

ФГБОУ ВО "КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Е.И. Харьков

доктор медицинских наук,
профессор М.М. Петрова

Красноярск – 2022

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Вопросы терминологии контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	12
1.2. Этиология контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	13
1.3. Патогенез контраст-индуцированного острого повреждения почек...	19
1.4. Патоморфологические особенности контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	21
1.5. Эпидемиология контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	22
1.6. Клиническая картина контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	24
1.7. Прогноз контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	24
1.8. Дифференциальная диагностика контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	26
1.9. Профилактика и лечение контраст-индуцированного острого повреждения почек.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Организация клинического исследования.....	32
2.2. Методы исследования.....	34
2.3. Статистический анализ.....	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	40
3.1. Частота и структура контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство	40

3.2. Оценка критериев диагностики контраст-индуцированного острого повреждения почек	47
3.3. Влияние исходной функции почек на развитие КИОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводилась коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство	57
3.4. Степень тяжести контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство	59
3.5. Выявление факторов риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.....	61
3.6. Фактор полиморбидности в развитии контраст–индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство	77
3.7. Модель оценки риска развития контраст–индуцированного острого повреждения почек после проведения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	89
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АсАНК	Атеросклероз артерий нижних конечностей
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
БЩЖ	Болезни щитовидной железы
ВАБК	Внутриаортальная баллонная контрпульсация
КИОПП	Контраст-индуцированное острое повреждение почек
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
КАГ	Коронароангиография
КИН	Контраст-индуцированная нефропатия
ЛЖ	Левый желудочек
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
РКП	Рентгеноконтрастные препараты
РКС	Рентгеноконтрастное средство
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	Острое повреждение почек
ОХС	Общий холестерин сыворотки
СД	Сахарный диабет
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СН	Сердечная недостаточность
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
ТГ	Триглицериды

ФВ	Фракция выброса
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХИМ	Хроническая ишемия головного мозга
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХРБС	Хроническая ревматическая болезнь сердца
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиограмма
AKIN	Acute Kidney Injury Network (Классификация острого почечного повреждения)
AUC	Area Under Curve (площадь, ограниченная ROC-кривой)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Сотрудничество по эпидемиологии хронических заболеваний почек)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Инициатива по улучшению глобальных исходов при почечных заболеваниях)
ROC	Receiver Operating Characteristic (рабочая характеристика приемника)
uNGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов в моче)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИОПП) – ятрогенная патология, которая возникает после введения контрастного вещества с диагностической целью [64, 117, 131, 177]. 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 [22].

Использование йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (РКС) в специализированных лечебных учреждениях на сегодняшний день является неотъемлемым компонентом целого ряда лечебно-диагностических мероприятий [91]. 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 [42, 120].

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 [17, 38, 196].

Среди клиницистов присутствует настороженность возможного острого повреждения почек (ОПП) после применения РКС. Несмотря на то, что у большинства пациентов отмечается восстановление почечной функции, возникшее ОПП может потребовать применение короткого курса заместительной

почечной терапии, вероятное развитие хронической болезни почек (ХБП) может потребовать длительной заместительной почечной терапии или трансплантации [121, 127].

Проблема диагностики и развития КИОПП у пациентов с ОИМ представляется актуальной и требует разработки новых подходов прогнозирования и внедрения современных систем оценки рисков.

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.

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.

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».

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 ($AUC=0.82$).

Апробация работы

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.)

Апробация состоялась 10 марта 2022 года на проблемной комиссии ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России.

Объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 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.

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.

ГЛАВА I.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Вопросы терминологии контраст-индуцированного острого повреждения почек

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИОПП) – ятрогенное острое повреждение почек (ОПП), развивающееся после интравазального введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата, при обязательном исключении других возможных причин ОПП (нефротоксины, гипотензия, экстраренальная обструкция и др.). [60, 79, 98]. Для диагностики КИОПП целесообразно использовать международную систему классификации ОПП (KDIGO) с оценкой тяжести [44, 45, 49, 110].

КИОПП диагностируется на основании наличия одного из ниже перечисленных критериев:

- повышение уровня креатинина сыворотки на 26,5 мкмоль/л от известного исходного уровня в течение 48 часов или
- повышение уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза по сравнению с известным исходным уровнем в течение недели до исследования.
- если значение креатинина сыворотки в течение недели до исследования неизвестны, то используется наименьшее его значение в течение 3 месяцев [173, 180, 181].

ОПП, развивающееся после введения РКС, ранее именовавшееся, как контраст-индуцированная нефропатия, традиционно устанавливалась на основании повышения креатинина сыворотки крови на 25% или на 44 мкмоль/л в сравнении с исходным значением [9, 10]. Критерии ОПП, предложенные KDIGO обладают большей чувствительностью и позволяют диагностировать первую стадию острого почечного повреждения при

повышении креатинина сыворотки на 26 мкмоль/л. Представленные критерии изначально были разработаны для острого повреждения почек вне зависимости от этиологии [138, 200, 201]. В отношении КИОПП, определение основывается исключительно на показателях уровня креатинина сыворотки. Другой критерий ОПП - олигурия (менее 0,5 мл час/кг массы тела в течение >6 часов) не может рассматриваться, как критерий КИОПП потому, что проведение инфузионной терапии с профилактической целью до и после процедуры увеличивает объем мочи [10].

Стадии ОПП в зависимости от тяжести выделяются в соответствии с критериями, приведенными в таблице 1.1 [110].

Таблица 1. Стадии острого почечного повреждения

Стадия	Уровень креатинина сыворотки крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

Существует определение ESUR постконтрастного острого повреждения почек (PC_AKI) - повышение сывороточного креатинина $> 0,3$ мг/дл (или $> 26,5$ мкмоль/л), или $> 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем в течение 48-72 часов внутрисосудистого введения контрастного вещества [85].

1.2. Этиология контраст-индуцированного острого повреждения почек

Рентгеноконтрастные средства представляют собой субстанции, используемые в рентгенологической практике для усиления визуализации

внутренних структур организма. РКС в большинстве случаев являются йодированными, гораздо реже используются РКС, основанные на сульфате бария. РКС поглощают рентгеновские лучи, в результате чего экспозиция в отношении детектора рентгеновского излучения снижается [115, 116, 120].

С целью визуализации венечных артерий сердца и проведения реваскуляризации миокарда больным ишемической болезнью сердца проводят коронароангиографию (КАГ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) с использованием РКС, которые, в свою очередь, обладают известной степенью нефротоксичности и могут явиться причиной развития КИОПП [32, 52, 63, 72, 80, 85, 147]. Все РКС, используемые для внутрисосудистого введения являются трийодированными производными бензола, рентгеноконтрастность которых обеспечивается содержанием йода [87, 111]. Молярная концентрация РКС – это главный фактор, характеризующий их два основных физикохимических свойства: осмолярность и вязкость. Оба указанных свойства РКС имеют важное значение в патогенезе КИОПП, тем не менее, современная маркировка РКС предусматривает только обозначение осмолярности [157, 173, 180].

Выделяют 3 основных класса современных РКС:

1 класс - высокоосмолярные ионные мономеры (осмолярность 1500 - 2500 мосм/кг H_2O и более), к которым относят такие торговые марки, как "Урографин", "Гипак". Данная группа относится к первому поколению РКС.

2 класс - низкоосмолярные ионные димеры ("Гексабрикс") и низкоосмолярные неионные мономеры ("Оптирей", "Омнипак", "Ультравист", "Ксенетикс", "Сканлюкс") – следующее поколение РКС с более низкой осмолярностью (400-800 мосм/кг H_2O , что в 2,5 раза ниже осмолярности предшествующего поколения РКС). Следует отметить, что термин - «низкоосмолярный» в данном контексте не вполне корректный, так как осмолярность данной группы выше осмолярности плазмы крови, которая составляет 290 мосм/кг H_2O .

3 класс- изоосмолярные неионные димеры ("Визипак", "Йодиксанол") – последнее на сегодняшний день поколение РКС. Фактически – это гипоосмолярные растворы, используемые клинически с добавлением электролитов для достижения уровня осмолярности плазмы крови [31, 172].

Доказана более высокая токсичность ионных РКС в сравнении с неионными, а также более высокая токсичность высокоосмолярных РКС в сравнении с низкоосмолярными [53]. Также доказана возникающая более высокая потребность в кислороде эпителиоцитов канальцев нефрона при введении высокоосмолярных РКС в сравнении с изоосмолярными [199].

Важно понимание, что вязкость РКС возрастает экспоненциально с возрастанием молярной концентрации, в то время как корреляция между осмолярностью РКС и молярной концентрацией носит прямой и линейный характер [172].

Потребность в использовании высокомолекулярных РКС может возникнуть при необходимости получения изображений с более высоким характером оптической плотности [46, 109, 181].

Обычно для ангиографии и шунтографии венечных артерий сердца, а также для компьютерно-томографической (КТ) ангиографии, используют препараты с концентрацией 320, 350 мг йода/мл. При выборе препарата среди РКС с идентичными контрастирующими способностями, приоритет отводится к препаратам с меньшей вероятностью побочных эффектов, среди которых обычно фигурируют нефротоксичность, риск аллергических и анафилактических реакций [21, 93, 148? 169, 175, 176]. РКС-обусловленная нефротоксичность, верифицируется в большинстве случаев в соответствии с рекомендациями ESUR и трактуется в качестве состояния, при котором признаки снижения функциональной активности почек отмечаются в течение 3 дней, следующих за интравазальным введением РКС при отсутствии альтернативных причин [15, 27, 85].

Среди основных факторов, определяющих безопасность контрастного препарата выделяют такие свойства, вязкость, осмолярность, гидрофильность,

растворимость, число бензольных колец (мономеры и димеры), ионность (ионные и неионные). Все коммерчески доступные йодированные РКС могут быть использованы для ангиографических исследований, однако приоритет отводится неионным РКС, по причине достоверно более низкой вероятности побочных эффектов [9].

В настоящее время применяются изо- и низкоосмолярные РКС. Имеется несколько исследований, где авторы не видят разницы в применении изо- и низкоосмолярных препаратов [61-63, 66, 123, 156]. Ряд работ показывает преимущество изоосмолярных РКС [106, 114, 118]. Некоторые исследователи полагают, что применение изоосмолярных рентгеноконтрастных средств (йодиксанол) даже при терминальной почечной недостаточности не приводит к повышению креатинина сыворотки крови, уровень которого был и так изначально резко повышен до проведения рентгеноконтрастного исследования [95, 139, 140, 178, 182]. Имеются работы, посвященные ионности рентгеноконтрастных средств. Показано преимущество неионных рентгеноконтрастных средств над ионными [165]. Таким образом, до сих пор нет единообразного мнения о преимуществе того или иного РКС.

В настоящее время не достигнуто успеха в создании «идеальной» молекулы контрастного агента, которая включала в себя только положительные свойства: достаточно большое количество атомов йода (для получения изображения с высоким разрешением), высокая гидрофильность и растворимость, низкие показатели вязкости и с низкой осмолярностью. Поэтому на сегодняшний день в интервенционной ангиологии применяют РКС с оптимальным соотношением между полезными и нежелательными их свойствами [9, 86].

Факторы риска развития КИОПП можно условно разделить на факторы, связанные с особенностями пациента; факторы, связанные с выполняемой процедурой и факторы, связанные с особенностями РКС [2, 14, 17, 18, 20, 29, 58, 99, 104, 130, 138, 167, 185, 187, 202].

1. Факторы риска контраст-индуцированного острого повреждения почек, связанные с особенностями пациента:

- Возраст более 75 лет
- Наличие у пациента заболеваний почек в анамнезе:
альбинурия/протеинурия, стойкие изменения в осадке мочи, изменения почек при визуализирующих методах исследования, стойкое повышение значений креатинина сыворотки крови, стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73м²
- Наличие в анамнезе трансплантации почки, единственная почка, злокачественное новообразование почки, оперативные вмешательства на почке
- Наличие сахарного диабета
- Наличие острого почечного повреждения или подозрение на него.
- Наличие гиповолемии, дегидратации, нестабильной гемодинамики, гипотензии, шока
- Наличие хронической сердечной недостаточности (NYHA класс 3-4), низкая фракция выброса левого желудочка (ниже 30%)
- Наличие острого инфаркта миокарда (<24ч)
- Наличие множественной миеломы
- Наличие анемии (хроническая железодефицитная, острая постгеморрагическая, В₁₂-дефицитная и др.)
- Конкурирующее применение нефротоксических препаратов

2. Факторы риска КИОПП, связанные с особенностями РКС

- Большой объем рентгеноконтрастного препарата
- Применение высоко осмолярных рентгеноконтрастных препаратов

3. Факторы риска КИОПП, связанные выполняемой процедурой

- Неотложное введение РКС в сравнении с плановым

- Внутриаортальное введение в сравнении с внутривенным
- Осложнение при предыдущем введении рентгеноконтрастного препарата
- Повторное введение йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата за короткий промежуток времени – менее 24 часов (за исключением экстренных ситуаций) или многократное применение в течение нескольких дней

Пациентов, которым была проведена заместительная почечная терапия не следует относить к группе риска КИОПП, и им может проводиться интравазальное введение йодсодержащего РКС [55, 75].

