

УРСТА АЛЛА АЛЕКСАНДРОВНА

**КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК
ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННЫХ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ И
ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Харьков Евгений Иванович;
Петрова Марина Михайловна.

Официальные оппоненты:

Протасов Константин Викторович - доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заместитель директора по науке и развитию, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики;

Репин Алексей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово).

Защита состоится « ____ » _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д 1; тел. +7(391) 212-53-94.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России:

<https://krasgmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.013.01,
кандидат медицинских наук, доцент

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИОПП) – ятрогенная патология, которая возникает после введения контрастного вещества с диагностической целью [Сафьянова О.Е. и соавт. (2020), Kellum J. A. et al. (2018), Mamoulakis C. et al. (2019)]. Вероятность КИОПП резко возрастает в группах пациентов с исходной патологией почек, сахарным диабетом и у пожилых людей, в то время, как в основной популяции встречается редко [Кобалава Ж.Д. и соавт. (2014)].

Использование йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (РКС) в специализированных лечебных учреждениях на сегодняшний день является неотъемлемым компонентом целого ряда лечебно-диагностических мероприятий [Fry B.C. et al. (2015)]. С целью визуализации венечных артерий сердца и проведения реваскуляризации миокарда пациентам с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) проводят коронароангиографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием РКС. Как и большинство инвазивных процедур, интервенционные вмешательства на венечных артериях связаны с риском осложнений: смерть пациента, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), КИОПП, осложнения в местах доступа к сосудам (кровотечение, окклюзия, рассечение, псевдоаневризма и артериовенозная аневризма), аллергические реакции [Щапова Н.Н. и соавт. (2019), Kodzwa R. (2017)].

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время в России недостаточно внимания уделяется проблемам почечных осложнений при интервенционных вмешательствах на венечных артериях сердца. В связи с широким распространением диагностических и лечебных процедур с использованием РКС, КИОПП и сегодня является актуальной проблемой в клинической практике кардиологов [Зыков М.В. и соавт. (2018), Weisbord, S. D. et al. (2018)].

Проблема прогнозирования КИОПП определяет большие исследовательские перспективы в отношении поиска новых вариантов предотвращения КИОПП у пациентов, которым необходимо проведение ЧКВ и других лечебно-

диагностических манипуляций, требующих применения РКС [Протасов К.В. и соавт. 2021]. Представляется, что определенные меры профилактики КИОПП могут быть эффективны только у определенных подгрупп пациентов на основе оценок риска КИОПП [Zhang W. et al. (2018)]. Известен ряд научных исследований, в которых выделены определенные предикторы, на основании которых сформированы модели оценки степени риска развития КИОПП, при этом набор предикторов КИОПП в различных работах варьируется [Sato A. et al. (2017)].

Можно предположить, что разработка новых подходов к оценке риска развития КИОПП у пациентов после проведения КАГ и ЧКВ позволит соотнести пациентов в определенную группу риска, что увеличит возможности по снижению вероятности развития КИОПП путем применения соответствующих профилактических мероприятий.

Цель исследования: разработать систему оценки риска и алгоритм прогнозирования развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство для улучшения исходов заболевания.

В соответствии с поставленной целью были определены следующие

задачи исследования:

1. Оценить частоту встречаемости, возможные клинические особенности развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.
2. Определить возможные факторы риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.
3. Оценить значимость фактора полиморбидности в развитии контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.

4. Разработать шкалу оценки риска и алгоритм прогнозирования контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.

Научная новизна

1. Впервые получены данные о встречаемости и клинических особенностях развития острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство в первичном сосудистом центре крупной промышленной агломерации Восточной Сибири (г. Красноярск).

2. Определены возможные факторы риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.

3. Впервые оценена значимость фактора полиморбидности в развитии контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.

4. Впервые предложена оригинальная шкала оценки риска и алгоритм прогнозирования контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство (патент на изобретение. № 2742162 дата регистрации 02.02.2021, выданный Федеральной службой по интеллектуальной собственности на изобретение «Способ оценки степени риска возникновения контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проведены коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство»).

