличению цистатина С (Таблица 23, Рисунок 17) с $3,93 \pm 0,34$ мг/дл до $5,136 \pm 0,31$ ($p=0,079$), а в группе ИП — достоверное снижение показателя с $4,84 \pm 0,57$ до $3,81 \pm 0,31$ ($p=0,042$). При оценке динамики липокалина-2 в группе иИП выявлен рост с $8,12 \pm 0,45$ до $12,42 \pm 0,29$ ($p=0,042$), в группе ИП — тенденция снижению с $19,71 \pm 1,74$ до $15,88 \pm 2,02$ ($p=0,077$).

Таблица 23 — Изменения уровня цистатина С и липокалина-2 в группах ИП и иИП с ИП и имитацией ИП у больных с ХБП 3а стадией до и после коронарографии

	Цистатин С, мг/мл		Липокалин-2, пмоль/дл	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$4,84 \pm 0,57$	$3,93 \pm 0,34$	$19,71 \pm 1,74$	$8,12 \pm 0,45$
После КАГ	$3,81 \pm 0,31$ ($p=0,042$)	$5,14 \pm 0,31$ ($p=0,079$)	$15,88 \pm 2,02$ ($p=0,077$)	$12,42 \pm 0,29$ ($p=0,042$)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении до и после КАГ.

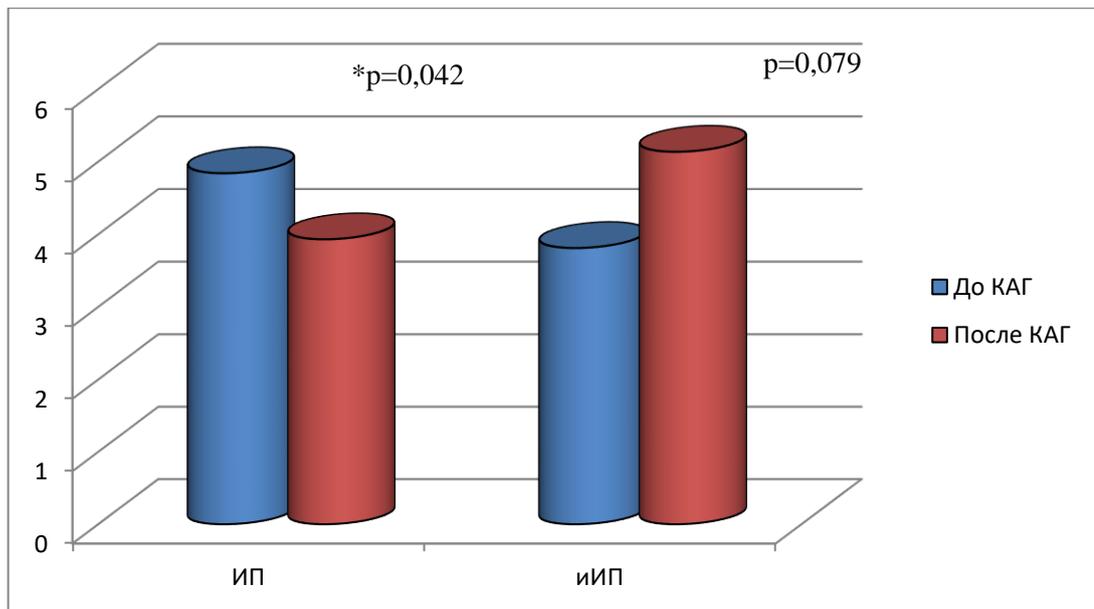


Рисунок 17 — Уровень цистатина-С в группе ИП/иИП в подгруппе с ХБП 3а стадии.

В подгруппе ИП у больных с ХБП 3а стадией отмечено достоверное снижение уровня креатинина ($p=0,049$) и цистатина ($p=0,042$), наблюдалась тенденция к снижению мочевины и липокалина; в группе иИП достоверно выросли показатели креатинина ($p=0,027$) и липокалина ($p=0,042$), по мочевины и цистатину отмечена тенденция к увеличению. При сравнении эффекта ишемического прекондиционирования и имитации ишемического прекондиционирования у пациентов с ХБП 3а стадии было показано значительное снижение частоты развития контраст-индуцированной нефропатии при проведении прекондиционирования (6,7 % против 38,5 %).

3.4 Эффект ишемического прекондиционирования или его имитации в подгруппе хронической болезни почек 2 стадии (скорость клубочковой фильтрации 60-89 мл/мин/1,73м²)

Пациентов с ХБП 2 стадии ($n=33$) оказалось в подгруппе ИП 16 человек, а в группе иИП - 17. В таблице 24 представлены характеристики групп иИП/ИП; по всем параметрам достоверных различий не наблюдалось. Расчет достоверности

различий параметров между группами с ИП и иИП производился по критерию Манн-Уитни.

Таблица 24 — Сравнение групп пациентов с ИП и имитацией ИП в подгруппе со 2 стадией ХБП

Параметр	ИП (n=16)	иИП (n=17)	p-уровень
Возраст, лет	52,4±2,3	59,7±1,8	0,042
Пол, м/ж	11/5	14/3	0,061
Рост, см	169,7±1,3	171,7±1,1	0,154
Вес, кг	82,3±1,9	91,3±2,8	0,053
ИМТ, кг/м ²	29,1±0,9	30,5±1,3	0,101
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	6 (37,5%)	5 (29,4%)	0,084
Курение, n	8 (50,0%)	9 (52,9%)	0,145
Сахарный диабет в анамнезе, n	5 (31,3)	6 (35,3)	0,096
Стентирование			
-в анамнезе, n (%)	7 (43,8%)	8 (47,1%)	0,078
-проведено, n (%)	8 (50%)	9 (52,9%)	0,178
Доза контрастного вещества, мл	130,1±12,4	121,4±13,1	0,062
Креатинин до КАГ, мкмоль/л	87,5 ±7,4	79,58±8,6	0,055
СКФ до КАГ, мл/мин/1,73 м ²	85,4±3,5	86,25±2,4	0,074
Длительность госпитализации, сут.	5,0±0,9	5,1±1,1	0,601

После КАГ в группе ИП ни один из критериев КИН не был зафиксирован, а после иИП — в 3 случаях (17,6%) (Рисунок 18). Хи-квадрат анализ показал отсутствие достоверности различий между подгруппами (p=0,079).

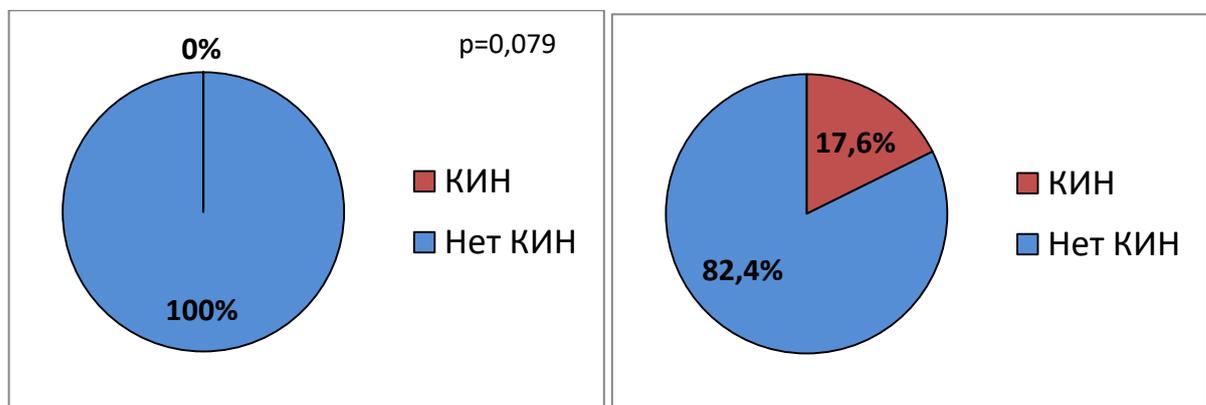


Рисунок 18 — Частота развития КИН в группе ИП (слева) и иИП (справа) у пациентов с ХБП 2 стадии.

Уровень креатинина после КАГ у пациентов в группе ИП недостоверно повысился с $87,5 \pm 7,4$ до $88,13 \pm 6,2$ мкмоль/л ($p=0,103$), при имитации ИП - показал значительный рост (с $79,58 \pm 8,6$ до $105,5 \pm 9,7$, $p=0,007$) (Рисунок 19, Таблица 25).

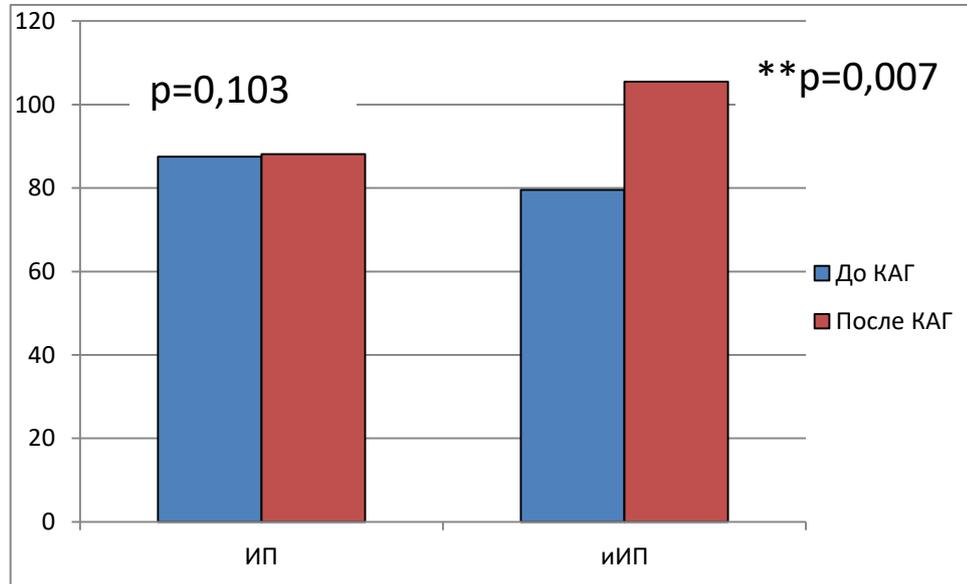


Рисунок 19 — Уровень креатинина до и после КАГ в группах ИП/иИП в подгруппе ХБП 2 стадии.