В ходе планирования процедуры внутрисосудистого (внутривенного или внутриаортального) введения йодсодержащего РКС, в отношении всех пациентов необходима оценка степени риска развития КИОПП, а также необходимо проведение обследования на предмет наличия предсуществующего нарушения функции почек [54, 191].

В случае наличия у пациентов риска развития острого повреждения почек, до или непосредственно после введения РКС необходима оценка исходного уровня креатинина сыворотки крови. Если значение креатинина сыворотки не известно, процедура может быть отложена до тех пор, пока не будет получен результат без вреда для пациента. Исключением являются ситуации, когда польза от экстренного контрастного исследования/вмешательства перевешивает риск его отсрочки [87, 189].

Развитие КИОПП имеет положительную нелинейную зависимость от факторов риска [73, 68, 193].

Повторное введение йодсодержащего РКС в течении короткого промежутка времени является вероятным фактором риска [123, 146]. Период полураспада РКС низкой осмолярности составляет около двух часов [135]. Для полного выведения контрастных агентов у пациентов с некомпromетированной функцией почек требуется примерно 20 часов.

Современные исследования показывают, что для существенного снижения риска КИОПП, следует избегать повторно введения РКС на протяжении 24 часов, за исключением экстренных случаев [86, 143]. Однако имеется полярное мнение, о том, что вышеуказанная практика не оправдана и не существует порогового значения объема РКС, после которого не следует вводить их повторно в течение 24 часов [156].

Ряд исследований показывает отсутствие необходимости измерения уровня креатинина сыворотки крови между двумя близкими по времени рентгеноконтрастными исследованиями ввиду низкой информативности [67, 194].

1.3. Патогенез контраст-индуцированного острого повреждения почек

Несмотря на важное клиническое значение КИОПП, современное патофизиологическое понимание рассматриваемой острой почечной патологии еще далеко от своей полноты [45, 48, 134, 154, 179]. Среди изученных механизмов развития КИОПП выделяют прямое цитотоксическое воздействие РКС и не прямые механизмы, которые включают в себя ауто- и паракринные факторы, которые могут вызывать нарушение почечной гемодинамики, изменять реологические свойства, которые, в свою очередь, также могут воздействовать на почечную гемодинамику и тубулодинамику. Ниже представлено детальное рассмотрение известных механизмов.

Цитотоксическое воздействие.

Экспериментально, *in vitro*, была подтверждена возможность прямого воздействия, высвобождаемого из РКС свободного йода на эндотелий капилляров [167]. Отдельными авторами показана возможность прямого цитотоксического воздействия РКС на эпителий канальцев нефрона [69]. В обоих случаях клеточное повреждение ведет к оксидативному стрессу с

высвобождением свободных радикалов и активных форм кислорода, что приводит к повышенному потреблению оксида азота, что, в свою очередь, значительно ослабляет вазодилатационный эффект оксида азота [91]. Прямое воздействие РКС на эндотелий и эпителий канальцев нефрона может вызывать некроз и/или апоптоз [184, 186].

Среди молекулярных механизмов прямого повреждения клеток РКС выделяют повреждение клеточных мембран, повреждение митохондрий, редукцию дыхательной цепи, высвобождение цитохрома и индукцию апоптоза посредством митохондриального пути [203].

Механизмы, связанные с нарушением почечной гемодинамики.

Вышеописанное цитотоксическое воздействие РКС патогенетически тесно связано с патологией почечной гемодинамики. Вазоактивные медиаторы играют ключевую роль в снижении почечного кровотока после введения РКС. Среди вазоконстрикторов, которые играют важную роль в патогенезе КИОПП, выделяют вазопрессин, ангиотензин II и эндотелин. Группа патогенетически значимых вазодилататоров включает в себя аденозин, допамин, оксид азота, предсердный натрийуретический пептид и простагландин E₂ [3, 203]. Вазоконстрикторы в большей мере воздействуют на сосуды коркового вещества почек. В настоящее время, в полной мере, неизвестна степень важности каждого из указанных вазоактивных медиаторов в патогенезе КИОПП и большинство авторов акцентируют внимание на нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами в пользу вазоконстрикторов.

Важно учитывать то, что в условиях гипоксического повреждения, наиболее уязвимой частью почек является наружная область мозгового вещества почек, в которой располагаются восходящие части петли Генле [99, 104, 101].

Вазоконстрикция почечных артерий, которая может сохраняться на протяжении часов, вызывает снижение клубочковой фильтрации, снижает перфузию в медуллярном веществе и повышает вязкость крови. В условиях

медуллярной гипоперфузии и гипоксии развивается ишемическое повреждение эпителиоцитов канальцев нефрона [3, 188, 189, 190].

Среди других патогенетических факторов КИОПП важно упомянуть, что при прохождении РКС через канальцы нефрона постепенно возрастает вязкость тубулярной жидкости, повышается внутриканальцевое давление при одновременном снижении скорости тока мочи. В представленных условиях возрастает задержка РКС в канальцах нефрона, а, следовательно, повышается их цитотоксическое воздействие [193].

1.4. Патоморфологические особенности контраст-индуцированного острого повреждения почек

Принимая во внимание особенности патогенеза КИОПП, а в частности прямое и косвенное воздействие на канальцевую систему нефрона, весьма основательно предполагать наиболее выраженные изменения в эпителии канальцев [57].

Наиболее часто встречаемая патогистологическая характеристика КИОПП – вакуолизация эпителиоцитов канальцев, развитие которой связывается с прямой токсичностью РКС [112]. Ультраструктурный анализ вакуолизированных эпителиоцитов показал, что вакуоли представляют собой мембрано-связанные лизосомы [164]. Представленная патоморфологическая характеристика КИОПП является полностью обратимой.

При помощи электронной микроскопии выявлены ультраструктурные изменения эндотелиальных клеток [100].

Считается, что тубулярный некроз почек не возникает, как следствие прямого воздействия РКС на эпителий. Формирование необратимых изменений в эпителиоцитах, становится возможным при сочетанном воздействии РКС и других триггеров гипоксии. Наиболее вероятно, что

некротические изменения возникают при воздействии РКС на эпителиоциты, поврежденные гипоксией [119]. В частности, в работе, опубликованной S.N. Neuman и соавт. (2008), была представлена модель, на основании которой было показано, что выраженность гипоксии почек находится в прямой зависимости от токсического воздействия РКС [104].

1.5. Эпидемиология контраст-индуцированного острого повреждения почек

В современных публикациях частота встречаемости КИОПП весьма вариабельна, что возможно, связано с постоянно меняющимися критериями КИОПП, используемыми РКС и изменчивыми представлениями о факторах риска. Среди всех вариантов ОПП, которые встречаются у госпитализированных пациентов, частота развития КИОПП находится на третьем месте [8, 11, 174].

Имеются данные, что при отсутствии факторов риска риск развития КИОПП находится на уровне 1-10%. При наличии факторов риска (пожилой возраст, ХБП, ХСН и др.) частота развития КИОПП может повышаться до 50-90%. [95, 129, 130]. Среди всех факторов риска наибольшее значения имеют состояния, связанные с нарушением функции почек. У пациентов старше 60 лет риск развития КИОПП по данным различных авторов находится в диапазоне 8-16% [55]. Среди пациентов, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство, риск развития КИОПП по данным различных авторов достигает 14,5%. По данным Hinson и соавт. (2017), на основании ретроспективного анализа 17934 экстренных обращений, не было обнаружено зависимости между интравенозным введением РКС и развитием ОПП [107]. Также в этом исследовании не выявлено значимых различий в развитии

КИОПП в зависимости от вида производимой манипуляции при использовании РКС.

Интересными представляются результаты исследования Yuan и соавт. (2017), по данным которых частота развития КИОПП в выборке из 1061 пациентов, которым проводились рентгеноконтрастные исследования, составила 22,7%, что ощутимо выше, чем во многих других исследованиях [202].

Объединенный анализ исследований HORIZONS-AMI, который оценивал влияние контраст-индуцированного острого повреждения почек (нефропатии) после чрескожного коронарного вмешательства на краткосрочные и долгосрочные исходы, включал 9512 пациентов. Пациенты были разделены на группы с КИОПП и без таковой. Развитие КИОПП наблюдалось у 1212 пациентов (12,7%), данные пациенты были старше и более коморбидны, чем группа без контраст-индуцированного острого повреждения почек (нефропатии) [97].

В 2018 году опубликован результат метаанализа шести исследований, включавший 100476 пациентов, с целью прогноза острого повреждения почек и смертности у больных острым коронарным синдромом контраст-индуцированное острое повреждение почек развилась у 15,8%. [159].

В отечественном исследовании 216 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и первичным ЧКВ острое повреждение почек развилось у 43 пациентов (20%) [22].

У пациентов с выполненным ЧКВ, у которых развилось КИОПП, частота смертельных исходов составляет 35,7%, а двухлетняя выживаемость – 18,8% [11, 56, 145].

В настоящее время частота и значимость осложнений после введения РКС становятся все более дискуссионными. Реже встречается КИОПП, чем считалось ранее. Более безопасными становятся РКС, применяемые их дозы имеют тенденцию к уменьшению [171]. Риск развития КИОПП у пациентов при расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73

м² является сомнительным, но доказано, что у пациентов с расчетной СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² риск развития КИОПП самый высокий [77, 78].

1.6. Клиническая картина контраст-индуцированного острого повреждения почек

Клиническое течение КИОПП неспецифично и во многом определяется исходной функцией почек, наличием сопутствующих факторов риска, степени гидратации и других факторов. КИОПП обычно характеризуется бессимптомным повышением креатинина сыворотки в течение 24-48 часов после введения йодсодержащего рентгеноконтрастного агента, достигая максимальных значений через 3-5 дней, с последующим возвращением к исходному уровню через 7-10 дней. Тем не менее, повышение уровня сывороточного креатинина может сохраняться до 3 недель. Как было отмечено выше, для верификации КИОПП необходимо исключение других причин острого почечного повреждения, так как небольшое увеличение креатинина сыворотки наблюдается у 8-35% госпитализированных пациентов и в отсутствии контрастного исследования [13, 26, 28, 39, 83, 85].

1.7. Прогноз контраст-индуцированного острого повреждения почек

В большинстве случаев КИОПП является транзиторным процессом с восстановлением почечной функции в течение 7-14 дней [83, 151]. Проведен ряд исследований, который выявил, что показатели ранней и поздней смертности пациентов, перенесших КИОПП, были достоверно выше в

сравнении с пациентами без КИОПП [102, 118, 137]. В 2016 году Т.А. Sigterman и соавт. в проспективном исследовании показали, что у пациентов после проведенной ЧКВ снижение уровня СКФ в группе с КИОПП встречалось чаще в сравнении с группой без КИОПП [170]. В другом исследовании у пациентов с хронической патологией почек, которым была проведена ЧКВ, частота развития КИОПП составила 12%, а частота развития стойкой ренальной дисфункции составила 18,6% от всех пациентов с КИОПП [149]. Таким образом, у пациентов с компрометированной функцией почек прогноз после ЧКВ менее благоприятен [25].

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 [23, 108, 152, 166].

«Золотым стандартом» определения риска возникновения КИОПП при проведении КАГ/ЧКВ у пациентов с острым коронарным синдромом является шкала Mehran [142, 144]. Метод основан на выделении факторов риска: снижение систолического артериального давления, применение баллонной контрпульсации, наличие СН, возраст старше 75 лет, сниженный гематокрит (менее 39 у мужчин и менее 36 у женщин), наличие сахарного диабета, объем вводимого контраста, повышенный уровень креатинина или сниженная СКФ. Каждому из указанных факторов риска в шкале Mehran соответствует определенная сумма баллов, на основании которых рассчитывается риск развития КИОПП.

Полученная вероятность наступления события (развитие КИОПП) для разработанной балльной оценки составила 13% (от 7,5% при низкой [≤ 5]) до 57,3% при высокой [≥ 16] степени риска, соответственно; риск возникновения КИОПП экспоненциально возрастал соответственно увеличению суммарного балла риска. В валидированном наборе увеличение суммарного балла риска тесно коррелировало с развитием КИОПП (в диапазоне от 8,4% до 55,9% для низкой и высокой степени риска, соответственно).