Практическое значение. На основании регрессионного анализа, имеющихся в распоряжении переменных, предложен способ оценки степени риска возникновения контраст - индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда после коронароангиографии и

чрескожного коронарного вмешательства, который может быть использован для проведения профилактических мероприятий в специализированных стационарах.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено с применением аналитического, клинико-анамнестического, функционального, клинико-лабораторного, физикального, инструментального и статистического методов исследований с учетом принципов доказательной медицины.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда и проведенной коронароангиографией сопоставима со среднестатистическими мировыми показателями.
2. Значимыми факторами риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда после проведения коронароангиографии являются возраст, наличие анемии и объем вводимого рентгеноконтрастного средства.
3. Фактор полиморбидности не играет существенной роли в развитии контраст-индуцированного острого повреждения почек.
4. Разработанный способ прогнозирования развития контраст-индуцированного острого повреждения почек имеет высокую достоверность ($AUC=0,82$).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обоснована применением комплексно-методологического подхода к решению поставленных задач с использованием аналитического, клинико-анамнестического, функционального, клинико-лабораторного, физикального, инструментального и статистического методов при обследовании 501 пациента с острым инфарктом миокарда, которым проведена КАГ, о чем свидетельствуют записи протоколов исследований, представленных на проверку первичной документации.

Основные положения диссертации доложены на Российском национальном Конгрессе кардиологов 2020 (с международным участием) «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения» (Казань, сентябрь 2020

г.), XXX Юбилейной Всероссийской кардиологической конференции «Традиции и инновации в кардиологии» (Красноярск, октябрь 2020 г.), XIII Всероссийской научно-практической конференции врачей медико-санитарных частей МВД РФ «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике» (Казань, декабрь 2020 г.), XI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, май 2021 г.), Российском национальном Конгрессе кардиологов «Кардиология 21-го года 21-го века – новые вызовы, новые достижения» (Санкт Петербург, октябрь 2021 г.), XI Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, март 2022 г.), XXVI межрегиональном кардиологическом форуме Неделя здорового сердца – 2022 (Нижний Новгород, март 2022 г.).

Публикации

По результатам работы опубликовано 8 печатных работ, в том числе в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук - 4, из них – 2 – статьи, входящих в международную базу данных Scopus, тезисы в материалах конференций - 3. Получен патент РФ на изобретение.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», Филиала №2 ФГКУ «425 Военного госпиталя» Министерства обороны Российской Федерации, а также используются в учебном процессе на кафедрах пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО и поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах, содержит 9 таблиц и 35 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 42 отечественных и 165 зарубежных источников.

Личный вклад автора

Лично автором проведен критический анализ отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме, разработан дизайн исследования. Лично автором проведен ретроспективный и проспективный анализ медицинской документации обследуемых (амбулаторные карты, выписки из историй болезней, результаты дополнительных методов обследования). Лично автором проведен статистический анализ, интерпретация полученных результатов и написание диссертации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Клиническое исследование выполнено на кафедре пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, включено в план научно – исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого) (номер государственной регистрации 122041400008-4) с клинической базой - кардиологическое отделение Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича (КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича).

Включение всех пациентов в исследуемую группу выполнялось на основании письменного информированного согласия каждого пациента на участие в проведении исследования и дополнительных методов диагностики в соответствии со статьей 20 Федерального закона от 22.11.2011 № 323-ФЗ (ред.

02.07.2021) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Постановление локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого (Протокол №62/2015 от 27.05.2015) подтвердило соответствие настоящего исследования этическим принципам.

В исследуемую группу был включен 501 пациент (табл. 1) с диагностированным острым инфарктом миокарда, которые в 2014-2017 гг. проходили лечение в кардиологическом отделении КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича. Всем пациентам в обязательном порядке выполнена срочная КАГ по стандартной методике. Визуализации венечных артерий сердца проведена одним из следующих РКС: Ультравист 370 мг/мл, Визипак 320 мг/мл, Оптирей 350 мг/мл, Омнипак 350 мг/мл, Сканлюкс 300 мг/мл. Объем введенного РКС находился в диапазоне 50-350 мл (Me=150[100; 160]) с решением вопроса о дальнейшем ЧКВ.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились КАГ и ЧКВ