Отмечена тенденция в изменении уровня мочевины (Таблица 25): при ИП – к снижению (с $6,3 \pm 1,42$ до $5,48 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,076$), при имитации ИП – к росту (с $6,56 \pm 0,65$ до $6,812 \pm 0,73$ ммоль/л, $p=0,173$).

Таблица 25 — Изменение уровня креатинина и мочевины у пациентов после КАГ в группах ИП и иИП в подгруппе со 2 стадией ХБП

Изменение параметров	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$87,5 \pm 7,4$	$79,58 \pm 8,6$	$6,3 \pm 1,42$	$6,56 \pm 0,65$
После КАГ	$88,13 \pm 6,2$ ($p=0,103$)	$105,5 \pm 9,7$ ($p=0,007$)	$5,48 \pm 1,2$ ($p=0,076$)	$6,812 \pm 0,73$ ($p=0,173$)

Примечание: ** — $p < 0,01$ — достоверность различий до и после ИП/иИП.

Уровень цистатина С в группе иИП имел тенденцию к увеличению ($p=0,078$), а группе ИП – к снижению ($p=0,099$). При оценке динамики липокалина-2 в группе ИМ отмечена тенденция к снижению с $6,96\pm 2,48$ мг/мл до $6,18\pm 1,76$ ($p=0,083$), в группе иИП — рост с $8,41\pm 2,8$ до $13,79\pm 2,34$ ($p=0,038$) (Таблица 26). В связи с неправильным распределением данных расчёт проводился по критерию Манн-Уитни.

Таблица 26 — Изменения уровня цистатина С и липокалина-2 в группах ИП и иИП после коронарографии в подгруппе ХБП 2 стадии

	Цистатин С, мг/мл		Липокалин-2, пмоль/дл	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$2,5\pm 0,59$	$2,37\pm 0,36$	$6,96\pm 2,48$	$8,41\pm 2,8$
После КАГ	$2,37\pm 0,31$ ($p=0,099$)	$2,96\pm 0,37$ ($p=0,078$)	$6,18\pm 1,76$ ($p=0,083$)	$13,79\pm 2,34$ ($p=0,038$)

Примечание: * — $p<0,05$ — достоверность разницы до и после ИП/иИП.

Таким образом, у пациентов с ХБП 2 стадией в группе ИП после проведения КАГ наблюдалась обратная тенденция к повышению уровня креатинина и закономерная тенденция к снижению остальных биомаркеров (мочевина, цистатин, липокалин); в группе иИП в отношении креатинина отмечено достоверное увеличение ($p=0,007$), остальные биомаркеры имели тенденцию к росту. При сравнении эффекта ИП и иИП у пациентов с ХБП 2 стадией была показана тенденция к снижению частоты развития контраст-индуцированной нефропатии в группе прекондиционирования (0% против 17,6 %, $p=0,079$).

При сравнении эффективности процедуры ишемического преондиционирования у пациентов с ХБП 2 и 3 а стадии, в подгруппе с ХБП 3а стадии (СКФ $45-59$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$) было отмечено более значимое снижение частоты развития КИН, нефропротективный эффект ишемического

прекондиционирования был более выражен по сравнению с подгруппой ХБП 2 стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²).

3.5 Результаты динамического наблюдения пациентов после ишемического preconditionирования или его имитации

Контраст-индуцированная нефропатия является весьма серьёзным осложнением ангиографии, которое увеличивает риск смерти, наступления сердечно-сосудистых катастроф, способствует прогрессирующему ухудшению выделительной функции почек и переводу на программный гемодиализ в отдалённом периоде [23, 57, 127]. Протективные эффекты ИП показаны для предотвращения кардиоваскулярных осложнений при остром коронарном синдроме, операциях на сердце, трансплантации органов и т.п., а также для ренопротекции у пациентов с ИБС [80]. Однако по данным литературы до сих пор неоднозначным является не только нефропротективный эффект ИП при проведении КАГ у пациентов с умеренным снижением концентрационной функции почек, но и наличие нефропротекции ИП в отдалённом периоде.

Дизайн исследования был слепой, проспективный, контролируемый, рандомизированный с активным контролем (имитацией preconditionирования). Через 1 год после прохождения плановой КАГ (356,3±14,3 дней) пациенты вызывались для проведения анализа крови, определения уровня креатинина и мочевины и отслеживания отдалённых конечных точек. Если пациент был потерян для контакта вследствие переезда, смерти или других причин, то эти данные были получены из системы «Промед». Телефонный контакт был потерян с 5 пациентами, они соответственно прекратили дальнейшее исследование, для динамического наблюдения осталось 56 пациентов.

В таблице 27 представлен Follow-up анализ кардиоваскулярных конечных точек пациентов. Во всей группе за данный период произошло 5 смертей (8,9 %), 1 пациент был переведён на гемодиализ (1,8 %), произведено 9 (16%)

реваскуляризацій (1 шунтирование и 8 стентирований), 2 ИМ (3,6 %) и 2 инсульта (3,6 %).

Таблица 27 — Follow-up анализ кардиоваскулярных конечных точек пациентов через год после КАГ (n=56)

Параметр	Вся группа n=56	
	абс.	%
n, чел		
Follow-up анализ, дней	356,3±14,3	
Смертей	5	8,9
Реваскуляризацій	9	16,1
Стентирование	8	14,3
Шунтирование	1	1,8
ИМ	2	3,6
Инсульты	2	3,6
Перевод на гемодиализ	1	1,8

Причины смертности оценивались по данным системы «Промед» и со слов родственников. Один пациент умер в амбулаторных условиях через 3 недели после проведенного АКШ, патолого-анатомическое вскрытие не проводилось, вероятно, смерть была аритмогенной или связана с тромбозом шунта. Причиной смерти двух других пациентов стали сердечно-сосудистые осложнения: повторный инфаркт миокарда и ОНМК. Смерть четвертого связана с проявлениями мультифокального атеросклероза и прогрессированием ХСН. Пятый пациент умер от желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема варфарина.

Далее конечные точки были проанализированы отдельно по группам ИП/иИП (Таблица 28, Рисунок 20). Время FU наблюдения достоверно не различалось между группами ($p>0,05$). Если частота смертельных исходов (3 против 2), реваскуляризацій (5 против 4) были сравнимы между собой, то перевод на гемодиализ случился только в одном случае в группе иИП. Кроме того, 2 случая ИМ и 2 – инсульта также случились только в группе иИП. Хи-

квадрат анализ не выявил достоверной связи между иИП/ИП и количеством смертей и конечных точек, однако была показана тенденция к увеличению конечных точек ИМ и инсультов в группе иИП.

Таблица 28 — Сравнение групп пациентов с ИП и имитацией ИП

Параметр	ИП	иИП	Chi-квадрат
n, чел	28	28	-
Follow-up анализ, дней	355,4±11,8	354,1±10,9	-
Смертей, n (%)	3 (10,7 %)	2 (7,1%)	0,606
Реваскуляризация, n (%), в т. ч.	5 (17,9)	4 (14,3%)	0,672
Стентирование	5 (17,9%)	3 (10,7%)	-
Шунтирование	-	1 (3,6%)	-
ИМ, n (%)	-	2 (7,1%)	0,158
Инсульты, n (%)	-	2 (7,1%)	0,158
Перевод на гемодиализ, n (%)	-	1 (3,6%)	0,323

Анализ первичных и вторичных конечных точек отдельно для подгрупп с ХБП 2 и 3а стадий не проводился в связи с уменьшением выборки из-за смертей и потери пациентов для контакта.

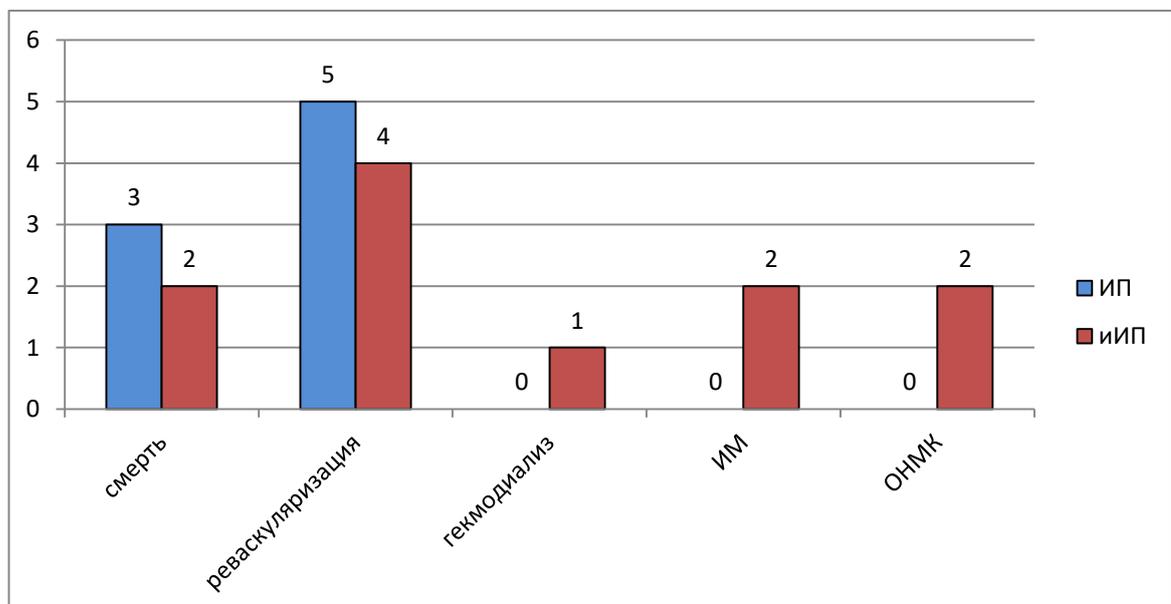


Рисунок 20 — Конечные точки в группах ИП и иИП.