Известен ряд научных исследований, где авторы выделяют определенные предикторы, на основании которых сконструированы модели оценки степени риска развития КИОПП, при этом набор предикторов КИОПП в различных работах варьируется [81, 92, 129, 183].

Существует способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно–сосудистых и цереброваскулярных событий в течение 6 лет после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [37]. Способ рассчитывает риск возникновения КИОПП косвенно и предназначен для расчета наступлений неблагоприятных сердечно – сосудистых и цереброваскулярных событий в долгосрочном (6 лет) периоде, кроме того, проводимые КАГ и ЧКВ осуществлялись в плановом порядке по поводу стабильной ишемической болезни сердца.

Известен способ прогнозирования контраст–индуцированной нефропатии (КИОПП) [136]. Данный способ применим у пациентов с ранее существующей хронической болезнью почек, то есть с изначально их компрометированной функцией. Кроме того, способ требует использования биомаркеров [132].

Опубликована работа, проведенная в отношении пациентов с ЧКВ, у которых были выделены следующие предикторы: возраст, фракция выброса левого желудочка и уровень креатинина [71, 141].

1.8. Дифференциальная диагностика контраст-индуцированного острого повреждения почек

Дифференциальная диагностика КИОПП требует, в первую очередь, исключения других форм КИОПП. Следующие состояния входят в группу дифференциальной диагностики КИОПП: острый интерстициальный нефрит, кардиоренальный синдром, острая почечная недостаточность, вызванная

артериальной эмболией, другие формы преренальной, ренальной и постренальной острой почечной недостаточности (почечного повреждения) [19, 21, 34, 35, 36, 50].

Острый интерстициальный нефрит проявляется триадой симптомов: лихорадка, кожная сыпь и эозинофилия. Эозинофилурия также является частым проявлением острого интерстициального нефрита. У пациентов может присутствовать взаимосвязь с приемом антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) и нестероидных противовоспалительных препаратов [146].

В случае эмболии почечных артерий, как правило, отсутствует взаимосвязь между введением РКС и развитием острого повреждения почек. Среди других характерных проявлений почечной артериоэмболии выделяют цианоз пальцев стоп, ретикулярную асфиксию, транзиторную эозинофилию. Рассматриваемая патология имеет более пролонгированное течение и более длительный период восстановления. Наиболее достоверным методом диагностики почечной артериоэмболии является ангиография [4, 7].

В отношении диагностики других форм ОПП важным является верификация их причин: гиповолемия, патология печени, анафилаксия, лекарственные препараты, вызывающие вазодилатацию, эндогенные токсины, обструкция мочевыводящих путей и др. Время восстановительного периода в случаях преренальных форм ОПП обычно составляет 2-3 недели [12].

Учитывая существующую вероятность развития КИОПП у пациентов кардиологического профиля, в клинической практике может возникнуть необходимость исключения кардиоренального синдрома. Основным диагностическим критерием в дифференциальной диагностике между указанными состояниями является наличие или отсутствие взаимосвязи между введением РКС и развитием нарушений почечной функции. Важно учитывать то, что кардиоренальный синдром обычно характеризуется вялотекущими клиническими проявлениями, развившиеся нарушения почечной функции при кардиоренальном синдроме имеют персистентный характер, а также то, что применение диуретиков при кардиоренальном

синдроме не оказывает значимого клинического эффекта. Ургентный характер кардиологической патологии и возможная вероятность наложения КИОПП на уже имеющиеся проявления кардиоренального синдрома могут создать большие сложности в диагностике и лечении острой почечной дисфункции пациентов кардиологических отделений [1].

1.9. Профилактика и лечение контраст-индуцированного острого повреждения почек

Следует сразу отметить, что проблемы профилактики и лечения контраст-индуцированного острого повреждения почек во всем мире не решена, четких алгоритмов нет [6, 16, 30, 74, 96, 128, 153, 163, 206].

В большинстве случаев рентгеноконтрастное исследование является планируемой процедурой, и клиническая значимость проблемы повреждения почек может быть сведена к минимуму при выявлении пациентов группы риска, оценке степени и риска/пользы при выборе наиболее информативного и безопасного метода исследования, своевременной коррекции модифицируемых факторов риска и проведении профилактических мероприятий [35, 89].

Имеется исследование Н. Yamout и соавт. (2015), в котором ретроспективно проанализированы карты 492 пациентов, из них у 170 пациентов диагностирована КИОПП [201]. При детальном изучении случаев возникновения контраст-индуцированного острого повреждения почек, из ста семидесяти эпизодов, пятьдесят один случай можно было предотвратить. Из них 16 пациентов не получили адекватной инфузии 0,9% физиологическим раствором натрия хлорида, 15 пациентов, из-за нестабильной гемодинамики и гипертонии, не лечились надлежащим образом, 9 больных не принимали положенных лекарственных препаратов, 11 пациентов принимали

нефротоксичные препараты. Авторы пришли к выводу о том, что из 170 пациентов с КИОПП 30% эпизодов можно было бы избежать при осуществлении необходимых профилактических лечебных мероприятий [127].

Тактически профилактика КИОПП осуществляется по нескольким направлениям, а именно [5, 82, 88, 92, 122, 150, 157].

1. Определение риска развития КИОПП.
2. Использование минимальной дозы РКС у пациентов с высоким риском КИОПП.
3. Применение изо- и низкоосмолярных контрастных средств у пациентов с высоким риском развития КИОПП
4. Использование альтернативных методов визуализации у пациентов с высоким риском развития КИОПП.
5. Использование гидратации.
6. Применение статинов.
7. Использование антиоксидантов.
8. Сосудистый доступ.
9. Применение дистанционного ишемического preconditionирования.

В последнее время все большее внимание уделяется проведению чрескожных коронарных вмешательств без применения РКС. Чрескожные вмешательства без контраста (IVUS) или внутрисосудистое ультразвуковое исследование, позволяет увидеть коронарную артерию изнутри – наружу. Процесс отображен в режиме реального времени. В результате получается изображение поперечного сечения артерии, которое может помочь в определении размеров стента и его оптимального размещения [192].

В некоторых случаях у пациентов с высоким риском развития КИОПП специалисты избегают чрескожные коронарные вмешательства [84, 192].

Современные исследования показывают несомненную положительную роль, которую могут играть статины в профилактике КИОПП. Результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований показали,

что высокие дозы статинов, в частности аторвастатина, достоверно снижают риск возникновения контраст-индуцированного острого повреждения почек при остром коронарном синдроме, у пациентов старших возрастных групп, у больных с сахарным диабетом, у пациентов с хронической болезнью почек [24, 40, 41, 51, 207].

Ряд авторов приводят данные о несомненной эффективности гидратации для профилактики развития КИОПП. Производится введение 0,9% раствора натрия хлорида в объеме до 2,5 литров в комбинации с нитратами, N-ацетилцистеином, витаминами групп С, Е, гидрокарбонатом натрия. Энтеральная водная нагрузка также допустима, но у плановых пациентов [47, 76, 103, 113, 174, 205; 161, 162, 195, 197].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек (с высоким риском развития КИОПП) возможна гидратация под контролем ЦВД, как вариант профилактики КИОПП и возникновения острой сердечной недостаточности [33, 160, 161, 162].

В исследовании PRESERVE (профилактика серьезных побочных явлений после ангиографии) проведено рандомизированное исследование 5177 пациентов с хронической болезнью почек III и IV стадий. Авторами не выявлено преимущество применения бикарбоната натрия над 0,9% раствором хлоридом натрия или N-ацетилцистеина в сравнении с плацебо для профилактики КИОПП [94].

Стоит отметить, что до сих пор дискуссионно применение дистанционного ишемического прекондиционирования, антиоксидантов, ингибиторов экзопептидазы, вариантов сосудистого доступа [59, 105, 124, 125, 133, 155, 158, 204, 206].

Лечение КИОПП соответствует общим принципам терапии ОПП – элиминация агрессивного агента (РКС) из кровотока и восстановление поврежденной функции почек [168].

В нашей стране наиболее часто используют схему профилактики КИОПП, предложенную Российским научным обществом интервенционных кардиоангиологов (РНОИК).

1. Внутривенная гидратация 0,9% раствором NaCl за 2 часа до и спустя 24 часа после введения РКС со скоростью 0,5 мл/кг/час, при сердечной недостаточности – 1 мл/кг/час; дополнительно рекомендовано обильное питье до и после введения контрастного вещества.
2. Стимуляция диуреза лазиксом в/в 0,5 мг/кг при отрицательном балансе диуреза.
3. Контроль диуреза и уровня креатинина в течение 3 суток после введения РКС.
4. Отмена метформина, нестероидных противовоспалительных средств и цитотоксических антибиотиков за 48 часов до вмешательства.
5. У больных со сниженной функцией почек рекомендовано использование низко- или изоосмолярных РКС (кроме йоксаглата и йогексола).
6. Использование катетеров малого калибра и автоматических инжекторов;
7. Ограничение объема вводимого РКС [9].

Таким образом, адекватная гидратация с применением антиоксидантов, уменьшение количества вводимой жидкости у больных с сердечной недостаточностью в два раза, позволяет избежать ухудшение почечной функции даже у больных с исходной почечной дисфункцией при введении больших объемов РКС. Современные изо - и низкоосмолярные РКС крайне редко вызывают ухудшение функции почек, они одинаково безопасны для применения в интервенционной кардиологии и ангиологии [16].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация клинического исследования

Клиническое исследование выполнено на кафедре пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого) 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 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 проводилась срочная КАГ с решением вопроса о дальнейшем ЧКВ.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились КАГ и ЧКВ

Факторы	Значение	Проценты
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 (25,0;31,8)	-
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%
Количество пациентов с повторным ЧКВ в течении госпитализации (2 и более)	125	
Фракция выброса левого желудочка (%)	49,0 (45,0;52,0)	
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 введённого 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 более чем на 26 мкмоль/л в течение 48 часов после проведения чрескожного коронарного вмешательства с использованием рентгеноконтрастных препаратов, другим основанием для верификации КИОПП использовалось увеличение уровня креатинина более чем в 1,5 раза в течение недели после чрескожного коронарного вмешательства.

2.2. Методы исследования

1. Сбор жалоб и анамнеза с учетом данных наследственности, перенесенных заболеваний, наличия вредных привычек, наличия медикаментозной терапии и индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов. Особое внимание уделялось длительности артериальной гипертензии, наличию заболеваний почек, сахарного диабета и периферических сосудов.

2. Физические методы исследования включали оценку общего состояния, положения, сознания, измерение массы тела и роста, расчет ИМТ, осмотр и пальпацию кожных покровов, осмотр видимых слизистых оболочек, аускультацию легких и сердца, пальпацию живота, перкуссию и пальпацию

печени, измерение АД на обеих руках в положении пациента лежа на спине, измерение и оценка ЧСС и ЧДД, пульсации периферических артерий.

3. Всем пациентам проводили электрокардиографическое исследование (ЭКГ) в 6-канальном режиме на аппарате «Medinova» ECG-9803, эхокардиографическое исследование с доплерографией на аппарате «Vivid I». При эхокардиографии оценивали состояние аорты и клапанов сердца, градиенты давления клапанов сердца, размеры камер сердца, толщина стенок сердечных камер и межжелудочковой перегородки, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы (мл), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры (см), фракция выброса по Симпсону (%), ударный объем (мл).

4. Всем пациентам в условиях отделения кардиореанимации осуществлялся динамический мониторинг жизненноважных функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем (АД, насыщение крови кислородом, температура, ЭКГ и респирация) организма на универсальном мониторе «Phillips Intellivue MP20».

5. Лабораторные методы исследования включали взятие крови для развернутого и биохимического анализов у пациентов в условиях отделения реанимации проводился в любое время вне зависимости от приема пищи. Взятие крови для исследования коагулограммы осуществлялся в утренние часы и натощак. Развернутый анализ крови (РАК) проводился на автоматических анализаторах «LH500», «Advia 2120i» и «SYSM21». В сформированную базу данных включали такие показатели РАК, как уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, СОЭ. Биохимический анализ крови (БХАК) был выполнен на автоматическом анализаторе «Beckman coulter au480» и включал такие показатели, как уровень креатинина (мкмоль/л), мочевины (ммоль/л), тропонина (нг/мл), глюкозы (ммоль/л), общего, прямого и непрямого билирубина (мкмоль/л), креатинкиназы (Ед/л), креатинфосфокиназы (Ед/л), уровня калия, натрия и хлора (ммоль/л), АСТ и АЛТ (Ед/л). Исследование коагулограммы выполнено

на анализаторе автоматического типа «Sysmex CA-500» и включало оценку таких показателей, как фибриноген (г/л), протромбиновый тест по Квику (%), протромбиновое время (сек), МНО, АЧТВ (сек). Забор мочи у пациентов осуществлялся в любое время суток. Оценка физических свойств мочи проводилась органолептическим методом. Удельный вес мочи, наличие глюкозы, кетоновых тел, билирубина и pH оценивался при помощи методов «сухой химии». Определение белка мочи осуществлялось колориметрическим методом. Проводилась также микроскопическая оценка осадка мочи.