Факторы	Значение	Процент
Мужской пол (пациентов)	272	54,4%
Женский пол (пациентов)	229	45,6%
Средние сроки госпитализации (койко-день)	12,4 _± 2,3	-
Средний возраст (лет)	66,8 _± 11,3	-
Средний вес (кг)	81,1 _± 17,0	-
Средний индекс массы тела (кг/см ²)	26,0	-
Средняя ЧСС	73,02 _± 19,8	
Среднее максимальное САД (мм рт.ст.)	188,8 _± 25,2	
Среднее максимальное ДАД (мм рт.ст.)	101,5 _± 12,4	
СН 1	55	11,1%
СН 2	446	89,9%
СН 3	0	0%
Кол-во пациентов с повторным ЧКВ в течении госп. (2 и более)	125	
Фракция выброса левого желудочка (%)	49,0	
Ожирение	110	24,7%
Повторный инфаркт миокарда	131	29,5%
Артериальная гипертензия (АГ)	414	93,2%
Анемия	102	23,0%
Уровень креатинина при поступлении (мкмоль/л)	93,0 (84;106)	-
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении (мл/мин/1,73м ²)	69,5 (_± 17,04)	-
Пациенты с повышенным уровнем креатинина	94	18,7%
Применение диуретиков	94	18,7%
Объем введенного контраста (мл/кг)	1,4 (1,0;1,9)	-

Критерии исключения пациентов из исследуемой группы: диагностированный кардиогенный шок, фракция выброса левого желудочка ниже 40%, уровень ЦВД выше 120 мм вод. ст., наличие хронической болезни почек 5 стадии, пациенты с заместительной почечной терапией, проведение рентгеноконтрастного исследования не связанного с ЧКВ, отказ от участия в исследовании, тяжелые психические расстройства, поведенческие нарушения.

Диагностика КИОПП осуществлялась на основании повышения уровня креатинина сыворотки крови более чем на 26 мкмоль/л в течение 48 часов после проведения ЧКВ с использованием РКС, другим основанием для верификации КИОПП использовалось увеличение уровня креатинина более чем в 1,5 раза в течение недели после ЧКВ.

Сбор жалоб и анамнеза; физические методы исследования; рентгенографическое исследование органов грудной полости; ЭКГ; ЭхоКГ (в том числе фракция выброса левого желудочка по Симпсону (%), ударный объем (мл)); динамический мониторинг жизненно важных функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем; лабораторные методы исследования крови (в том числе уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, СОЭ, уровень креатинина (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), тропонина (нг/мл), коагулограмма) и мочи; контроль диуреза, динамика показателей креатинина сыворотки крови – через 12 часов, 24 часа, 48 часов, 3, 5, 7 сутки и при выписке; оценка показателей центрального венозного давления; оценка функционального состояния почек на основании показателей креатинина сыворотки крови и уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Оценка СКФ производилась по формуле СКD-EPI при помощи онлайн-калькулятора (https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator). Референсные значения представленного способа оценки СКФ: 85-140 мл/мин/1,73м² для мужчин; 75-128 мл/мин/1,73м² для женщин.

Пациенты с признаками нарушения почечной функции (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²), а также пациенты с наличием в анамнезе ХБП выделялись в отдельную подгруппу.

Характер подавляющего большинства распределения измеренных переменных в группах отличался от нормального, в отношении которых использовали непараметрические методы исследования: дисперсионный анализ повторных измерений с критерием Фридмана, для парных сравнений независимых переменных применялся U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ осуществлялся посредством коэффициента корреляции Спирмена. Использовали также параметрический двухфакторный дисперсионный анализ после логарифмического преобразования асимметричных переменных. Необходимый объем выборки для проведения двухфакторного дисперсионного анализа со статистической мощностью $P=0,8$ составил 27. В отношении переменных, подчинявшихся закону нормального распределения при попарных сравнениях, использовался критерий t Стьюдента, а в случае множественных сравнений применялся однофакторный дисперсионный анализ.

Исследуемые пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: обучающую и тестируемую в соотношении 4:1. Поиск предикторов изначально основывался на проведении однофакторных методов статистического анализа. Отобранные в результате однофакторных методов переменные из общей выборки включались в обучающую группу, из которой, в свою очередь, проводилась случайная генерация 100 выборок с последующим проведением логистической регрессии. В отношении каждой из генерируемых выборок пошагово оценивались предикторы с целью отбора в итоговую модель. В окончательно сформированную выборку были включены 3 переменные, которые были статистически значимы ($p < 0,001$) более, чем в 90% генерируемых выборок.

Одна из отобранных переменных представлена как категориальная, с двумя значениями – «да» и «нет», две другие переменные отображены в интервальной категории. В процедуре логистической регрессии рассчитано отношение шансов с 95% доверительными интервалами для каждого предиктора.