Пациенты (n=51) приглашались для визита в ГБУЗ РКЦ через 1 год (356,3±14,3 дней), проводился анализ медикаментозной терапии после выписки из

стационара (Таблица 29). Все пациенты продолжали принимать назначенное лечение, но у более чем половина из них (56%) не принимали 1 и более назначенных препаратов; приверженность к лечению была ниже 80% у 16 (31,4%) пациентов. Почти в 2 раза снизился прием статинов (с 98,4 % в стационаре до 58,8 % на амбулаторном этапе), более чем в 2 раза понизился прием клопидогреля (с 70,5 до 27,4 %), что, возможно связано с прекращением двойной антиагрегантной терапии через 1 год после реваскуляризации и переходом на монотерапию аспирином. Пациенты в течение года принимали из иАПФ: периндоприл (65,6%), лизиноприл (34,3%), из АРА-2 половина пациентов продолжали принимать вальсартан.

Таблица 29 — Лечение через 1 год на момент отдалённого визита

Препараты	Группы пациентов	
	в стационаре в начале наблюдения (n=61)	через 1 год (n=51)
Бета-блокаторы	56 (91,8 %)	43 (84,3 %)
иАПФ	43 (70,4 %)	31 (60,7 %)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	6 (9,8 %)	3 (5,8 %)
Антагонисты кальция	15(24,6 %)	5 (9,8 %)
Тиазидные диуретики (гипотиазид)	21 (34,4 %)	12 (23,5 %)
Петлевые диуретики (фуросемид)	3 (4,9 %)	1 (2 %)
Антагонисты минералокортикоидов (верошпирон)	7 (11,5 %)	4 (7,8 %)
Статины	60 (98,4%)	30 (58,8%)
Дезагреганты		
Ацетилсалициловая кислота	59 (96,7%)	43 (84,3%)
Клопидогрель	43 (70,5%)	14 (27,4%)
Сахароснижающие препараты	16 (26,2%)	9 (17,6%)

Лечение в группах пациентов ИП и иИП (Таблица 30) сопоставимо по принимаемым препаратам. В группе ИП отсутствовал прием петлевых диуретиков, а в группе иИП – в одном случае.

Таблица 30 — Лечение пациентов в группах ИП и иИП через 1 год (n=51)

Препараты / группа пациентов	ИП	иИП
	n=25	n=26
Бета-блокаторы	22 (88 %)	21 (80,7 %)
иАПФ	16 (64 %)	15 (57,7 %)
АРА-2	1 (4 %)	2 (7,7 %)
Антагонисты кальция	2(8 %)	3 (11,5 %)
Тиазидные диуретики (гипотиазид)	7 (28 %)	5 (19,2 %)
Петлевые диуретики (фуросемид)	-	1 (3,8 %)
Антагонисты минералокортикоидов (верошпирон)	2 (8 %)	2 (7,7 %)
Статины	16 (64 %)	14 (53,8 %)
Дезагреганты		
Ацетилсалициловая кислота	22 (88 %)	21 (80,8 %)
Клопидогрель	7 (28 %)	7 (26,9 %)
Сахароснижающие препараты	4 (16 %)	5 (19,2 %)

При анализе азотистых шлаков через 1 год (Таблица 31) показатели достоверно не изменились с момента выписки ($p>0,05$).

Таблица 31 — Follow-up концентрации креатинина и мочевины у пациентов через год после КАГ (n=51)

Параметр	при выписке	при FU анализе	p
Креатинин, мкмоль/л	125,8±9,3	128,1±10,6	0,564
Мочевина, ммоль/л	7,9±0,8	11,1±1,3	0,132

При сравнении изменения концентрации азотистых шлаков после коронарного вмешательства через 1 год (Таблица 32) отдельно в группах ИП и

иИП креатинин имел тенденцию к росту в обеих группах: в группе ИП (при выписке $121,9 \pm 8,98$ мкмоль/л против $123,2 \pm 11,8$ мкмоль/л через 1 год, $p=0,47$) и группе иИП ($128,71 \pm 10,9$ мкмоль/л против $131,8 \pm 10,6$ мкмоль/л, $p=0,51$). Изменения по мочевины аналогичны ($p>0,05$).

Таблица 32 — Изменение концентрации креатинина и мочевины у пациентов с ИП и имитацией ИП при выписке и через год

Параметр	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л	
	ИП	иИП	ИП	иИП
при выписке	$121,9 \pm 8,98$	$128,71 \pm 10,9$	$8,4 \pm 0,86$	$8,6 \pm 0,9$
при FU анализе	$123,2 \pm 11,8$ ($p=0,47$)	$131,8 \pm 10,6$ ($p=0,51$)	$9,2 \pm 1,2$ ($p=0,721$)	$11,9 \pm 2,9$ ($p=0,071$)

Таким образом, в результате динамического наблюдения (Follow-up) через 1 год после проведения КАГ в группе имитации ишемического прекодиционирования была показана тенденция к повышению частоты инфарктов миокарда (2 против 0) и инсультов (2 против 0). Кроме того, один пациент из группы имитации прекодиционирования был переведён на гемодиализ. Частота смертей (2 против 3) и реваскуляризаций (4 против 5) в группах ИП и иИП были сравнимы между собой. При анализе уровней креатинина и мочевины через 1 год показатели достоверно не различились между собой, в обеих группах ИП и иИП отмечалась тенденция к росту азотистых шлаков.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности во всем мире. Актуальность данной проблемы диктует необходимость дальнейшего изучения факторов риска и поиска новых методов лечения. В частности, одним из важных факторов является выявление факторов риска, в частности, у пациентов на плановой КАГ с исходным снижением СКФ [12]. У данных пациентов повышен риск развития КИН. После внутрисосудистого введения РКВ может развиваться повреждение паренхимы почек при отсутствии явной клинической картины ОПН в большинстве случаев [26, 154]. При развитии КИН до 8% пациентов переводятся на программный гемодиализ и до 35% умирают [122, 127]. Функционально КИН является ОПП, которое может повлечь за собой развитие различных сердечно-сосудистых событий и летальные исходы [144], поэтому профилактика и ранняя диагностика КИН имеют большую значимость в клинической практике. Сывороточный креатинин является поздним показателем почечного повреждения. Цистатин С или липокалин-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, NGAL) являются высокочувствительными и специфичными биомаркерами и имеют лучший диагностический прогностический потенциалы при патологии почек в отношении хронической болезни почек (ХБП), развитии КИН и перевода на гемодиализ в долгосрочном периоде [127].

Целью исследования была оценка нефропротективного эффекта ишемического прекондиционирования у пациентов с ИБС при плановой коронароангиографии с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ частоты развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с ХБП 2 и 3а стадии по KDIGO 2012 (СКФ 45-89 мл/мин/1,73м²). В нескольких исследованиях было показано, что при нормальной функции почек (СКФ>80 мл /мин /1,73 м²) частота КИН не превышает 1-2 % [68]. При этом даже наличие сахарного диабета не

ухудшало частоту развития данного осложнения. Считается, что частота КИН в общей группе больных составляет 1-20 % [67, 78, 177]. В частности, в исследовании Karlsberg R.P. et al. [116] частота пациентов с КИН после введения РКВ и проведения КАГ составила 9%. В исследовании Кобалавы Ж.Д. и соавт. [15] группы пациентов с КИН и без нее были сопоставимы по полу, распространенности сопутствующей патологии за исключением большего числа больных с известной ХБП в группе с КИН (21 и 3,5 %; $p < 0,001$). Пациенты с КИН по сравнению с пациентами без ухудшения функции почек после первичного ЧКВ были старше (69 ± 13 и 63 ± 12 лет; $p < 0,01$), имели более высокий исходный уровень креатинина (104 ± 31 и 87 ± 22 мкмоль/л; $p < 0,001$), меньшую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (37 ± 10 и 41 ± 14 %; $p < 0,05$); в группе с КИН было больше пациентов с высоким/очень высоким риском развития КИН (>10 баллов по шкале R. Mehran) - 44 и 25% ($p < 0,05$). В нашем исследовании возраст был сопоставим с предыдущим указанным исследованием. Базовый уровень креатинина до проведения КАГ определялся на уровне $107,1 \pm 10,1$ мкмоль/л и СКФ - $71,88 \pm 6,1$ мл/мин/ $1,73$ м², объем вводимого РКВ «Омнипак» $147,7 \pm 16,7$ мл, что также сравнимо с исследованием Кобалавы Ж.Д. и соавт. [15], в котором у большинства пациентов определялось лёгкое и умеренное снижение СКФ.

Поэтому в нашем исследовании для оценки частоты развития КИН была выбрана популяция с СКФ 45-89 мл/мин/ $1,73$ м², что соответствует 2 и 3а стадиям ХБП. В наблюдательных исследованиях показано, что среди госпитализированных больных, развитие ОПП ассоциируется с увеличением сроков пребывания в стационаре и большей частотой регоспитализаций по поводу ССЗ, прогрессированием ХБП, повышением как общей, так и сердечно-сосудистой смертности [82, 139, 175].

Всего нами были проанализированы 456 историй болезней пациентов, госпитализированных за 2011-2012 год в ГБУЗ РКЦ г. Уфа для проведения плановой КАГ. У пациентов проводили стандартный набор методов обследования, биохимический анализ крови, включающий определение мочевины, креатинина и, соответственно, СКФ. Основными критериями

включения в ретроспективное исследование было наличие сопутствующей ХБП 2-3 а стадии и плановая процедура КАГ. Таких пациентов за 2011-2012 гг. отобрано 45 (9,7 % от всех проанализированных). Средний возраст был равен $63,19 \pm 1,84$ лет, среди больных 88,9% составляли мужчины (40 мужчин и 5 женщин). Пациенты получали стандартную ангиогипертензивную, антиангинальную, антиагрегационную терапию, для профилактики КИН перед КАГ всем проводилась гидратация физиологическим раствором.

Через 3 дня после КАГ проводился биохимический анализ крови с определением содержания азотистых шлаков. Первичными конечными точками были рост уровня креатинина после проведения КАГ и развитие КИН. Уровень креатинина показал значительный рост (с $107,1 \pm 10,1$ до $130,14 \pm 10,9$, $p=0,045$).