6. Всем пациентам на протяжении всего срока пребывания в отделении кардиореанимации проводился контроль диуреза, динамика показателей креатинина сыворотки крови – через 12 часов, 24 часа, 48 часов, 3, 5, 7 сутки и при выписке. В случаях повышения уровня креатинина проводили гидратацию физиологическим раствором хлорида натрия в ограниченном объеме под контролем центрального венозного давления.

7. Оценка показателей ЦВД и забор венозной крови осуществлялся посредством установленного методом Сельдингера центрального венозного катетера в подключичную или внутреннюю яремную вены.

8. Оценка функционального состояния почек осуществлялось на основании показателей креатинина сыворотки крови и уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Оценка СКФ производилась по формуле СКД-ЕРІ 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.

9. 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.

10. Рентгенографическое исследование органов грудной полости проводилось при помощи аппарата «АМИКО».

11. Коронароангиография (КАГ) осуществлялась по стандартной методике на рентгеноангиографической установке «Innova 2100» (GE, USA) в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения (РХМДЛ) КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича. Пункция лучевой или бедренной артерии осуществлялась по методу Сельдингера. Катетеризация венечных артерий сердца выполнялась по методике Джадкинса, моделированными катетерами диаметром 5 Ф (для диагностической КАГ) и диаметром 6 Ф (для КАГ с ЧКВ). Для визуализации венечных артерий сердца применялись следующие РКС: Ультравист 370 мг/мл, Визипак 320 мг/мл, Оптирей 350 мг/мл, Омнипак 350 мг/мл, Сканлюкс 300 мг/мл. Объем вводимого РКС находился в диапазоне 50-350 мл ($Me=150[100; 160]$). Регистрационная скорость изображений венечных артерий сердца составляла 15 кадров в секунду. Степень сужения просвета венечной артерии и объемное поражение атеросклеротической бляшкой относительно бифуркации венечной артерии оценивались, как визуально, так и в автоматическом режиме при использовании стандартного пакета программного обеспечения GE. Бифуркационные поражения коронарных артерий оценивались при помощи модифицированной классификации Medina. Во время обработки данных, степень стеноза оценивалась по шкале CAD-RADS, разработанной American Heart Association (1999), с использованием стандартизированного деления венечных артерий на 17 сегментов.

2.3. Статистический анализ

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 [70]. Размер выборки для представленной логистической регрессионной модели можно считать приемлемым, основываясь на многочисленных публикациях, посвященных

данной проблеме [90]. 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 ($Q1; Q3$).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Частота и структура контраст – индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство.

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).

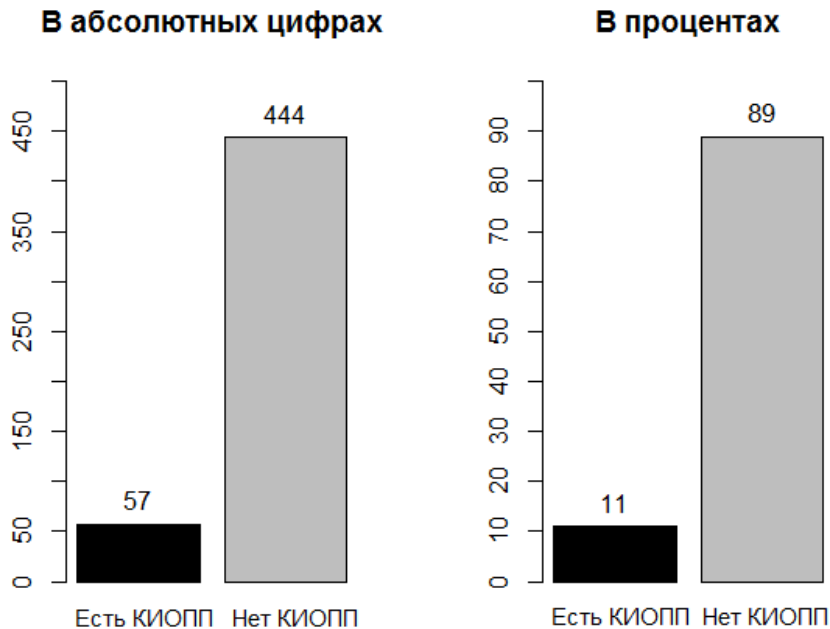


Рис.1. Частота случаев верификации КИОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство

Распределение типов инфаркта миокарда у пациентов исследуемых групп отображено на рис. 2.

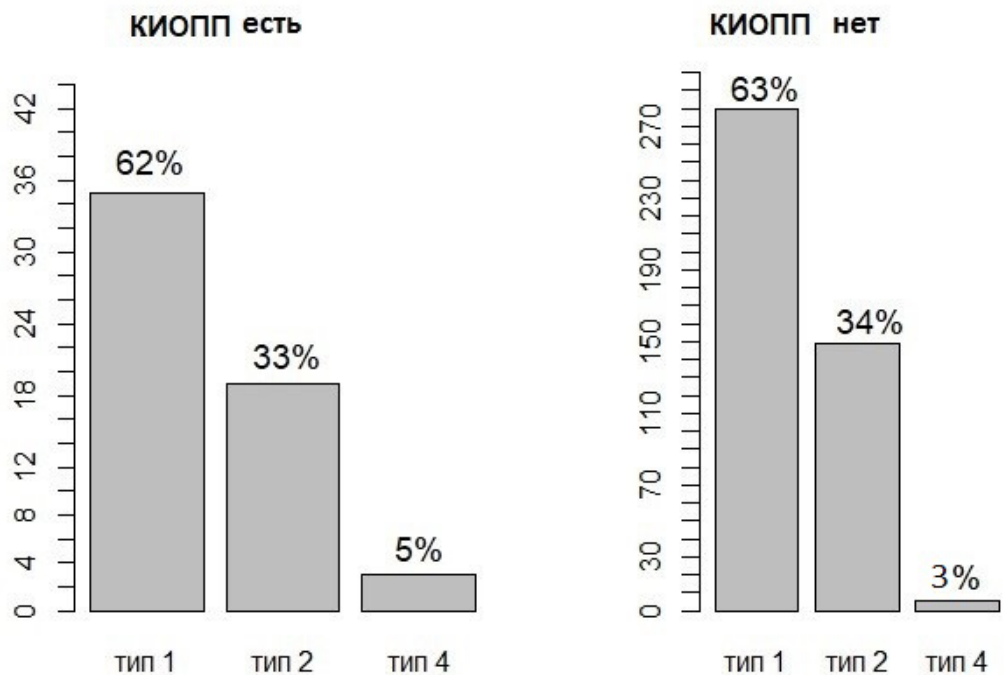


Рис.2. Частота типов острого инфаркта миокарда у пациентов, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство

Характер распределения типов инфаркта миокарда достоверно не различался в группах с установленной и не установленной КИОПП ($P=0,12$). В обеих исследуемых группах отмечалось явное преобладание инфаркта миокарда 1 типа: 61% в группе с КИОПП и 63% в группе без КИОПП. Относительно высокая доля в обеих исследуемых группах принадлежит инфаркту миокарда 2 типа: 33% в каждой из исследуемых групп. В исследуемой выборке (в обеих группах) не отмечено ни одного случая с инфарктом миокарда 3 типа. В группе с пациентами с КИОПП не зафиксировано ни одного случая инфаркта миокарда 5 типа. В группе пациентов без КИОПП на долю инфаркта миокарда 4 типа приходится 3,3%, в то время как у пациентов с КИОПП доля инфаркта миокарда 4 типа составила 5,2%.

На рисунке, представленном ниже, отображено распределение инфарктов миокарда в зависимости от их числа в анамнезе (рис.3).

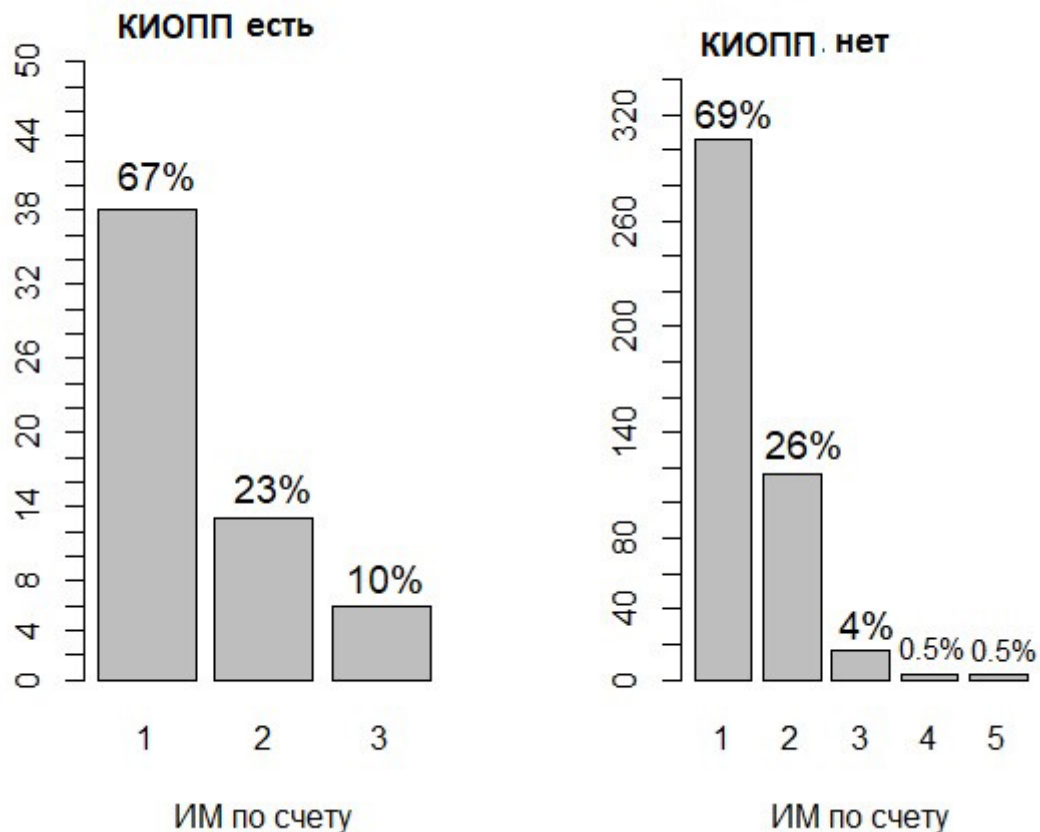


Рис.3. Частота встречаемости первых и повторных инфарктов миокарда у пациентов, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство

На представленных графиках видно, что в исследуемых группах отмечается гомологичный характер распределения, что подтверждается и статистическим анализом ($P > 0,1$). В обеих группах преобладают пациенты, у которых причиной госпитализации в многопрофильное лечебное учреждение послужил первый инфаркт миокарда: 66% в группе пациентов с КИОПП и 68% в группе пациентов без КИОПП. Повторный инфаркт миокарда отмечался в группе пациентов с КИОПП в 22% случаев, а в группе пациентов без КИОПП в 26%. В 10,5% в группе пациентов с КИОПП отмечался третий по счету инфаркт миокарда. В группе пациентов без КИОПП были отмечены третий,

четвертый и пятый по счету инфаркты миокарда, которые суммарно составили 4,2%.

Не было выявлено достоверных различий между группами с наличием и отсутствием КИОПП относительно распределения таких признаков острого инфаркта миокарда, как подъем сегмента «ST» и наличие зубца «Q» ($P>0,1$). Представленные характеристики острого инфаркта миокарда присутствовали у пациентов в обеих группах в диапазоне 34-41% (рис.4).