Адекватность полученной регрессионной модели подтверждена тестами адекватности регрессионной модели ($P > 0,57$) в условиях случайных генераций выборок на базе имеющейся выборки [<https://www.stat.umn.edu/geyer/aster/short/examp/reg.html>]. Размер выборки для представленной логистической регрессионной модели можно считать

приемлемым, основываясь на многочисленных публикациях, посвященных данной проблеме [Bujang MA et al. (2018)]. Статистические исследования и графическая визуализация произведены с использованием пакета программ и языка программирования “R”. Переменные, в которых распределение данных подчинялось нормальному закону распределения, отображены в виде средней (\bar{X}) и стандартного отклонения (s). Переменные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, отображались в виде медианы (Me) и 25% и 75% квартилей (Q1; Q3).

Результаты собственных исследований

Согласно критериям верификации КИОПП в отобранной выборке, состоящей из 501 пациента с инфарктом миокарда и последующим проведением рентгеноконтрастного исследования венечных артерий сердца выявлено 57 случаев контраст-индуцированного острого повреждения почек, что составило 11% от общего объема выборки (рис.1). Для верификации КИОПП использовались следующие критерии: увеличение уровня креатинина сыворотки на 26,5 мкмоль/л от исходного уровня на протяжении 48 часов после введения в организм РКС; повышение уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели после введения РКС.

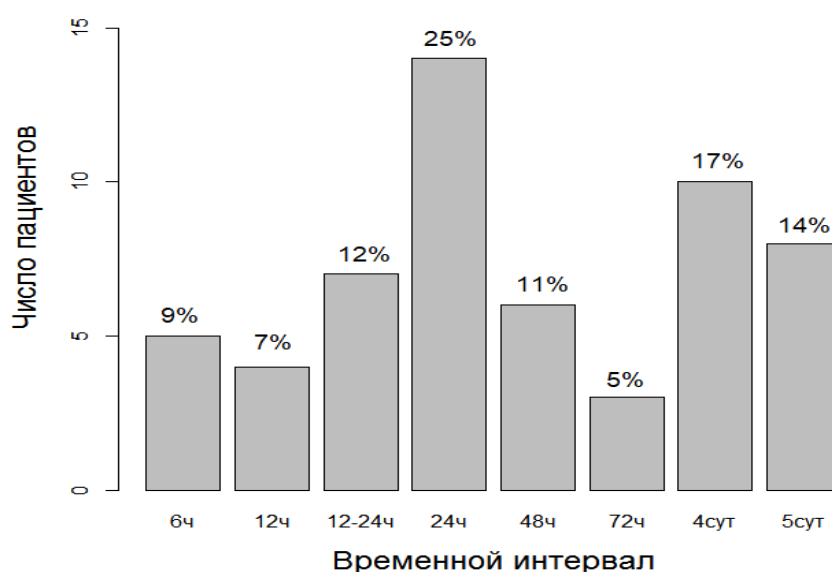


Рис.1. Сроки верификации КИОПП у пациентов с ОИМ и проведенным ЧКВ.

На рис. 1 отражены сроки диагностики КИОПП у пациентов с ОИМ и проведенным ЧКВ. Большинство случаев верификации КИОПП пришлось на срок 24 часа – 14 пациентов (24,5%), при этом всего к указанному сроку ОПП было диагностировано у 30 пациентов (52,6%). У 10 пациентов (17,8%) КИОПП было диагностировано на 4 сутки.

Значения уровня креатинина крови в группе пациентов с верифицированной КИОПП при поступлении зафиксированы на уровне 90,0 (77,0;100) мкмоль/л, в то время как у пациентов без КИОПП аналогичный показатель при поступлении составил 93,0 (84,0; 106,0) мкмоль/л (рис.2). Между представленными значениями не зафиксировано статистически достоверных различий ($W=11486$, $P=0,26$). В отношении всех остальных временных интервалов, т.е. после проведения у пациентов с ОИМ рентгеноконтрастного исследования венечных артерий, показатели уровня креатинина в группе с КИОПП были достоверно выше в сравнении с группой без КИОПП ($W>5000$, $P<0,0001$). Наиболее выраженный размах значений креатинина крови отмечался в образцах крови, забранных спустя 24 ч и 4 сут после первого использования рентгеноконтрастных препаратов. Необходимо отметить, что снижение уровня креатинина в среднем во временном отрезке – 5 сутки объясняется нормализацией функции почек к указанному сроку у большинства пациентов.