Как известно, КИН после введения йодсодержащего РКВ определяется как относительное ($\geq 25\%$) и/или абсолютное (≥ 44 мкмоль/л) повышение уровня креатинина по сравнению с исходным значением [50, 176]. Увеличение креатинина после КАГ взаимосвязано с негативным прогнозом пациента, независимо от исходной почечной функции. Имеются данные, что умеренное повышение креатинина после КАГ даже на 10-24% или 25-35 мкмоль/л ассоциировано с увеличением 30-дневной смертности [184]. Если по данным литературы частота КИН после КАГ в общей популяции варьирует от 1 до 20% [61, 93, 107, 169, 180, 183], то в нашем исследовании у пациентов с СКФ 45-89 мл /мин/1,73 м² составила 26,7 % (в 12 случаях из 45). Полученные данные сопоставимы, в частности, с исследованием Berns A.S. [68], когда частота КИН оказалась 20-30% у пациентов с креатинином > 2 мг / дл. В исследовании Кобалавы Ж.Д. и соавт. [15] КИН развивалась в 20 % случаев, однако существовали отличия в контингенте исследуемых пациентов: больные поступали с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, КИН определялся по критериям KDIGO и анализировались все пациенты вне зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, в ретроспективном нерандомизированном исследовании у 45 пациентов с ХБП 2-3а стадии, которые проходили плановую КАГ, была

исследована частота развития КИН. Был отмечен достоверный рост креатинина после КАГ, и КИН определялась у 26,7 % пациентов.

На втором этапе исследовался нефропротективный эффект ишемического прекондиционирования. Общеизвестными методами профилактики КИН являются гидратация перед вмешательством, введение различных вазоактивных препаратов, ацетилцистеина [46, 70]. С недавних пор интенсивно изучаются эффекты дистантного ишемического прекондиционирования [55, 72]. Ишемическое прекондиционирование (ИП) миокарда является неинвазивным, простым, безопасным методом защиты миокарда у пациентов с ИБС. Изучено влияние ИП по профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Некоторые исследования показали благотворное влияние отдаленного ишемического прекондиционирования на функцию почек [173, 193]. Подобный ренопротективный эффект ИП является потенциально важным в профилактике контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с ИБС [70].

В рандомизированном, контролируемом, слепом, имитация контролируемом исследовании определялся нефропротективный эффект процедуры ИП. Пациенты с ИБС и ХБП 2-3а стадии, которым проводилась плановая КАГ, были рандомизированы в группы ИП - 31 пациент, в группу иИП 30 пациентов. При ИП проводилось циклы накачивания АД до систолического АД + 50 мм рт. ст., в группе имитации давление поднимали до диастолического АД для «заслепления» пациентов. В обеих группах не позднее 60 минут до КАГ проводилось 3 цикла сдавления плечевой артерии с двумя 5-минутными перерывами, во время которых манжетку снимали. В группе иИП КИН развилась в 26,7% случаях, что сопоставимо с данными ретроспективного анализа частоты КИН (глава 3.1). В то же время, в группе ИП КИН развилась только в 3,2 % случаев. Эти результаты примерно соответствуют данным Er F. et al. [115], который в своём исследовании показал снижение КИН после ИП на 28 % по сравнению с иИП, особенно принимая во внимание тот факт, что порог СКФ в исследовании был < 60 мл/мин/1,73 м², что меньше, чем в нашем исследовании (45-89 мл/ мин /1,73 м²). Наши данные также соответствуют и данным Igarashi G. et al. [167]. Однако в последнем исследовании было исследовано большее

количество циклов ишемии (4 против 3 в нашем исследовании) и определяли другой нефрочувствительный биомаркер – liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) у пациентов с умеренным снижением СКФ. Как результат, частота КИН снизилась с 26,9% до 7,7% по сравнению с имитацией, и биомаркер L-FABP также достоверно снизился ($p=0,003$). Авторы в данной работе предположили, что положительный эффект был обусловлен модификацией оксидативного стресса. Как было показано, липокалин и цистатин-С имеют большую чувствительность, специфичность и прогностическую силу в идентификации ОПП по сравнению с креатинином и мочевиной [88]. Например, креатинин начинает повышаться только при поражении 50 % почечной ткани [118]. Липокалин показал себя как ранний, чувствительный, специфичный и предиктивный биомаркер ОПП после введения РКВ [145]. Цистатин С также при его повышении на 10% показал себя ранним маркером КИН с чувствительностью 100 % и специфичностью – 30 %.

В нашем исследовании в группе ИП был отмечен тренд к снижению всех исследуемых биомаркеров после КАГ (по цистатину получены достоверные изменения), а в группе иИП отмечен достоверный рост креатинина и тенденция к росту остальных биомаркеров. Изученные кардиоспецифические биомаркеры (АСТ, АЛТ, КФК и ЛДГ) и электролиты не показали изменений как в группе ИП, так и иИП ($p > 0,05$). Результаты исследования согласуются с большинством проведённых аналогичных изысканий. Однако следует отметить, что в нескольких научных публикациях не было получено позитивного эффекта ИП. В частности, Menting T.P. et al. [165] не получили нефропротективного эффекта ИП на частоту развития КИН у пациентов с умеренным снижением КИН, но показал данный эффект у пациентов с высоким риском (≥ 11 пунктов по шкале Mehran). Аналогично в нашем исследовании в подгруппе пациентов с ХБП 3а проведение ИП по сравнению с иИП достоверно уменьшало частоту КИН с 38,5 % до 6,7% ($p=0,01$), в подгруппе ХБП 2 была показана тенденция к снижению (с 17,6 % до 0, $p=0,079$). Следовательно, процедура ишемического прекодиционирования оказывает нефропротективный эффект, более выраженный у пациентов из группы ХБП 3 а, т. е. при более значительном исходном снижении СКФ, сравнительно с группой ХБП 2 стадии, где СКФ снижено лишь умеренно. Полученные

результаты примерно соответствуют нескольким другим исследованиям по исследованию нефропротективных особенностей КИН [26, 105, 115, 167].

В результате 2 этапа исследования был показан нефропротективный эффект ИП по сравнению с имитацией у пациентов с ИБС в сочетании с ХПБ 2-3а стадий на плановой КАГ, причем эффективность предотвращения КИН прямо коррелирует со степенью снижения СКФ.

На третьем этапе исследовались протективные эффекты ишемического прекондиционирования при динамическом наблюдении через 1 год.

Контраст-индуцированная нефропатия является достаточно опасным осложнением КАГ, которая обладает негативными последствиями не только в кратко- и среднесрочном периодах, но и в отдаленном, например, в течение 1 года. В частности, при развившейся КИН увеличивается риск сердечно-сосудистых событий, смерти, прогрессивного ухудшения функции почек с последующим переходом на гемодиализ через 6-12 мес. [131, 176]. Данная нефропатия является третьей по частоте причиной ОПП в стационаре и развивается у 3-19 % пациентов, подвергаемых вмешательствам на коронарных артериях [67, 177, 189].

Как уже было показано выше, ИП способно уменьшить частоту КИН при проведении КАГ в течение нескольких дней после ИП. В тоже время в разных исследованиях получены противоречивые данные о влиянии ИП на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде. В частности, по данным J. Lindsey et al. [73] у 5967 пациентов с КАГ с нормальной функцией почек у пациентов, у которых развилась КИН (3,5%; n=208), была значительно выше однолетняя частота ИМ (24,0 % против 11,6; p<0,005) и смертность в течение 1 года (9,5 % против 2,7; p<0,005).

В продолжение описанного выше исследования нефропротективного эффекта после применения у 31 пациентов ИП и 30 – иИП при отдалённом (Follow-up) анализе через 1 год (356±14,3 дней) были проанализированы следующие сердечно-сосудистые конечные точки: смертельные исходы, ИМ, инсульты, реваскуляризации и изменение концентрации азотистых шлаков (креатинина и мочевины) с момента выписки из стационара. Если пациент был

потерян для контакта вследствие переезда, смерти или других причин, то эти данные были получены из системы «Промед». При Follow-up анализе через 1 год пациентов, получивших ИП/иИП, из 61 пациента с 5 утрачен контакт, 5 пациентов умерло.

Через 1 год концентрация как креатинина, так и мочевины достоверно не изменилась с момента выписки ($p > 0,05$) в общей группе и группах ИП и иИП ($p > 0,05$). Таким образом, ишемическое прекондиционирование не показало влияния на концентрацию мочевины и креатинина при динамическом наблюдении через 1 год.

Частота смертей в группах ИП и иИП была сопоставима, равно как частота хирургических реваскуляризаций (5 случаев в группе ИП и 4 случая в группе иИП). Группа иИП значимо отличалась по частоте сердечно-сосудистых осложнений (произошло развитие ИМ в 2 случаях и ОНМК в 2 случаях) и по переводу на программный гемодиализ (в одном случае), полностью отсутствовавших в группе ИП. Хотя достоверность различий по частоте смертей не удалось достигнуть, возможно, вследствие короткого времени наблюдения и небольшой выборки, но было получено различие между группами по частоте развития инфарктов и инсультов, что совпадает с данными нескольких исследований [127, 165, 178] по снижению частоты развития КИН и частоты ИМ при использовании ишемического прекондиционирования. В частности, в исследовании Liu Z. et al. [120] ИП снизило частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 месяцев после ИП при проведении КАГ. В нескольких работах ИП уменьшало частоту периоперационных ИМ [44, 46, 55]. В исследовании Кобалавы Ж.Д. и соавт. [15] были изучены КИ-ОПП в популяции пациентов с ОКСПСТ — смерть в течение 30 дней и повторные госпитализации по поводу ССЗ в течение 6 мес. Пациенты с КИН-ОПП по сравнению с пациентами без ухудшения функции почек характеризовались более высокой смертностью в течение 30 дней ($\chi^2=7,2$; $p<0,05$) и более частыми повторными госпитализациями по поводу ССЗ ($\chi^2=3,1$; $p<0,05$). Развитие КИ-ОПП II стадии ассоциировалось с неблагоприятным исходом как во время пребывания в стационаре, так и после

выписки из него: летальность составила 37,5% (0 при КИН-ОПП I стадии), 30-дневная смертность — 37,5% (6,5% при КИН-ОПП I стадии). Развитие КИН-ОПП II стадии ассоциировалось с неблагоприятным исходом как во время пребывания в стационаре, так и после выписки из него: летальность составила 37,5% (0 при КИН-ОПП I стадии), а 30-дневная смертность — 37,5% (6,5% при КИН-ОПП I стадии).