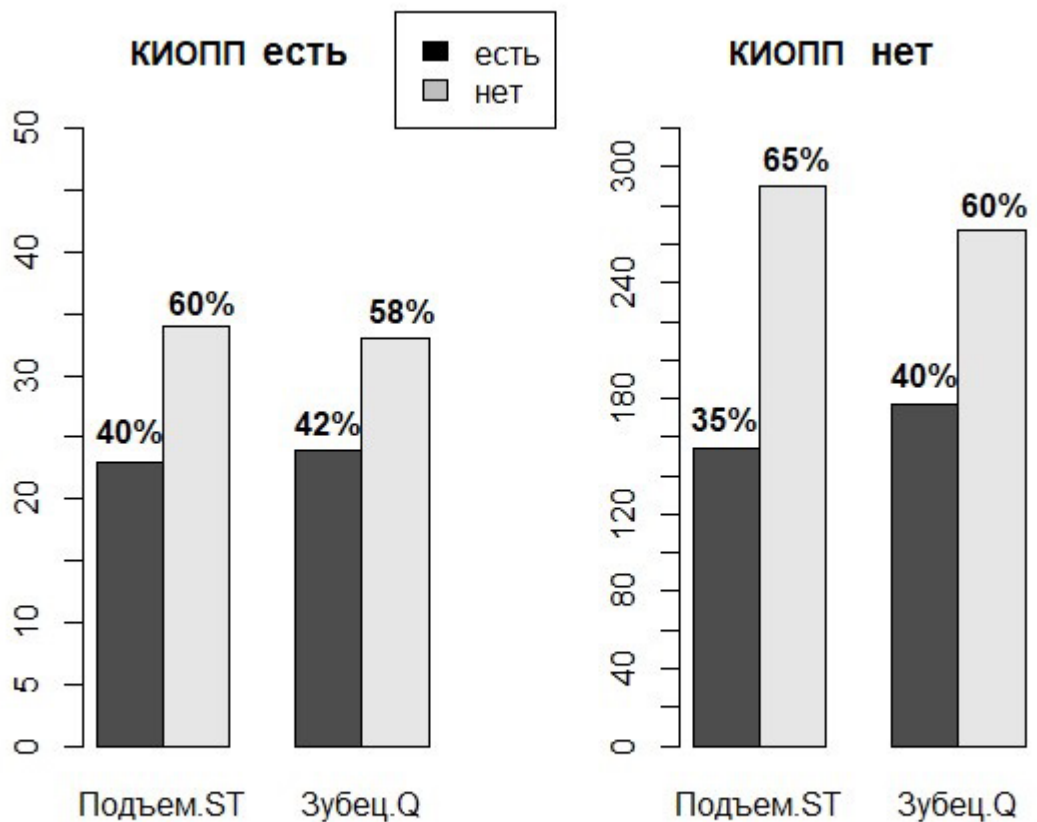


Рис.4. Частота разновидностей инфаркта миокарда в зависимости от наличия зубца «Q» и подъема сегмента «ST» у пациентов с наличием и отсутствием КИОПП.

Таким образом, в обеих исследуемых группах определялась схожая структура клинических вариантов острого инфаркта миокарда.

Клинические данные пациентов с КИОПП и без КИОПП представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Клинические данные у пациентов с верифицированной КИОПП (n=57).

Фактор	Число	Проценты
Мужской пол	29	50,8%
Женский пол	28	49,2%
Длительность госпитализации (сут)	12	-
Возраст (лет)	74,5±7.8	-
Вес (кг)	78,0±16,7	-
Индекс массы тела (кг/см²)	26,0(24,0;31,0)	-
Ожирение	15	26,3%
Артериальная гипертензия (АГ)	55	96,5%
Анемия	26*	44,4%
Сахарный диабет (СД)	15	26,3%
Сочетание СД и ГБ	13	22,8%
Инфаркт миокарда в анамнезе	19	33,3%
Дислипидемия	21	36,8%
ХОБЛ	5	8,7%
Хроническое легочное сердце	0	0%
Хроническая болезнь почек	8	14,0%
Фракция выброса ЛЖ (%)	48,5(46,5;51,85)	-
Уровень креатинина при поступлении (мкмоль/л)	90,0(77;100)	-
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении (мл/мин/1,73м²)	68,1(±24,3)	-3333
Лейкоциты при поступлении *10⁹/л	9,0(7,6;11,1)	-
Гемоглобин при поступлении г/л	129,1±17,8*	-
Применение диуретиков	39*	68,4%
Ревматическая болезнь сердца	3	5,2%
Объем введённого контраста (мл/кг)	1,7 (1,2;2,6)**	-

*Обнаружены достоверные различия с группой пациентов, у которых не развилась КИОПП (P<0,05).

**Достоверные различия (P<0,05) с группой пациентов, у которых не развилась КИОПП, обнаружены после преобразования данных.

Таблица 4. Клинические данные пациентов, у которых КИОПП не верифицирован (n=444).

Фактор	Число	Проценты
Мужской пол	244	54,9%
Женский пол	200	46,1%
Длительность госпитализации (сут)	12	-
Возраст (лет)	66,8±11,3*	-
Вес (кг)	81,1±17,0	-
Индекс массы тела (кг/см ²)	26,0(25,0;31,8)	-
Ожирение	110	24,7%
Артериальная гипертензия (АГ)	414	93,2%
Анемия	102*	23,0%
Сахарный диабет (СД)	81	18,2%
Сочетание СД и ГБ	62	14,0%
Инфаркт миокарда в анамнезе	131	29,5%
Дислипидемия	153	34,5%
ХОБЛ	27	6,0%
Хроническое легочное сердце	4	0,9%
Хроническая болезнь почек	34	7,6%
Фракция выброса ЛЖ (%)	49,0(46,0;52,6)*	-
Уровень креатинина при поступлении (мкмоль/л)	93,0(84;106)	-
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении (мл/мин/1,73м ²)	67,2 (±19,8)	-
Лейкоциты при поступлении *10 ⁹ /л	9,3(7,5;11,5)	-
Гемоглобин при поступлении г/л	136,4±17,6*	-
Применение диуретиков	94*	21,1%
Ревматическая болезнь сердца	0	0%
Объем введенного контраста (мл/кг)	1,4 (1,0;1,9)**	-

*Обнаружены достоверные различия с группой пациентов, у которых не развилась КИОПП (P<0,05).

**Достоверные различия (P<0,05) с группой пациентов, у которых развилась КИОПП, обнаружены после преобразования данных.

В отношении клинических данных пациентов двух сформированных групп, приведенных в таблицах 1 и 2, констатировано значимое ($P < 0,005$) влияние следующих факторов: возраст (лет), анемия (есть или нет), фракция выброса левого желудочка (%), гемоглобин крови (г/л), факт использования диуретиков, объем введенного контрастного вещества (мл/кг). В отношении такого критерия, как применение диуретиков следует заметить, что значимо более высокая частота этой переменной в группе пациентов с КИОПП является объективным следствием диагностированной острой почечной патологии, соответственно данный признак в дальнейшем не может рассматриваться, как фактор риска. 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 ($P > 0,1$).

Относительно всей выборки наблюдаемых пациентов отмечен один случай (0,019%) смертельного исхода, причиной которого установлено, клинически верифицированное КИОПП. Среди пациентов с КИОПП доля смертности, соответственно, составила 0,17%.

На рис. 5 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.

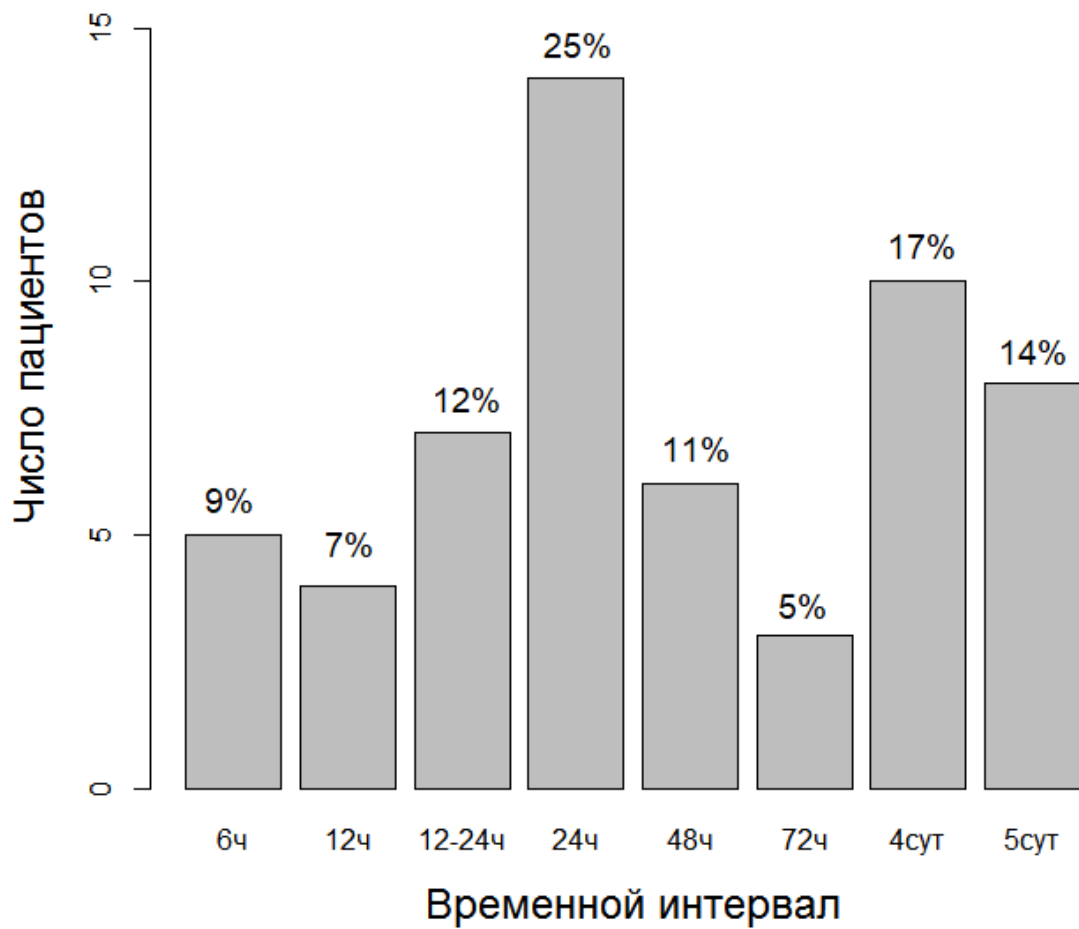


Рис.5. Сроки верификации КИОПП у пациентов с ОИМ и проведенным ЧКВ.

3.2. Оценка критериев диагностики контраст-индуцированного острого повреждения почек

Ведущим критерием в верификации контраст-индуцированного острого повреждения почек нефропатии является увеличение уровня креатинина после введения в организм контрастных препаратов. Несмотря на то, что имеются другие критерии верификации КИОПП: снижение скорости клубочковой

фильтрации, снижение диуреза, в настоящем исследовании за основу диагностики КИОПП выбрана оценка уровня креатинина.

Переменная уровень креатинина в группе пациентов с КИОПП имела более асимметричное распределение (рис.6), в сравнении с группой, где показатели уровня креатинина не были существенно повышены. На графиках также отчетливо видна тенденция к увеличению позитивной асимметрии на более поздних сроках оценки уровня креатинина в группе с КИОПП. На графиках, применительно к временным отрезкам – 24ч и 48 ч значений уровня креатинина у пациентов с КИОПП более, чем в 33% не совпадают со значениями соответствующей переменной в группе пациентов без КИОПП.