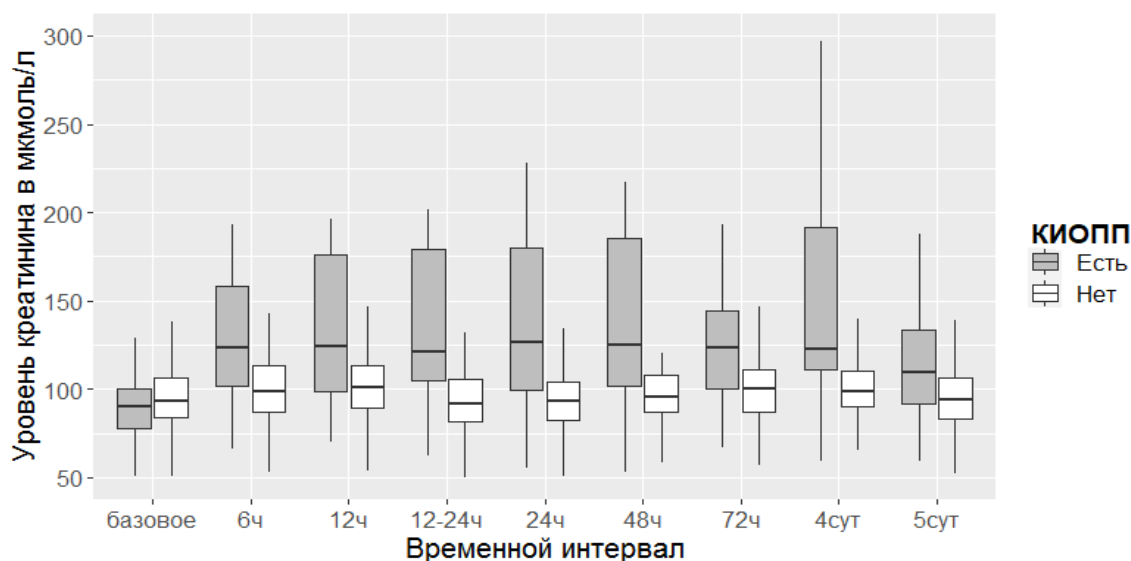


Рис.2. Динамика изменений уровня креатинина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после проведения рентгеноконтрастного исследования (выбросы не отображены).

Одним из основных критериев компрометированной функции почек является снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². В исследуемую выборку не были включены пациенты с ХБП 5 стадии. Характер распределения переменной СКФ соответствовал нормальному (W=0,98, P=0,63). Среднее значение СКФ при поступлении у исследуемых пациентов составило 69,5 (±17,04) мл/мин/1,73 м². Средний базовый показатель СКФ у пациентов с последующим развитием КИОПП составил 68,1(±24,3) мл/мин/1,73 м², в то время как у пациентов без последующего развития КИОПП аналогичный показатель имел значение 67,2(±19,8) мл/мин/1,73 м². При сравнении базовых показателей уровня СКФ у пациентов с КИОПП и без КИОПП достоверной разницы обнаружено не было (P>0,5). В группе пациентов с КИОПП суммарное количество пациентов со снижением базового уровня СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² составило 11 (19,2%). Число пациентов с последующим развитием КИОПП, у которых показатель СКФ был ниже 50 мл/мин/1,73 м² составил 5 (8%), при этом наиболее низкий показатель базового СКФ у пациентов с КИОПП находился на уровне 45,2 мл/мин/1,73 м².

Сравнительный анализ клинических данных пациентов с КИОПП (n=57) и без КИОПП (n=444), показал значимые (P<0,05) различия в отношении следующих факторов: возраст (лет), анемия (есть или нет), фракция выброса левого желудочка (%), гемоглобин крови (г/л). Не установлено достоверных различий (P>0,05) между исследуемыми группами относительно таких клинических признаков, как пол, вес, наличие ожирения, число лейкоцитов крови, наличие тех или иных сопутствующих заболеваний. Также следует выделить, что показатели, являющиеся критериями верификации КИОПП: скорость клубочковой фильтрации и уровень креатинина крови на момент поступления, достоверно не различались (P>0,1).

Следующим этапом исследования явился детальный анализ каждой переменной, в отношении которых были отмечены достоверные различия (анемия, возраст, объем вводимого РКС, гемоглобин крови, фракция выброса левого желудочка). Применялись статистические методы корреляционного

анализа и логистической регрессии, которые не показали значимого влияния на развитие КИОПП таких факторов, как уровень гемоглобина (г/л) и фракция выброса левого желудочка (%). Таким образом, после двухэтапного анализа данных пациентов с ОИМ и проводимой КАГ выделены 3 предиктора КИОПП: анемия (есть или нет), объем вводимого РКС (мл/кг) и возраст (лет).