J. Lindsey et al. [73] сообщили, что в ретроспективном исследовании 5967 пациентов с КАГ с нормальной функцией почек у пациентов, у которых развилась КИН (3,5 %; n = 208), была значительно выше 1-летняя частота острого ИМ (24,0% против 11,6; p < 0,005) и смертность в течение 1 года (9,5 % против 2,7; p < 0,005). В нашем исследовании у пациентов с СКФ 45-89 мл / мин / 1,73 м² развитие КИН было отмечено в 8 случаях из 30 (26,7 %), причем в 6 случаях креатинин возрастал более чем на 44 мкмоль/л (13,3 %), а в 7 (15,6 %) случаях — более чем на 25 %.

J. Kowalczyk et al. [174] отслеживали 1486 пациентов ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших ЧКВ, в течение примерно 29,7 месяцев. Из них у 13,1 % пациентов в период наблюдения в стационаре имело место хотя бы однократное повышение СКФ выше 133 мкмоль/л (или > 1,5 мг/дл), они и составили основную группу. В контрольную группу вошли 86,9 % пациентов с нормальной функцией почек. Показано, что в основной группе отдаленная смертность по сравнению с контрольной группой значительно выше (10,3 и 38,7% соответственно, p < 0,001). Многофакторный регрессионный анализ выявил, что снижение функции почек является независимым предиктором смерти от всех причин и в общей группе (p < 0,001). Однако в нескольких исследованиях не была определена разница в частоте регоспитализации и смертности в течение 6 недель после применения ИП [165], что может быть связано с небольшим периодом наблюдения, а также самой процедурой ИП, которая варьирует во многих исследованиях.

Таким образом, в ретроспективном неконтролируемом исследовании у 45 пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с ХБП 2-3а стадий было отмечено развитие контраст-индуцированной нефропатии в 26,7% случаев. В

рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении ишемического прекондиционирования и имитации ишемического прекондиционирования, проведенных до плановой коронароангиографии, было показано значительное снижение частоты контраст-индуцированной нефропатии при проведении прекондиционирования (3,2 % против 26,7 %, $p=0,01$), причем нефропротективный эффект был более значительным у пациентов с ХБП 3а стадии (6,7 против 38,5%, $p=0,041$) в сравнении с ХБП 2 стадии (0% против 17,6 %, $p=0,079$). Через 1 год наблюдения различий в частоте госпитализации, реваскуляризаций, смертельных случаев между группами выявлено не было; в группе ишемического прекондиционирования отмечено отсутствие наступления конечных точек (инфарктов миокарда и инсультов, переводов на программный гемодиализ), имевших место только в группе имитации ишемического прекондиционирования. Через 1 год ишемическое прекондиционирование не оказывало влияние на концентрацию мочевины и креатинина. Таким образом, были показаны протективные эффекты ишемического прекондиционирования после проведения КАГ у больных с ИБС и ХБП 2-3а стадий.

Выводы

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании ХБП 2-3а стадий (СКФ 45-89 мл/мин/1,73м²) при проведении плановой коронарографии достоверно повышался уровень креатинина ($p=0,045$), и контраст-индуцированная нефропатия развивалась в 26,7 % случаях.

2. Ишемическое прекондиционирование при проведении плановой коронарографии у пациентов с ИБС в сочетании с ХБП 2-3а стадий уменьшило риск развития контраст-индуцированной нефропатии по сравнению с имитацией (3,2 % против 26,7 %, $p=0,010$), то есть на 23,5 %. В подгруппе пациентов с ХБП 3а стадии ишемическое прекондиционирование по сравнению с имитацией достоверно уменьшало частоту контраст-индуцированной нефропатии на 31,8% ($p=0,041$), а с ХБП 2 стадии – на 17,6 % ($p=0,079$), т.е. в подгруппе больных с ХБП 3а нефропротективный эффект прекондиционирования был более значителен, чем в подгруппе с ХБП 2.

3. Ишемическое прекондиционирование по сравнению с имитацией после плановой коронароангиографии вызвало достоверное снижение уровня цистатина С ($p = 0,037$) и тенденцию к снижению остальных биомаркеров: креатинина ($p = 0,078$), мочевины ($p = 0,087$) и липокалина-2 ($p = 0,082$). При имитации прекондиционирования после коронарографии выявлен достоверный рост креатинина ($p=0,042$) и тенденция к росту остальных биомаркеров. При сравнении уровня сывороточных биомаркеров до и после коронароангиографии отмечена тенденция к снижению ЛДГ и АСТ в группе ишемического прекондиционирования ($p>0,05$).

4. При динамическом наблюдении через 1 год после проведения коронароангиографии ишемическое прекондиционирование не влияло на частоту повторной коронарной реваскуляризации и смертельных исходов, а также на уровень креатинина и мочевины. Через 1 год в группе ишемического прекондиционирования в отличие от имитации отмечалась тенденция к

уменьшению частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения.

Практические рекомендации

1. Пациентам с ХБП 2-3а стадий перед проведением плановой коронарографии рекомендуется определение нефрочувствительных маркеров (креатинина, мочевины, цистатина С и липокалина до и после процедуры).

2. Пациентам с наличием ХБП 2-3а стадий рекомендуется непосредственно перед плановой коронарографией проводить процедуру ишемического прекондиционирования с целью предотвращения контраст-индуцированной нефропатии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК	– антагонисты кальция
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АТФ	– аденозинтрифосфат
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АРА-2	– антагонисты к рецепторам ангиотензина 2
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину
ГД	– гемодиализ
ДАД	– диастолическое артериальное давление
иАПФ	– ангибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКВ-ОПП	– индуцированное контрастом острое почечное поражение
ИМ	– инфаркт миокарда
ИП	– ишемическое прекондиционирование
иИП	– имитация ишемического прекондиционирования
КАГ	– коронароангиографии
КИН	– контраст-индуцированная нефропатия
КИ ОПН	– контрастицированная почечная недостаточность
КФК	– креатинфософкиназа
КФК-МВ	– креатинфософкиназа МВ-фракция
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
НАЦ	–N-ацетилцистеин
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСпST	– острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПП	– острое повреждение почек

РКВ	– рентген-контрастное вещество
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СК	– сывороточный креатинин
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ФК	– функциональный класс
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекаян, Б.Г. Эндovasкулярная хирургия устьевых, бифуркационных и пролонгированных стенозов / Б.Г. Алекаян, И.В. Захаров // Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекаян, А. Коломбо, Ю.И. Бузиашвили. – М., 2002. – С. 356–366.
2. Арьев, А.Л. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, рентгеноконтрастные исследования и контраст–индуцированная нефропатия в гериатрии. Часть II. контраст–индуцированная нефропатия в интервенционной геронтокардиологии (эпидемиология и факторы риска) / А.Л. Арьев, А.А. Чесноков // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 3. – С. 511–517.
3. Ватутин, Н.Т. Распространенность нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом / Н.Т. Ватутин, М.И. Зинкович, А.Н. Шевелек // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 3 (23). – С. 30–32.
4. Ватутин, Н.Т. Частота нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом после использования рентгеноконтрастных препаратов / Н.Т. Ватутин, М.И. Зинкович // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 3. – С. 32–36.
5. Вершинина, Е.О. Контраст–индуцированная нефропатия при плановых эндovasкулярных вмешательствах на коронарных артериях / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2016. – Т. 31, № 3. – С. 61–67.
6. Волгина, Г.В. Контраст–индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть I) / Г.В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 69–77.
7. Волгина, Г.В. Контраст–индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть II) / Г.В. Волгина // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 176–183.

8. Волгина, Г.В. Острое повреждение почек рентгеноконтрастными средствами (контраст–индуцированная нефропатия) / Г.В. Волгина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 74–75.

9. Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению? / И.С. Явелов, М.В. Жаткина, О.М. Драпкина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 532–540.

10. Гипертонический раствор хлорида натрия улучшает функцию сердца и лёгких при операциях в условиях искусственного кровообращения / В.В. Ломиворотов, Е.В. Фоминский, С.М. Ефремов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 5. – С. 035–047.

11. Гришина, Л.П. Анализ показателей инвалидности взрослого и детского населения в Российской Федерации и ее субъектах в 2012–2014 гг. [Электронный ресурс] / Л.П. Гришина. Режим доступа: <http://www.invalidnost.com/forum/2–2412–1> (Дата обращения: 21.02.2015)

12. Загидуллин, Н.Ш. Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, Н.Н. Сухарева // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 20. – С. 1429–1434

13. Заместительная терапия у пациента с застойной сердечной недостаточностью и нефропатией / Д.В. Федерякин, М.А. Петрушин, В.В. Бобков, Г.В. Нечаева // Тверской медицинский журнал. – 2014. – № 7. – С. 112–122.

14. Изменения функции почек и осложнения после коронарных эндоваскулярных вмешательств с использованием рентгеноконтрастных средств / Е.П. Медведь, Н.А. Водяницкая, Ф.Б. Мехтиева [и др.] // Медицина транспорта Украины. – 2014. – № 1 (49). – С. 65–68.

15. Индуцированное контрастным веществом острое повреждение почек после первичных чрескожных коронарных вмешательств: распространенность, прогностические факторы развития и исходы / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, А.А. Гаскина [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 6. – С. 50–55.

16. Кармазановский, Г.Г. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии после мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением / Г.Г. Кармазановский, А.Ш. Ревешвили // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 103–115.

17. Келлум, Д.А. Острое почечное повреждение. Клинические практические рекомендации KDIGO (основные положения) / Д.А. Келлум, Н. Лемер // Нефрология и диализ. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 86–94.

18. Клинико-экономический анализ применения йоверсола при диагностических обследованиях с контрастным усилением / О.И. Ивахненко, Г.Р. Хачатрян, М.В. Авксентьева [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. – № 4 (14). – С. 47–57.

19. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 1–155.

20. Клинический опыт применения заместительной почечной терапии у пациента с застойной сердечной недостаточностью и контраст-индуцированной нефропатией / Д.В. Федерякин, М.А. Петрушин, В.В. Бобков, Г.В. Нечаева // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 50–52.

21. Клинический опыт применения заместительной почечной терапии у пациента с застойной сердечной недостаточностью / Д.В. Федерякин, М.А. Петрушин, В.В. Бобков, Г.В. Нечаева // Тверской медицинский журнал. – 2014. – № 6. – С. 94–102.