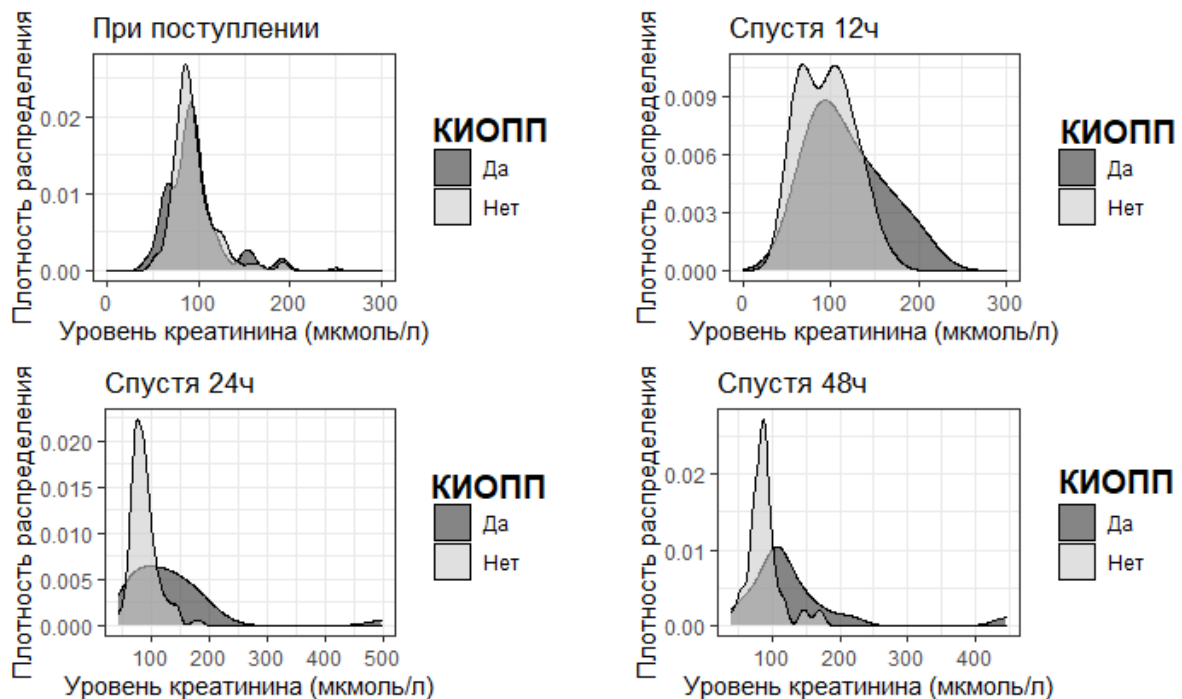


Рис.6. Плотность распределения уровня креатинина у пациентов исследуемых групп в разные временные отрезки.

Далее, в таблице 5 и на графике, отображен основной критерий, на основании которого диагностируется контраст-индуцированное острое повреждение почек: динамика изменений уровня креатинина крови до и после проведения рентгеноконтрастного исследования венечных артерий сердца (рис. 7).

Таблица 5. Показатели уровня креатинина сыворотки крови у пациентов исследуемых групп.

Сроки забора крови	Уровень креатинина (мкмоль/л) в группе с КИОПП n=57	Уровень креатинина (мкмоль/л) в групп без КИОПП n=444
При поступлении	90,0 (77,0;100,0)	93,0 (84,0;106,0)
Спустя 6 часов	123,5 (77,0;100,0)*	99,0 (87,0;113,0)*
Спустя 12 часов	131,5 (99,2;178,2)*	100,5 (89,0;1113,0)*
Спустя 12-24 ч	122,0 (105,7;180,2)*	92,0 (81,2;105,7)*
Спустя 24 часов	127,0 (101,3;183,0)*	93,0 (82,0;104,0)*
Спустя 48 часов	125,2 (101,1;185,3)*	95,0 (86,5;108,0)*
Спустя 72 часа	125,7 (102,0;1170,0)*	100,0 (87,0;111,0)*
На 4 сут	124,3 (111,5;216,2)*	99,0 (90,5;110,5)*
На 5 сут	110,0 (92,0;134,0)*	94,5 (83,0;106,0)*

*При сравнениях между группами различия достоверны ($P < 0,05$)

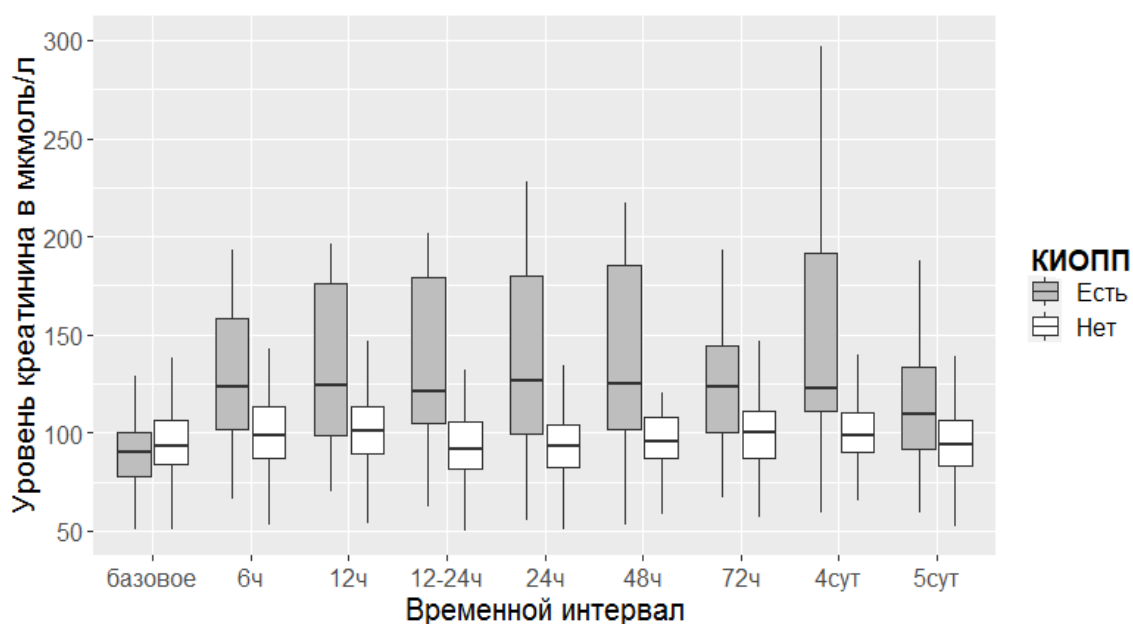


Рис.7. Динамика изменений уровня креатинина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после проведения рентгеноконтрастного исследования (выбросы не отображены).

Отметка «базовый» на графике обозначает уровень креатинина сыворотки крови при поступлении, т.е. до проведения коронароангиографии, остальные отметки обозначают время после проведения рентгеноконтрастного исследования венечных артерий сердца. На рис. 8 отображен разброс значений в группе с КИОПП, включая выбросы, которых больше всего отмечается в группе уровня креатинина, спустя 72 часа после рентгеноконтрастного исследования.

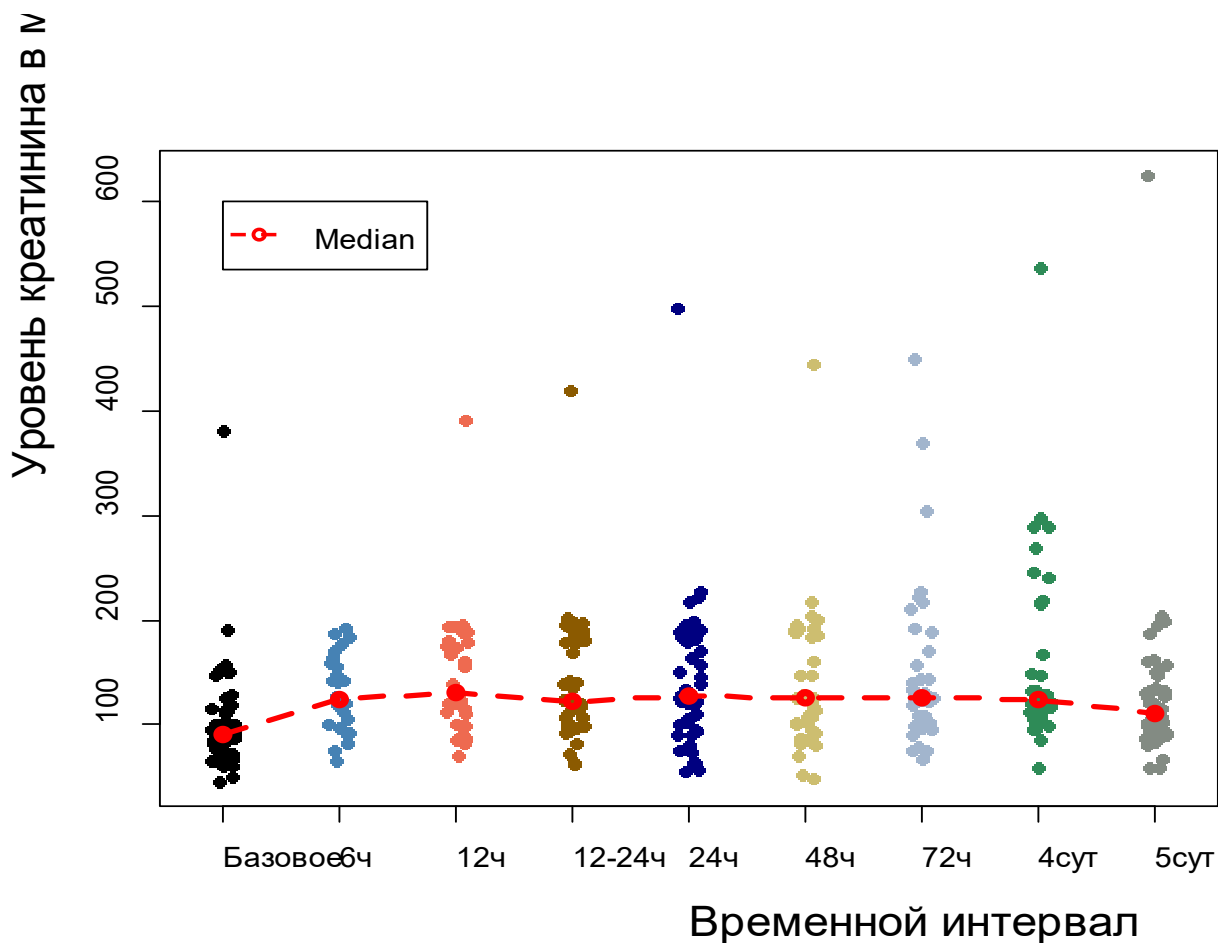


Рис.8. Динамика изменений и разброс значений уровня креатинина у пациентов с острым инфарктом миокарда и развившимся КИОПП до и после проведения рентгеноконтрастного исследования

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. 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 инфарктом миокарда 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 высокое среднее значение (медиана) уровня креатинина в группе с КИОПП отмечено в образцах крови, забранных спустя 12 часов после проведения первого рентгеноконтрастного исследования - $131,5(99,2; 178,2)$. На графике также отчетливо заметно, что в группе пациентов с КИОПП размах значений уровня креатинина после проведения коронароангиографии значительно выше, включая размах квартилей. 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.

В группе пациентов с установленной КИОПП отмечается статистически значимое увеличение показателей зависимой переменной - креатинина в обозначенных временных отрезках ($X^2=36,9$, $P<0,0001$). При статистическом исследовании аналогичных параметров в группе без КИОПП достоверных различий обнаружено не было ($X^2=6,9$, $P=0,5$). При попарных сравнениях базового значения креатинина с каждым из значений, которые были получены из образцов, забранных после рентгеноконтрастного исследования, отмечались высоко значимые различия ($P<0,005$).

В группе с КИОПП при попарных сравнениях соседних переменных относительно временного отрезка достоверные различия отмечались в следующих случаях: между уровнем креатинина при поступлении и уровнем креатинина спустя 6 ч после рентгеноконтрастного исследования ($W=335,5$, $P<0,0001$), между уровнем креатинина спустя 4 суток и уровнем креатинина

спустя 5 суток после рентгеноконтрастного исследования ($W=517$, $P=0,003$). Остальные попарные варианты сравнений между соседними значениями уровня креатинина относительно временного отрезка достоверных различий не показали ($P>0,1$).

Принимая во внимание факт наличия в базе данных пациентов критерия оценки КИОПП - скорость клубочковой фильтрации, было решено оценить наличие взаимосвязи между переменной «уровень креатинина» и переменной «скорость клубочковой фильтрации». На рис. 9 отображены корреляционные связи между исследованными значениями.