Несмотря на то, что во многих работах в качестве категории риска развития КИОПП очень часто присутствуют различные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ХБП, ИМ, поражения клапанов сердца и др.), влиянию на развитие КИОПП фактора полиморбидности уделено относительно немного работ [Davenport M.S. et al. (2014)]. Наличие полиморбидности в группе с КИОПП констатировано у 29 пациентов (50,8%). В группе без КИОПП у 111 пациентов (41,8%) была верифицирована полиморбидность ($\chi^2=1,19$, $P=0,27$). Достоверной разницы между представленными соотношениями в исследуемых группах не выявлено. Среди т.н. сопутствующих заболеваний у пациентов с КИОПП чаще всего встречалась гипертоническая болезнь – в 55 случаев (96,5%). В группе пациентов без КИОПП гипертоническая болезнь встречалась в 93,2% (у 414 пациентов). Статистический анализ показал несущественную разницу между группами относительно указанных долевых соотношений гипертонической болезни ($\chi^2=0,94$, $P=0,33$). На втором месте по частоте встречаемости среди сопутствующих заболеваний в группе с КИОПП зафиксирован сахарный диабет – в 22,8% (у 13 пациентов). У всех пациентов исследуемых групп имел место сахарный диабет 2 типа. Достоверных различий с группой пациентов без КИОПП отмечено не было ($\chi^2=0,42$, $P=0,51$).

Другим вариантом оценки возможного влияния фактора полиморбидности на вероятность развития КИОПП явился подсчет индекса полиморбидности Чарлсона в исследуемых группах. Представленный индекс рассчитывается на основании балльной системы оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. Статистический анализ в отношении индекса полиморбидности Чарлсона не показал значимых различий между исследуемыми группами ($\chi^2=43$, $P=0,3$).

На основании проведенного многофакторного исследования нами создана шкала оценки степени риска КИОПП у пациентов с ЧКВ, которая включает 3 предиктора: возраст (ОШ-0,06, $p < 0,01$), анемию (ОШ-2,23, $p < 0,01$) и объем контрастного вещества на единицу массы тела (мл/кг) (ОШ-0,43, $p < 0,01$). Из табл. 2 видно, что наибольшая доля в шкале оценки риска КИОПП и наиболее широкая величина доверительного интервала принадлежит анемии, что объясняется тем, что данная переменная имеет биноминальный характер. В группе пациентов с установленным КИОПП из 57 пациентов анемия была диагностирована у 23 пациентов (40%), тогда как в группе наблюдаемых пациентов без КИОПП доля пациентов с анемией составила 36,7% (163 пациента). Более низкое значение коэффициента регрессии переменной – «возраст» объясняется ее более высокими значениями в интервальной величине – $64,3 \pm 11,9$, при этом среднее по выборке пациентов с КИОПП составило $72,2 \pm 9,1$, у остальных пациентов аналогичный показатель составил $63,2 \pm 11,9$. Представленная разница статистически достоверна, что подтверждается t-тестом нормально распределенных выборок ($t=5,33$, $p < 0,0001$). Доля пациентов старше 70 лет в группе КИОПП составила 61,4% (35 пациентов), у пациентов без КИОПП доля пациентов старше 70 лет составила 25,4% (113 человек), объем контраста имел наибольшее значение – 4,6 мл/кг и медиану – 1,4 (1; 2). Переменная «объем контраста» характеризовалась отклонением от нормального закона распределения с позитивной асимметрией, как в общей выборке, так и в группах пациентов с КИОПП и с нескомпromетированной функцией почек, на основании чего данная переменная отображена в виде медианы (Me) и перцентилей (Q1; Q3). В группе пациентов с КИОПП среднее значение объема контрастного вещества составило 1,7 (1,2; 2,5), у пациентов без КИОПП среднее значение зафиксировано на уровне 1,4 (1,0; 1,9). Разница между представленными значениями статистически достоверна, что подтверждено U тестом Манна-Уитни ($p=0,04$).

Таблица 2. Мультивариативные предикторы риска развития КИОПП после чрескожного коронарного вмешательства

Переменная	Коэффициент регрессии	Отношение шансов (ОШ)	95% интервал	P
Возраст	0,06	1,06	1,03-1,10	<0,01
Анемия	0,80	2,23	1,03-4,78	<0,01
Объем контраста (мл/кг)	0,43	1,55	1,01-2,35	<0,01

Тест Хосмера-Лемешева со значением $\chi^2 = 3,3$ ($p=0,2$) подтвердил адекватность созданной модели. Другая оценка качества бинарной классификации – с-статистика с построением ROC-кривой показала высокую долю объектов, несущих выделенные признаки (площадь под ROC-кривой =0,82) (рис. 3).