22. Козлова, Л.В. Клиническая эффективность коррекции метаболических нарушений у больных ишемической болезнью сердца на фоне диабетической нефропатии с применением гликозаминогликанов / Л.В. Козлова, Р.А. Хохлов // Архивь внутренней медицины. – 2012. – № 4 (6). – С. 28–33.

23. Контраст-индуцированная нефропатия / Л.П. Сарычев, А.Л. Пустовойт, Я.В. Сарычев [и др.] // Урология. – 2015. – Т. 19, № 3 (74). – С. 60–65.

24. Контраст-индуцированная нефропатия после выполнения транскатетерной имплантации аортального клапана / Д.Л. Кранин, В.В. Стец, О.Р.

Пестовская [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45, № 3. – С. 242–246.

25. Контраст–индуцированная нефропатия после проведения ангиопластики и стентирования венечных артерий у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом: предикторы развития, клиническая значимость / С.В. Шендеров, Е.А. Курникова, К.Л. Козлов, В.Н. Федорец // Врач–аспирант. – 2017. – Т. 80, № 1.1. – С. 133–140.

26. Контраст–индуцированная нефропатия при коронароангиографии / А.Р. Дунаева, А.С. Щербакова, Т.Н. Хафизов, Н.Ш. Загидуллин // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 35–40.

27. Контраст–индуцированная нефропатия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам: диагностическая роль сывороточного NGAL / В.Н. Каретникова, В.В. Калаева, М.В. Евсеева [и др.] // Сердце. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 177–184.

28. Контраст–индуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом / А. Урста, Е. Харьков, М. Петрова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 108–112.

29. Контраст–индуцированная нефропатия у пациентов старших возрастных групп / А.А. Урста, Е.И. Харьков, М.М. Петрова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 2. – С. 306–310.

30. Контраст–индуцированное острое повреждение почек. Факторы риска / Г.А. Сагынбаева, Т.М. Ибрагимова, В.К. Звенцова, Р.Р. Калиев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2015. – № 4. – С. 123–127.

31. Лапко, А.В. Статистические методы моделирования и принятие решений в развивающихся медико–биологических системах / А.В. Лапко, О.М. Новиков, Л.С. Поликарпов. – Новосибирск: Наука, 1991. – 221 с.

32. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) – ранний маркер острого повреждения почек / Г.Е. Магзумова, А.Э. Гайпов, К.О. Толеп [и др.] // Клиническая Медицина Казахстана. – 2014. – № S1–1. – С. 104–105.

33. Марданян, Г.В. Нефротоксичность и риск возникновения контраст-индуцированной нефропатии в зависимости от типа контрастного вещества у пациентов с умеренным нарушением функции почек / Г.В. Марданян, С.А. Абугов // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 14–19.
34. Миронова, Е.В. Контраст-индуцированная нефропатия. Факторы риска и предупреждения / Е.В. Миронова, А.Ю. Базуева, Г.П. Гришин // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 3–1 (22). – С. 15.
35. Мынкина, Н.Ю. Безопасность рентгеноконтрастных средств: фокус на нефротоксичность / Н.Ю. Мынкина // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 68–70.
36. Мясников, А.Л. Экспериментальные некрозы миокарда / А.Л. Мясников. — М.: Медгиз, 1963. — 204 с.
37. Нарушения функции почек у больных с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами в до- и послеоперационном периоде / В.М. Белопухов, И.Ф. Якупов, И.А. Айнутдинова, А.Ю. Иванова // Медицинский альманах. – 2013. – № 4 (28). – С. 55–56.
38. Нейропротекторный и нефропротекторный эффекты дистантного прекондиционирования. перспективы клинического применения / Л.Н. Маслов, С.Ю. Цибульников, А.В. Цепочкина [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 121–126.
39. Опыт применения двуокси углерода в ангиографии / А.В. Максимов, Э.Ш. Макаримов, В.В. Глинкин, А.К. Фейсханов // Практическая медицина. – 2015. – № 4–1 (89). – С. 97–100.
40. Острое повреждение почек после операций транскатетерного протезирования аортального клапана / А.А. Марголина, Е.А. Табакьян, К.А. Груздев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 88–93.
41. Петросян, Ю.С. Коронарография / Ю.С. Петросян, Л.С.Зингерман. – М.: Медицина, 1974. – 152 с.

42. Профилактика контраст–индуцированной нефропатии с позиций доказательной медицины / П.М. Барышев, Ю.К. Наполов, И.З. Коробкова, Н.Л. Шимановский // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 4. – С. 051–062.

43. Раптанова, В.А. Контраст–индуцированные нефропатии (фармакология рентгеноконтрастных средств) / В.А. Раптанова, А.А. Сперанская, С.Н. Прошин // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 97–105.

44. Рецепторный и сигнальный механизмы антиаритмических эффектов ишемического preconditionирования / Л.Н. Маслов, Д.П. Хедрик, А.В. Крылатов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 3. – С. 281–283.

45. Розувастатин (мертенил®) в профилактике контраст–индуцированной нефропатии при проведении планового чрескожного коронарного вмешательства / А.М. Пристром, А.В. Пырочкин, П.Ф. Черноглаз [и др.] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 4 (22). – С. 24–36.

46. Сайфутдинов, Р.Г. Новые ишемические синдромы: ишемическое preconditionирование, станнинг и гибернация / Р.Г. Сайфутдинов, Г.А. Мухаметшина, Н.В. Галямков // Практическая медицина. – 2006. – № 2. – С. 12–14.

47. Сведения о смертности населения по причине смертности за 2015 год [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/health_care/ (Дата обращения: 27.01.2016)

48. Современные представления о контраст–индуцированном остром почечном повреждении. Взгляд интервенционного радиолога / А.А. Хильчук, С.В. Власенко, С.Г. Щербак [и др.] // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 407–417.

49. Тарасов, Р.С. Исходы транскатетерной имплантации аортального клапана: динамика клинического статуса и ремоделирования сердца / Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков // Эндоваскулярная хирургия. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 203–212.

50. Точки приложения действия субтоксических доз йодсодержащего рентгеноконтрастного средства йопромада на почки и поиск путей предотвращения развития нефропатии / Г.В. Сукоян, Т.Д. Кезели, Н.М. Долидзе [и др.] // Химико–фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 9. – С. 49–54.

51. Чазов, Е.И. Пути повышения эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца / Е.И. Чазов // Терапевтический архив. – 1997. – № 9. – С. 5–10.

52. Чесноков, А.А. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, рентгеноконтрастные исследования и контраст–индуцированная нефропатия в гериатрии часть III. контраст–индуцированная нефропатия в гериатрии (прогноз, профилактика и ассоциация с мультиморбидностью и хронической болезнью почек) / А.А. Чесноков, А.Л. Арьев, Г.Т. Арьева // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 679–684.

53. Чесноков, А.А. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, рентгеноконтрастные исследования и контраст–индуцированная нефропатия в гериатрии. Часть I. чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика у пациентов пожилого и старческого возраста с острой сердечно–сосудистой патологией / А.А. Чесноков, А.Л. Арьев, К.Л. Козлов // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 315–319.

54. Шимановский, Н.Л. Контрастные средства: руководство по рациональному применению / Н.Л. Шимановский. – М., 2009. – 463 с.

55. Щербакова, Е.С. Ишемическое прекондиционирование в клинике внутренних болезней и сосудистой хирургии / Е.С. Щербакова, А.Р. Дунаева, Н.Ш. Загидуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 118–123.

56. Яркова, Н.А. Алгоритм ранней диагностики контраст–индуцированной нефропатии с использованием биомаркеров почечного повреждения / Н.А. Яркова, Н.Н. Боровков // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 156–161.

57. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system / K.J. Harjai, A. Raizada, C. Shenoy [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 812–819.

58. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation / R. Mehran, E.D. Aymong, E. Nikolsky [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44, № 7. — P. 1393–9.

59. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) / R.J. Gibbons, J. Abrams, K. Chatterjee [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 1. – P. 159–68.

60. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions / P.J. Scanlon, D.P. Faxon, A.M. Audet [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1756–824.

61. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT) ACT Investigators // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, № 11. – P. 1250–9.

62. Activation of hypoxia-inducible factors prevents diabetic nephropathy / L. Nordquist, M. Friederich-Persson, A. Fasching [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 328–38.

63. Acute kidney injury after abdominal aortic aneurysm repair: current epidemiology and potential prevention / L. Zabrocki, F. Marquardt, K. Albrecht, S. Herget-Rosenthal // *Int. Urol. Nephrol.* – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 331–337.

64. Additive Value of Heart Rate Variability in Predicting Obstructive Coronary Artery Disease Beyond Framingham Risk / H.R. Li, T.M. Lu, H.M. Cheng [et al.] // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 80, № 2. – P. 494–501.

65. All-cause mortality and cardiovascular events with nicorandil in patients with IHD: systematic review and meta-analysis of the literature / B. Luo, P. Wu, T. Bu [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 3. – P. 661–9.

66. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension / T. Okura, M. Jotoku, J. Irita [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2010. — Vol. 14. — P. 584–588.

67. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention / H. Watabe, A. Sato, T. Hoshi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 174, № 1. – P. 57–63.

68. Berns, A.S. Nephrotoxicity of contrast media / A.S. Berns // *Kidney Int.* – 1989. – Vol. 36. – P. 730–740.

69. Candilio, L. Protection of organs other than the heart by remote ischemic conditioning / L. Candilio, A. Malik, D.J. Hausenloy // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2013. – Vol. 14. – P. 193–205.

70. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease / R.J. Solomon, M.K. Natarajan, S. Doucet [et al.] // *Circulation.* — 2007. – Vol. 115. – P. 3189–3196.

71. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a metaanalysis of randomised clinical trials / F. D'Ascenzo, C. Moretti, P. Omede [et al.] // *EuroIntervention.* – 2014. – № 9. – P. 1463–71.

72. Cardioprotection by remote ischemic conditioning: Mechanisms and clinical evidences / A. Aimo, C. Borrelli, A. Giannoni [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 621–32.

73. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase–MB versus rise of serum creatinine / J. Lindsay, D.A. Canos, S. Apple [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94, № 6. — P. 786–9.

74. Chertow, G.M. “Renalism”: inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency / G.M. Chertow, S.L. Normand, B.J. McNeil // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15, № 9. — P. 2462–2468.

75. CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy / J. Tumlin, F. Stacul, A. Adam [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98. — P. 14K–20K.

76. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry) / F. Cardarelli, A. Bellasi, F.S. Ou [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 103, № 6. — P. 766–71.

77. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention / A.S. Levey, A.C. Schoolwerth, N.R. Burrows [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — Vol. 53, № 3. — P. 522–35.

78. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry / M.E. Theny, M. Kosiborod, A.P. Amin [et al.] // *J. Am. Coll. Card. Cardiovasc. Interv.* — 2014. — Vol. 7, № 1. — P. 1–9.

79. Conti, C.R. Coronary arteriography / C.R. Conti // *Circulation.* — 1977. — Vol. 55, № 2. — C. 227–3.

80. Contrast induced acute kidney injury following PCI / S. Tehrani, C. Laing, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 43. — P. 483–490.

81. Contrast-Induced Nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: executive summary / P.A. McCullough, F. Stacul, C.R. Becker [et al.] // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 177–97.

82. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction / G. Marenzi, G. Lauri, E. Assanelli [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1780–1785.

83. Coronary-subclavian steal: an unusual cause of angina pectoris after successful internal mammary-coronary artery bypass grafting / J.A. Breall, D. Kim, D.S. Baim [et al.] // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* – 1991. – Vol. 24, № 4. – P. 274–6.

84. Daily ischemic preconditioning provides sustained protection from ischemia-reperfusion induced endothelial dysfunction: a human study / M.C. Luca, A. Liuni, K. McLaughlin [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. e000075.

85. Deftereos, S. Reply: on the relation of anxiety to radial spasm and the use of smaller-diameter sheaths / S. Deftereos, G. Giannopoulos // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2013. – Vol. 6, № 11. – P. 1215.

86. Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease / P. Devarajan // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2008. — Vol. 68. — P. 89–94.

87. Devarajan, P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease / P. Devarajan // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 469–79.

88. Dharnidharka, V.R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis / V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 221–226.

89. Dickenmann, M. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes / M. Dickenmann, T. Oettl, M.J. Mihatsch // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51. – P. 491–503.

90. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor reduces infarct size and preserves cardiac function via mitochondrial protection in ischaemia-reperfusion rat heart / K. Chinda, J. Sanit, S. Chattipakorn, N. Chattipakorn // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2014. – № 11. – P. 75–83.

91. Does the current definition of contrast-induced acute kidney injury reflect a true clinical entity? / R. Sinert, E. Brandler, R.A. Subramanian, A.C. Miller // *Acad. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 19, № 11. – P. 1261–7.

92. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration / M. Carraro, W. Mancini, M. Artero [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11, № 3. — P. 444–8.

93. Drug-eluting balloon angioplasty for carotid in-stent restenosis / L. Bolognese, F. Liistro, I. Porto [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 729–33.

94. Effect of gamma-melanocyte-stimulating hormones on baroreflex sensitivity and cerebral blood flow autoregulation in rats / M.J. Nijsen, G.J. de Ruiter, C.M. Kasbergen, D.J. de Wildt // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 49, № 1. – P. 226–33.

95. Effect of one-cycle remote ischemic preconditioning to reduce myocardial injury during percutaneous coronary intervention / T.A. Zografos, G.D. Katritsis, I. Tsiafoutis [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, № 12. – P. 2013–7

96. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing cardiac bypass surgery: a randomised controlled clinical trial / L. Candilio, A. Malik, C. Ariti [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, № 3. – P. 185–92.

97. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial / D.J. Hausenloy [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 575–79.

98. Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a secondary analysis of 2 small randomized trials / V. Venugopal, C.M. Laing, A. Ludman [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 1043–9.

99. Effect of remote ischemic preconditioning on renal dysfunction after complex valvular heart surgery: A randomized controlled trial / Y.S. Choi, J.K. Shim, J.C. Kim [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 142. – P. 148–154.

100. Electrocardiographic infarct size assessment after thrombolysis: insights from the Acute Myocardial Infarction Study Adenosine (AMISTAD) trial / A. Barbagelata, M.F. Di Carli, R.M. Califf [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150, № 4. – P. 659–65.

101. Esnault, V.L. Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists / V.L. Esnault // *Nephrol. Dial Transplant.* — 2002. — Vol. 17, № 8. — P. 1362–4.

102. Female gender and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / S. Lucreziotti, M. Centola, D. Salerno-Uriarte [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 174, № 1. – P. 37–42.

103. Giannella, E. Ischemic preconditioning prevents the impairment of hypoxic coronary vasodilatation caused by ischemia/reperfusion: role of adenosine A1/A3 and bradykinin B2 receptor activation / E. Giannella, H.C. Mochmann, R. Levi // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 81, № 3. – P. 415–22.

104. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462–536.

105. Hizoh, I. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: Hypertonic versus oxidative stress / I. Hizoh, C. Haller // *Invest. Radiol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 428–434.

106. Imaging appearance of renal epithelioid angiomyolipomas / M.J. Ryan, I.R. Francis, R.H. Cohan [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 957–61.

107. Impact of high-dose N-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized

Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial / H. Thiele, L. Hildebrand, C. Schirdewahn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55, № 20. — P. 2201–9.

108. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction / H.M. Sadeghi, G.W. Stone, C.L. Grines [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108, № 22. — P. 2769–75.

109. Incidence and predictors of contrast-induced nephropathy following CT-angiography for clinically suspected acute pulmonary embolism / J. Kooiman, F.A. Klok, I.C. Mos [et al.] // J. Thromb. Haemost. — 2010. — Vol. 8, № 2. — P. 409–11.

110. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) / K. Szummer, P. Lundman, S.H. Jacobson [et al.] // Circulation. — 2009. — Vol. 120, № 10. — P. 851–8.

111. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb / K. Enko, K. Nakamura, K. Yunoki [et al.] // J. Physiol. Sci. — 2011. — Vol. 61. — P. 507–13.

112. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality / R.J. McDonald, J.S. McDonald, R.E. Carter [et al.] // Radiology. — 2014. — Vol. 273, № 3. — P. 714–25.

113. Ischemia-reperfusion injury in intra-abdominal hypertension in experiment and clinic / Sh. Timerbulatov [et al.] // Dokl. Biol. Sci. — 2013. — № 451. — P. 209–13.

114. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery / R.F. Zimmerman, P.U. Ezeanuna, J.C. Kane [et al.] // Kidney Int. — 2011. — Vol. 80, № 8. — P. 861–7.

115. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial) / F. Er, A.M. Nia, H. Dopp [et al.] // Circulation. — 2012. — Vol. 126, № 3. — P. 296–303.

116. Karlsberg, R.P. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media / R.P. Karlsberg, S.Y. Dohad, R. Sheng // *J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 658–66.

117. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. – 2012.
Режим доступа:
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf (Дата обращения: 01.01.2015)

118. Khan, E. Emergence of biomarkers in nephro pharmacology / E. Khan, V. Batuman, J.J. Lertora // *Biomark. Med.* – 2010. – № 4. – P. 805–814.

119. Lameire, N. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis / N. Lameire, R. Vanholder // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 17. – P. S20–32.

120. Late remote ischemic preconditioning provides benefit to patients undergoing elective percutaneous coronary intervention / Z. Liu, Y.L. Wang, Q. Hua [et al.] // *Cell Biochem. Biophys.* – 2014. – Vol. 70. – P. 437–42.

121. Levey, A.S. Conceptual model of CKD: applications and implications / A.S. Levey, L.A. Stevens, J. Coresh // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53, № 3 Suppl. 3. – P. S4–16.

122. Levy, E.M. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis / E.M. Levy, C.M. Viscoli, R.I. Horwitz // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275, № 19. – P. 1489–94.

123. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced acute kidney injury in rats via phosphorylation of GSK-3 β / T. Liu, Y. Fang, S. Liu [et al.] // *Free Radic Biol. Med.* – 2015. – Vol. 81. – P. 170–82.

124. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via renalase / F. Wang, J. Yin, Z. Lu [et al.] // *EBioMedicine.* – 2016. – № 9. – P. 356–65.

125. Local and remote ischemic postconditionings have synergistic protective effects on renal ischemia-reperfusion injury / K.E. Wever, T. Menting, R. Masereeuw [et al.] // *Transplantation.* – 2012. – Vol. 94, № 1. – P. e1–2.

126. Major Adverse Events One Year After Acute Kidney Injury After Contrast-Enhanced Computed Tomography / A.M. Mitchell, J.A. Kline, A.E. Jones, J.A. Tumlin // *Ann. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 267–274.

127. McCullough, P.A. Radiocontrast-induced acute kidney injury / P.A. McCullough // *Nephron Physiol.* – 2008. — Vol. 109. – P. 61–72.

128. Multiple episodes of ischemic preconditioning are not associated with loss of benefit: preliminary clinical experience / C.E. Papadopoulos, H.I. Karvounis, G.E. Parharidis, G.E. Louridas // *Can. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 21. – P. 1291–1295.

129. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of cell injury in ischaemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74, № 5. – P. 1124–1136.

130. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences / A. Clerico, C. Galli, A. Fortunato [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2012. — Vol. 50, № 9. — P. 1505–17.

131. Outcome of patients with acute coronary syndrome in hospitals of different sizes. A report from the AMIS Plus Registry / D. Radovanovic, P. Urban, R. Simon [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2010. – Vol. 140, № 21–22. – P. 314–22.

132. Patel, K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention / K. Patel, C.A. King, I.S. Jovin // *Cardiovasc. Revasc. Med.* — 2011. — Vol. 12, № 2. — P. 90–3.

133. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy / J. Tumlin, F. Stacul, A. Adam [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98, № 6A. — P. 14K–20K.

134. Perioperative thrombocytopenia in cardiac surgical patients – incidence of heparin-induced thrombocytopenia, morbidities and mortality / M. Thielmann, M. Bunschowski, P. Tossios [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 37, № 6. – P. 1391–5.

135. Pharmacological preconditioning and postconditioning with nicorandil attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial necrosis and apoptosis in

hypercholesterolemic rats / W. Li, N. Wu, W. Shu [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 2197–2205.

136. Plasma from human volunteers subjected to remote ischemic preconditioning protects human endothelial cells from hypoxia-induced cell damage / N.C. Weber, I. Riedemann, K.F. Smit [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 110. – P. 17.

137. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study / C.L. Dent, Q. Ma, S. Dastrala [et al.] // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. R127.

138. Plasticity of sarcolemmal KATP channel surface expression during ischemia and ischemic preconditioning / H.Q. Yang, M.N. Foster, K. Jana [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. doi: 10.1152/ajpheart.00158.

139. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors / M. Andreucci, T. Faga, A. Pisani [et al.] // *Sci. World J.* – 2014. Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/823169>. (Дата обращения: 03.04.2015)

140. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial / H.H. Neumayer, W. Junge, A. Kufner, A. Wenning // *Nephrol Dial Transplant.* — 1989. — Vol. 4, № 12. — P. 1030–6.

141. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine / M. Tepel, M. van der Giet, C. Schwarzfeld [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343, № 3. — P. 180–4.

142. 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 / E.C. Nijssen, M.Sc. Roger, J. Rennenberg [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10076. – P. 1312–1322.

143. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B / R.A. Kloner, T. Shook, E.M. Antman [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97, № 11. – P. 1042–5.
144. Radovanovic, D. AMIS Plus: Swiss registry of acute coronary syndrome / D. Radovanovic, P. Erne // *Heart*. – 2010. – Vol. 96, № 12. – P. 917–21.
145. Randers, E. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review / E. Randers, E. Erlandsen // *J. Clin. Chem. Lab. Med.* – 1999. – Vol. 37. – P. 389–395.
146. Randomized Pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). Ischemic Preconditioning for Prevention of Contrast Medium-Induced Nephropathy / F. Er, A.M. Nia, H. Dopp [et al.] // *Circulation*. — 2012. — Vol. 126. — P. 296–303.
147. Recent advances in nanotechnology based drug delivery to the brain / L.N. Lin, Q. Liu, L. Song [et al.] // *Cytotechnology*. – 2010. – Vol. 62, № 5. – P. 377–80.
148. Regional ischemic'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk, B. Bauer, M. Ovize [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87, № 3. – P. 893–9.
149. Reimer, K.A. Cardiac adaptation to ischemia. Ischemic preconditioning increases myocardial tolerance to subsequent ischemic episodes / K.A. Reimer, C.E. Murry, R.B. Jennings // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82, № 6. – P. 2266–8.
150. Reimer, K.A. Myocardial infarct size. Measurements and predictions / K.A. Reimer // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1980. – Vol. 104, № 5. – P. 225–30.
151. Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine / K.E. Wever, M.C. Warlé, F.A. Wagener [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 3108–17.
152. Remote ischaemic preconditioning does not protect the heart in patients undergoing coronary artery bypass grafting / V.V. Lomivorotov [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 18–23.
153. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S.K. White, G.M.

Frohlich, D.M. Sado [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. Interv. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 178–88.

154. Remote ischemic conditioning: from experimental observation to clinical application: report from the 8th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop / J.M.J. Pickard, H.E. Boetker, G. Crimi [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2015. – Vol. 110. – P. 453.

155. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients / S. Savaj, J. Savoj, I. Jebraili, S.H. Sezavar // Iran J. Kidney Dis. – 2014. – Vol. 8, № 6. – P. 457–60.

156. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial / S.R. Walsh, J.R. Boyle, T.Y. Tang [et al.] // J. Endovasc. Ther. – 2009. – Vol. 16. – P. 680–689.

157. Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery / S.M. Gallagher, D.A. Jones, A. Kapur [et al.] // Kidney Int. – 2015. – Vol. 87, № 2. – P. 473–81.

158. Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? / I.A. Rahman, J.G. Mascaro, R.P. Steeds [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 11 Suppl. – P. S53–9.

159. Remote ischemic preconditioning in percutaneous coronary revascularization: a double-blind randomized controlled clinical trial / A. Ghaemian, S.M. Nouraei, F. Abdollahian [et al.] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 548–54.

160. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a KATP channel-dependent mechanism / I.E. Konstantinov, J. Li, M.M. Cheung [et al.] // Transplantation. – 2005. – Vol. 79. – P. 1691–5.

161. Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest / H.A. Jensen, S. Loukogeorgakis, F. Yannopoulos [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 7. – P. 714–21.

162. Remote ischemic preconditioning protects the kidney against injury after ischemia and reperfusion through activation of hypoxia-inducible factor 1 / L. Wu, M. Chen, J. Zhu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – № 9. – P. 8152–8161.

163. Remote Ischemic Preconditioning Reduces Perioperative Cardiac and Renal Events in Patients Undergoing Elective Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 11 Randomized Trials / H. Pei, Y. Wu, Y. Wei [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e115500.

164. Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1 α levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardiosurgical patients: a pilot experimental study / M. Albrecht, K. Zitta, B. Bein [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 314.

165. Remote ischemic preconditioning to reduce contrast-induced Nephropathy: a randomized controlled trial / T.P. Menting, T.B. Sterenberg, Y. de Waal [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2015. – Vol. 50, № 4. –P. 527–532.

166. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury—a review / N. Tapuria, Y. Kumar, M.M. Habib [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2008. – Vol. 150, № 2. – P. 304–30.

167. Remote Ischemic pre-conditioning alleviates contrast-induced acute kidney injury in patients with moderate chronic kidney disease / G. Igarashi, K. Iino, H. Watanabe, H. Ito // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77. – P. 3037–3044.

168. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media / P. Liss, P.B. Persson, P. Hansell, B. Lagerqvist // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70. – P. 1811–7.

169. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies / C. Briguori, F. Airolidi, D. D'Andrea [et al.] // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 10. — P. 1211–7.

170. Renal nerve-mediated erythropoietin release confers cardioprotection during remote ischemic preconditioning / T. Oba, H. Yasukawa, T. Nagata [et al.] // *Circ. J.* – 2015. – Vol. 79. – P. 1557–67, 772.

171. Renal protection by brief liver ischemia in rats / E. Ateş, E. Genç, N. Erkasap [et al.] // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 74, № 9. – P. 1247–51.

172. Renalase protects against contrast– induced nephropathy in Sprague–Dawley rats / B. Zhao, Q. Zhao, J. Li [et al.] // PLoS One. – 2015. – № 10. – P. e0116583.

173. Responses of the ischemic acute renal failure kidney to additional ischemic events / R.A. Zager, L.A. Baltes, H.M. Sharma, M.S. Jurkowitz // Kidney Int. – 1984. – Vol. 26, № 5. – P. 689–700.

174. Risk stratification according to the type of impaired renal function in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention / J. Kowalczyk, R. Lenarczyk, O. Kowalski [et al.] // Kardiol. Pol. – 2007. – Vol. 65, № 6. – P. 635–4.

175. Risk–adjusted mortality analysis of percutaneous coronary interventions by American College of Cardiology/American Heart Association guidelines recommendations / H.V. Anderson, R.E. Shaw, R.G. Brindis [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99. – P. 189–196.

176. Sandler, C.M. Contrast–agent–induced acute renal dysfunction – is iodixanol the answer? / C.M. Sandler // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 6. – P. 551–3.

177. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted / J.R. Brown, J.T. DeVries, W.D. Piper [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155. – P. 260–266.

178. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine / D.J. Newman, H. Thakkar, R.G. Edwards [et al.] // Kidney Int. – 1995. – Vol. 47. – P. 312–318.

179. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta–analysis of published clinical trials / V. Kunadian, A. Zaman, I. Spyridopoulos, W. Qiu // Eur. J. Radiol. — 2011. — Vol. 79, № 1. — P. 48–55.

180. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium–induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial / S.S. Brar, A.Y. Shen, M.B. Jorgensen [et al.] // JAMA. — 2008. — Vol. 300, № 9. — P. 1038–46.

181. Statins for the prevention of contrast induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis / T. Zhang, L.H. Shen, L.H. Hu, B. He // *Am. J. Nephrol.* — 2011. — Vol. 33, № 4. — P. 344–51.

182. Takeuchi, T. Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome (JAPAN-aCS) study / T. Takeuchi, H. Ota, N. Hasebe // *Nihon Rinsho.* – 2011. – Vol. 69, Suppl. 9. – P. 336–40.

183. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy / J.L. Rosenstock, R. Bruno, J.K. Kim [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2008. – Vol. 40, № 3. – P. 749–55.

184. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis / S.G. Coca, A.J. Peixoto, A.X. Garg [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2007. — Vol. 50, № 5. — P. 712–20.

185. Tublin, M.E. Current concepts in contrast media-induced nephropathy / M.E. Tublin, M.E. Murphy, F.N. Tessler // *Am. J. Roentgenol.* — 1998. — Vol. 171, № 4. — P. 933–9.

186. Tzivoni, D. Attenuation of severity of myocardial ischemia during repeated daily ischemic episodes / D. Tzivoni, S. Maybaum // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 119–24.

187. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes prerenal from intrinsic renal failure and predicts outcomes / E. Singer, A. Elger, S. Elitok [et al.] // *Kidney Int.* — 2011. — Vol. 80, № 4. — P. 405–14.

188. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry / T.T. Tsai, U.D. Patel, T.I. Chang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. e001380.

189. Wagener, G. Renal disease: the anesthesiologist's perspective / G. Wagener, T.E. Brentjens // *Anesthesiol. Clin.* – 2006. – Vol. 24, № 3. – P. 523–47.

190. Waring, W.S. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury / W.S. Waring, A. Moonie // *Clin. Toxicol.* — 2011. — Vol. 49, № 8. — P. 720–8.
191. Yellon, D. Angina reassessed: pain or protector / D. Yellon, G.F. Baxter, M.S. Marber // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 1159–62.
192. Ytrehus, K. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein C activation / K. Ytrehus, Y. Liu, J.M. Downey // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. H1145–52.
193. Zager, R.A. Effects of immediate blood flow enhancement on the postischemic kidney: functional, morphologic, and biochemical assessments / R.A. Zager, T.P. Timmerman, A.J. Merola // *J. Lab. Clin. Med.* — 1985. — Vol. 106, № 4. — P. 360–8.
194. Zografos, T.A. Remote ischemic preconditioning reduces peri-procedural myocardial injury in elective percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / T.A. Zografos, G.D. Katritsis, D.G. Katritsis // *Int. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 173. — P. 530–2.