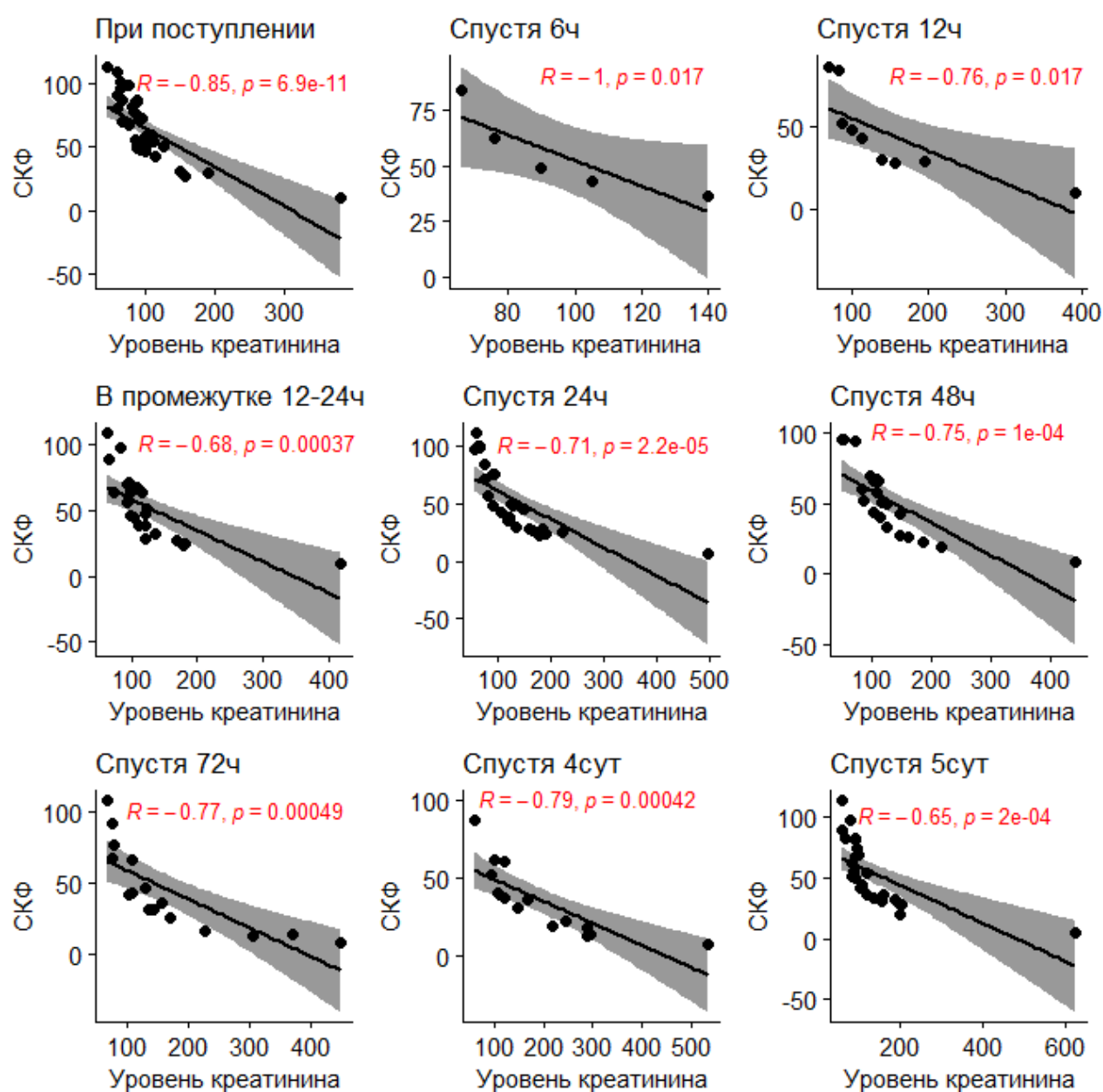


Рис. 9. Показатели рангового (непараметрического) корреляционного анализа значений между значениями уровня креатинина с СКФ у пациентов с КИОПП.

Представленные графические изображения отражают наличие прогнозированных выраженных обратных корреляционных связей между двумя возможными критериями оценки КИОПП – уровень креатинина сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации ($P < 0,05$), подтверждая справедливость их использования, как критерия КИОПП

Следующим этапом оценочной характеристики главной переменной, характеризующей контраст-индуцированное острое повреждение почек, явился корреляционный анализ. В первую очередь, была оценена предполагаемая взаимосвязь между показателями креатинина в выше обозначенные временные отрезки и дихотомической переменной: наличие или отсутствие КИОПП. Представленный анализ показал наличие очень слабых взаимосвязей ($Dx < 0,1$).

Произведена оценка т.н. коэффициента конкордации Кендалла, который позволяет оценить степень тесноты связи между более, чем двумя переменными. В данном случае оценивались показатели уровня креатинина крови после рентгенографического исследования. Коэффициент конкордации Кендалла составил $W = 0,4$ ($P < 0,0001$), что может быть расценено как наличие слабо выраженной согласованности между переменными.

В дальнейшем проведена оценка взаимосвязей всех непрерывных интервальных переменных уровня креатинина, которые отображены на рис. 10 и 11.

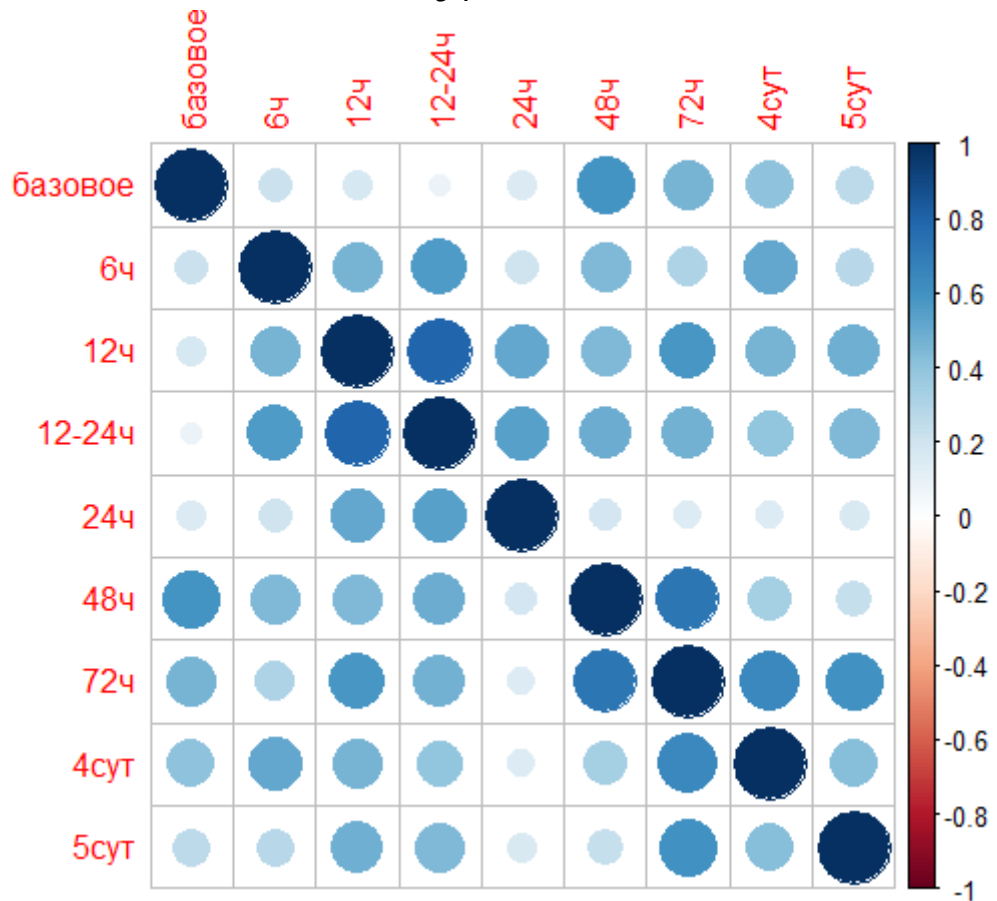
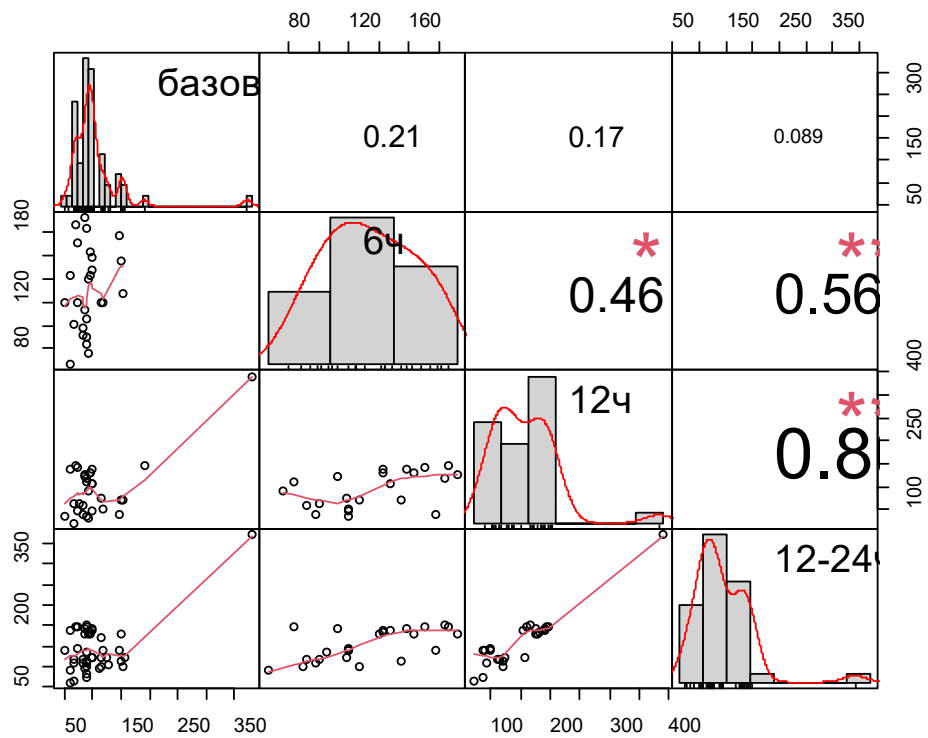


Рис. 10. Результат рангового (непараметрического) корреляционного анализа значений уровня креатинина.



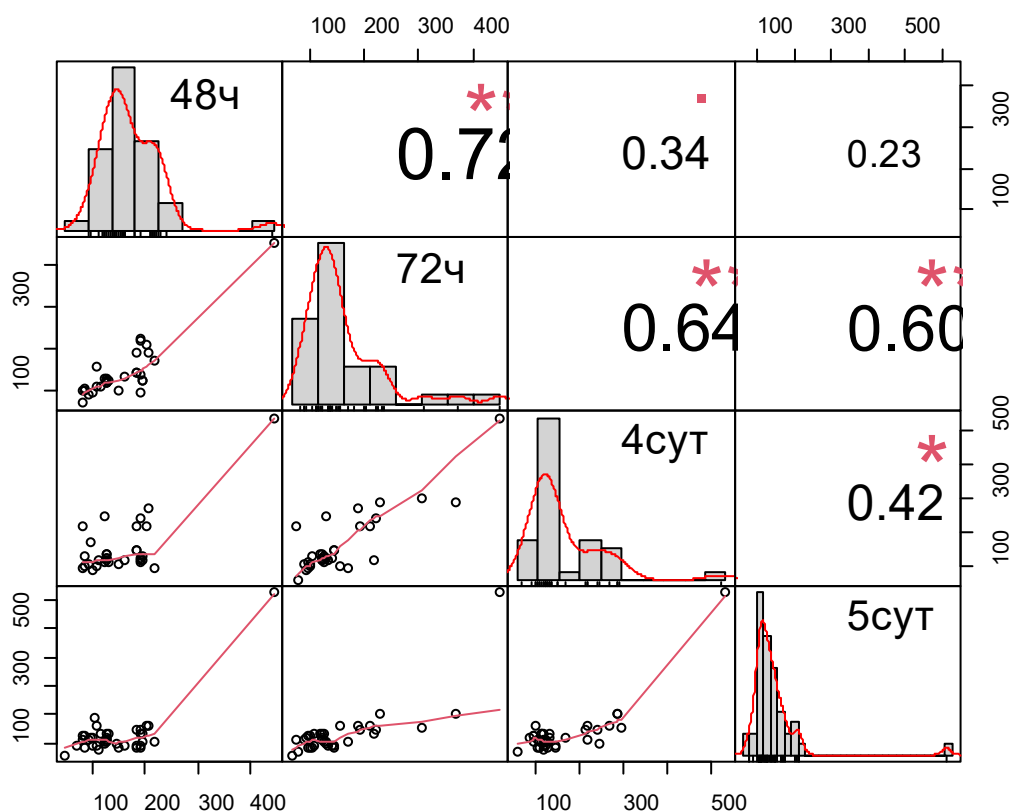


Рис.11. Наиболее значимые показатели рангового (непараметрического) корреляционного анализа значений уровня креатинина.

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$

В результате корреляционного анализа неравномерно распределенных зависимых переменных показателей креатинина установлено, что в большинстве случаев отмечается слабо и умеренно выраженные положительные корреляционные связи. Среди 36, указанных на рис. 12, вариантов сравнений, только в двух случаях отмечается выраженная положительная корреляционная связь: между показателями креатинина крови, забранной спустя 48 и 72 часа ($r=0,72$, $P<0,001$), а также между показателями креатинина спустя 12 ч и 12-24 ч ($r=0,80$, $P<0,001$). Отдельно следует указать наличие максимум умеренно выраженных положительных корреляций, содержащих переменную уровня креатинина при поступлении.