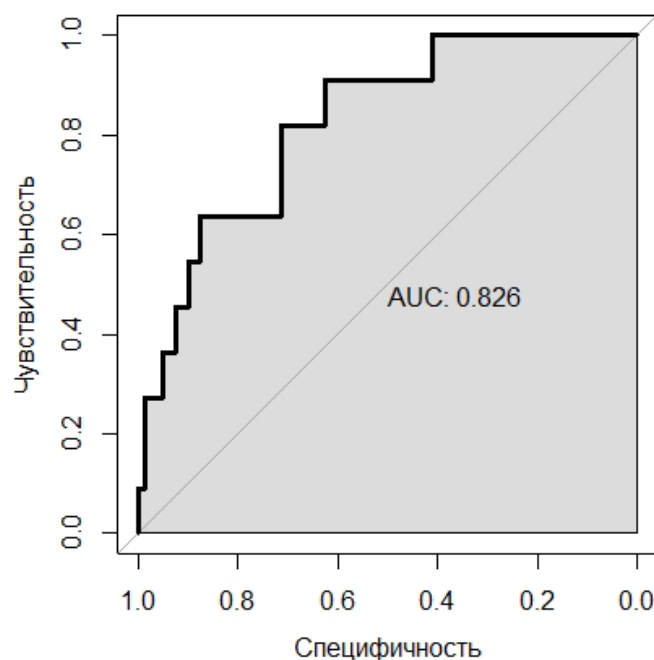


Рис. 3. ROC-кривая логистического анализа степени риска развития КИОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда.

В результате проведенной многофакторной логистической регрессии получены коэффициенты регрессии, на основании которых выведена формула оценки вероятности развития КИОПП у пациентов с ЧКВ:

$$p_{\text{КИОПП}} = 1 / (1 + \exp(7,613 - 0,43906 * \text{ОК} - 0,06764 * \text{В} - 0,80557 * \text{А}))$$

$p_{\text{КИОПП}}$ – вероятность развития КИОПП, ОК – объем контраста в мл/кг, В – возраст полных лет, А – анемия если есть – 1, если нет – 0.

Предлагается следующая шкала оценки степени риска развития КИОПП у пациентов с ангиографией и чрескожным коронарным вмешательством:

- $\leq 5\%$ - Низкая степень риска;
- 5,1%-15% - Средняя степень риска;
- 15,1%-50% - Высокая степень риска;
- $>50\%$ - Очень высокая степень риска.

Таким образом, разработана шкала оценки риска развития КИОПП после проведения ЧКВ, которая позволяет выделить группу пациентов с острым инфарктом миокарда, в отношении которых могут быть применены соответствующие профилактические меры с целью снижения ятрогенных осложнений и смертности.

Представленная шкала оценки риска развития КИОПП у пациентов после проведения КАГ и ЧКВ может быть использована для соотнесения пациентов в определенную группу риска, что увеличит возможности по снижению вероятности развития КИОПП путем применения соответствующих лечебных процедур. Несмотря на то, что многофакторный анализ показал высокую достоверность найденных предикторов развития КИОПП, следует отметить, что в условиях того, что исследование производилось ретроспективно, а также в условиях ограниченности доступа других возможных предикторов, весьма вероятно, что нами не были выявлены другие весьма важные этиопатогенетические факторы развития КИОПП, что безусловно определяет перспективы для дальнейших клинических исследований. Также следует заметить, что настоящая модель оценки степени риска развития КИОПП основывалась на таком критерии КИОПП, как повышение уровня креатинина в течение 48 часов и в течение недели и не может быть использована в отношении других критериев.

Проблема моделей прогноза КИОПП определяет большие исследовательские перспективы в отношении поиска новых вариантов предотвращения КИОПП у пациентов, которым необходимо проведение ЧКВ и

других лечебно-диагностических манипуляций, требующих применения РКС. Представляется, что определенные меры профилактики КИОПП могут быть эффективны только у определенных подгрупп пациентов на основе оценок риска КИОПП. С одной стороны, может оказаться вредным полностью отказаться от профилактических мероприятий, потому что они не могут предотвратить развитие КИОПП после экстренного ЧКВ. С другой стороны, не может считаться правильным применять универсально протективные меры в отношении этих пациентов, в то время, как они эффективны только для пациентов определенной группы. Использование моделей оценки риска КИОПП, возможно, сможет выправить указанные противоречия и выработать новые подходы, ориентированные на определенные группы риска.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости контраст-индуцированного острого повреждения почек среди пациентов с острым инфарктом миокарда после проведения коронароангиографии соотносится с мировой статистикой изучаемой патологии и составляет 11%. Клиническая картина контраст-индуцированного острого повреждения почек не имеет специфических проявлений.
2. Факторами риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда после проведения коронароангиографии являются возраст, наличие анемии и объем (мл/кг) вводимого рентгеноконтрастного средства.
3. Фактор полиморбидности не имеет значимого влияния на развитие контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда после проведения коронароангиографии.
4. Предложенная оригинальная шкала оценки риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда после проведения коронароангиографии и разработанный алгоритм прогнозирования риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек показал высокую достоверность его оценки ($AUC=0,82$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пациентов с острым инфарктом миокарда в специализированное отделение кардиологического профиля перед проведением коронароангиографии необходимо определить возможные факторы риска развития острого повреждения почек, а именно возраст старше 70 лет, наличие анемии и предполагаемый объем вводимого рентгеноконтрастного средства более 2,5 мл/кг.
2. После проведения рентгеноконтрастной визуализации венечных артерий сердца рекомендовано применить разработанный алгоритм прогнозирования риска развития контраст-индуцированного повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда и оценить полученные результаты при помощи оригинальной шкалы его оценки. Полученные показатели вероятности развития контраст-индуцированного острого повреждения почек выше 15% по шкале оценки риска требуют проведения срочных профилактических мероприятий.
3. Пациентам с острым инфарктом миокарда и риском развития контраст-индуцированного острого повреждения почек выше 15% (высокий риск) на основании разработанной модели оценки риска КИОПП после проведения коронароангиографии необходим ежедневный контроль диуреза и ежедневная оценка показателей креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации, определение в моче уровня uNGAL, а также других доступных способов оценки почечных функций в условиях специализированного стационара. В качестве профилактической процедуры рекомендована периперационная гидратация 0,9% раствором NaCl, под контролем показателей гемодинамики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК

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

2. Урста, А.А. 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.

3. Урста, А.А. Фактор полиморбидности в развитии контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство / А.А. Урста, А.Р. Котиков, О.В. Урста [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). -2020. - Т.35. №1. - С.93-99.

4. Урста, А.А. Вероятность развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда после коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства / А.А. Урста, Е.И. Харьков, М.М. Петрова [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т.26. №8. - С.27-32.

Научные статьи и тезисы

5. Урста, А.А. Влияние полиморбидности на развитие контраст-индуцированной нефропатии у пациентов острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство / А.А. Урста, Е.И. Харьков, М.М. Петрова [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов "Кардиология 2020 - новые вызовы и новые решения". - Казань, РКО. - 2020. - С.498.

6. Урста, А.А. Оценка риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), которым проводились коронароангиография (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) / А.А. Урста, Е.И. Харьков, М.М. Петрова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2021. - Санкт-Петербург, РКО. - 2021. - С.462.

7. Урста, А.А. Контраст-индуцированное острое почечное повреждение у полиморбидных пациентов с острым инфарктом миокарда / Урста А.А., Харьков Е.И., Петрова М.М. // Кардиологический вестник. -2021. - Т.16. С.88.

8. Патент №2742162 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 (2006.01).
Способ оценки степени риска возникновения контраст - индуцированной нефропатии у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проведены коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство : №2020121656 : заявл. 25.06.2020; опубликовано 02.02.2021 / Урста А.А., Котиков А.Р., Урста О.В., Харьков Е.И., Петрова М.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого министерства здравоохранения Российской Федерации».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КИОПП - контраст-индуцированное острое повреждение почек

КАГ - коронароангиография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК - Острое нарушение мозгового кровообращения

РКС - рентгеноконтрастное средство

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП - хроническая болезнь почек

ЦВД – центральное венозное давление

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

СКD-EPI - chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почек)

AUC - area Under Curve (площадь, ограниченная ROC-кривой)

ROC - receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приемника)

uNGAL - neutrophil gelatinase–associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов в моче)

Подписано в печать _____ 2022. Формат 60x90/16. Ризография.
Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ _____.
ООО «Версо». 660079, Красноярск, Александра Матросова, 30 «К», пом. 1.