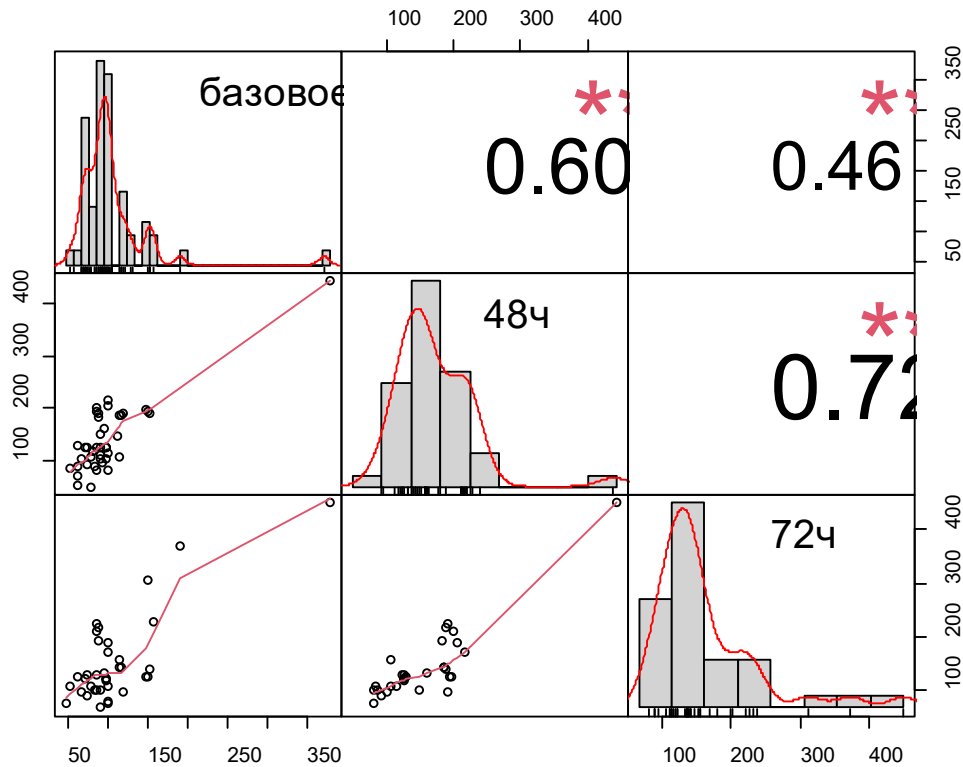


Рис.12. Показатели наиболее выраженных корреляционных связей с переменной уровня креатинина при поступлении (базовое).

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$

Проведенный регрессионный анализ в отношении пар переменных с выше обозначенными выраженными корреляционными связями не показал достоверную значимость моделей ($P > 0,05$).

Таким образом, статистически подтвержденные изменения показателей уровня креатинина в определенных временных отрезках отражают факт установленного контраст-индуцированного острого повреждения почек. Небольшое число значимых корреляционных связей между зависимыми и независимыми переменными уровня креатинина, а также отсутствие регрессионной зависимости в моделях, содержащих переменную уровня креатинина, может объясняться выраженным разбросом значений и значительной асимметрией переменных.

3.3. Влияние исходной функции почек на развитие КИОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводилась коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство

Как отмечалось выше, одним из критериев компрометированной функции почек являлось снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². В исследуемую выборку не включались пациенты с ХБП С5 стадии. Характер распределения переменной СКФ соответствовал нормальному ($W=0,98$, $P=0,63$). Всего, в исследуемой выборке уровень СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² отмечался у 107 пациентов (21,3%). Снижение уровня СКФ ниже 50 мл/мин/1,73 м² отмечалось у 29 пациентов (5,7%). Уровень СКФ ниже 40 мл/мин/1,73 м² отмечался лишь в одном случае. Характер распределения значений СКФ у пациентов исследуемой выборки представлен на рисунке 13.

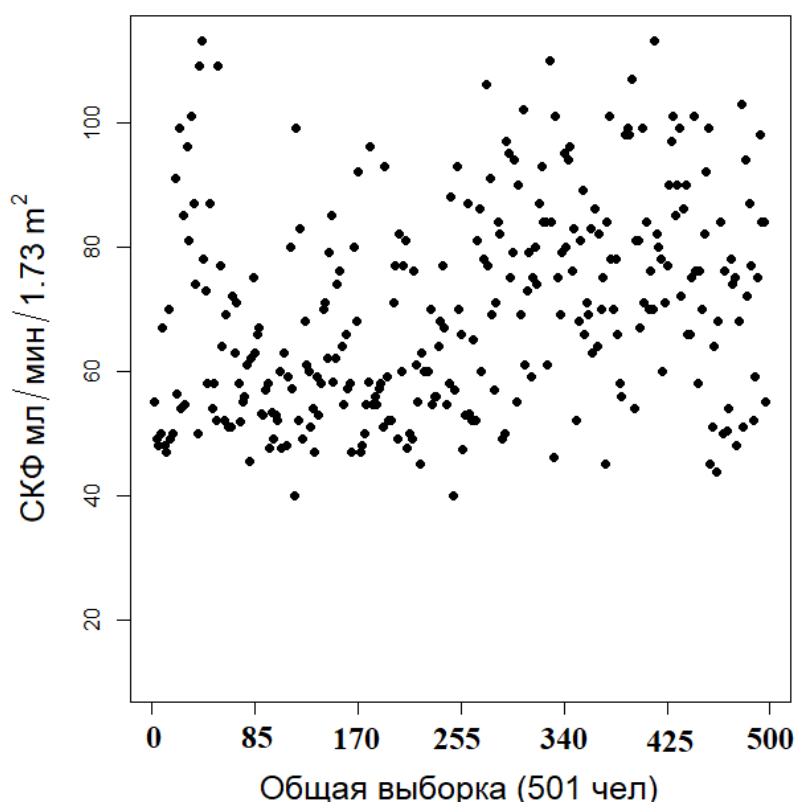


Рис.13. Распределение значений скорости клубочковой фильтрации у пациентов исследуемой выборки

Среднее значение СКФ при поступлении у исследуемых пациентов составило $69,5 (\pm 17,04)$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Средний базовый показатель СКФ у пациентов с последующим развитием КИОПП составил $68,1 (\pm 24,3)$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, в то время как у пациентов без последующего развития КИОПП аналогичный показатель имел значение $67,2 (\pm 19,8)$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. При сравнении базовых показателей уровня СКФ у пациентов с КИОПП и без КИОПП достоверной разницы обнаружено не было ($P > 0,5$). На представленном ниже графике отображена схожесть базовых значений СКФ исследуемых групп. В группе пациентов с КИОПП суммарное количество пациентов со снижением базового уровня СКФ ниже $60 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ составило 11 (19,2%). Число пациентов с последующим развитием КИОПП, у которых показатель СКФ был ниже $50 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$ составил 5 (8%), при этом наиболее низкий показатель базового СКФ у пациентов с КИОПП находился на уровне $45,2 \text{ мл/мин/}1,73 \text{ м}^2$.

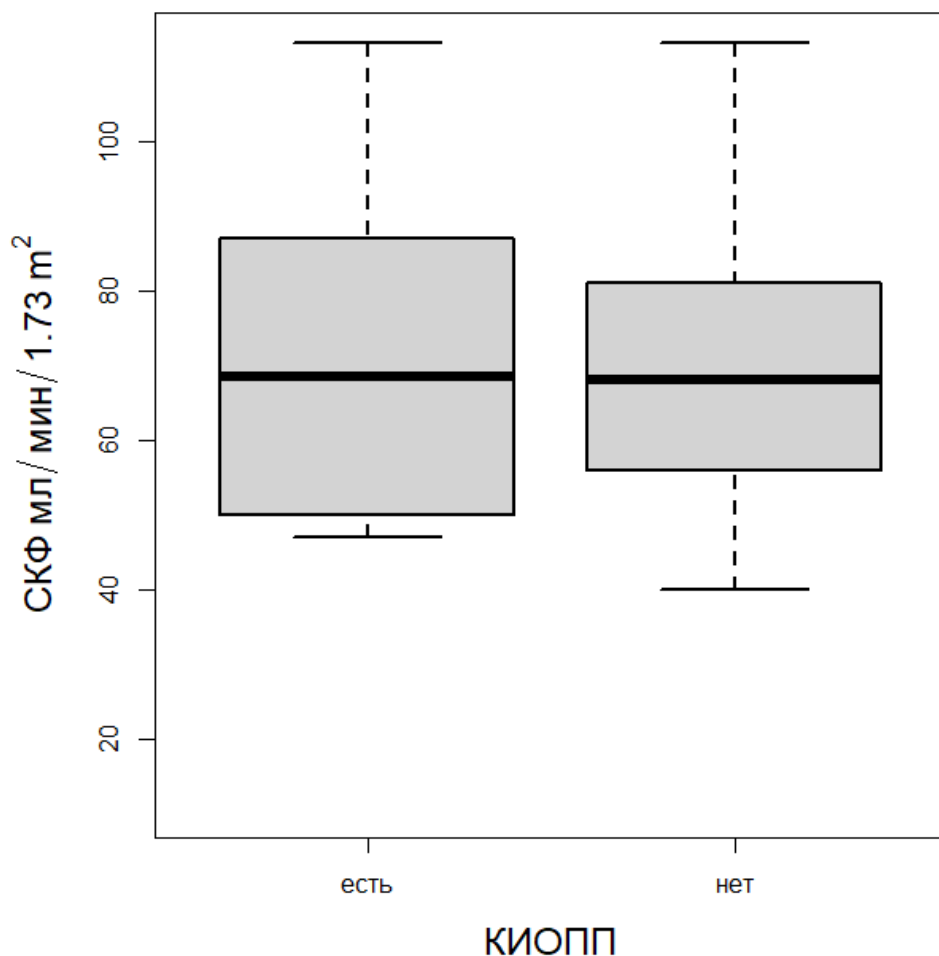


Рис.14. Базовые показатели СКФ у пациентов исследуемых групп

На основании проведенного анализа установлено, что исходное снижение показателей почечной функции (СКФ и уровень креатинина) легкой и средней степени тяжести достоверно не влияет на вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда после проведения коронароангиографии.

3.4. Степень тяжести контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство

Оценка степени тяжести контраст-индуцированного острого повреждения почек производилась на основании шкалы стадий острого почечного повреждения, при этом использовался критерий изменения показателей креатинина сыворотки крови. Характер распределения тяжести острого почечного повреждения показан на рис. 15.



Рис.15. Распределение пациентов с КИОПП относительно стадий острого почечного повреждения

Среди пациентов с верифицированным КИОПП в подавляющем большинстве (84%) встречалась 1 стадия острого повреждения почек, что соответствует 1,5-1,9 кратному увеличению уровня креатинина сыворотки крови относительно исходных значений. У 8 пациентов (14%) отмечалась 2 стадия острого повреждения почек, которая соответствовала повышению уровня креатинина относительно исходных показателей в 2,0-2,9 раз. Всего в одном случае (1,7%) уровень креатинина был повышен в 3,2 раза, на основании чего была выставлена 3 стадия острого почечного повреждения. Более тяжелых вариантов острого повреждения почек среди пациентов с верифицированным контраст-индуцированным острым повреждением почек не отмечалось.

В 7 случаях (12,2%) у пациентов с развившимся КИОПП в анамнезе отмечалось наличие хронической болезни почек С2, С3а, С3б стадий (более тяжелых стадий не отмечалось). В 87,8% случаев имело место развитие острого повреждения почек «de novo». При корреляционном анализе между максимальными значениями кратностей увеличения уровня креатинина и бинарными значениями переменной – «хроническая болезнь почек» констатирована слабая корреляционная связь ($D_{xy}=0,44$). Следует напомнить, что не было выявлено значимого влияния переменной КИОПП в отношении категориальной переменной – хроническая болезнь почек ($P>0,1$).

Таким образом, среди пациентов с инфарктом миокарда после проведения рентгеноконтрастного исследования, которое осложнилось КИОПП отмечается преобладание 1 стадии острого повреждения почек – 84%. Представленное состояние развивалось у пациентов с изначально некомпрометированной функцией почек, либо в условиях хронической болезни почек С2, С3а, С3б стадий.

3.5. Выявление факторов риска развития контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводились коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство

На основании полученных клинических данных, которые отражены в таблицах 1 и 2, отобраны следующие переменные, как предполагаемые факторы риска развития КИОПП: возраст, анемия, гемоглобин крови, фракция выброса левого желудочка, объем введенного контрастного вещества в мл/кг.

Как показано в таблицах 1 и 2, средние значения в группе с КИОПП - $74,5 \pm 7,8$ лет, тогда как в группе пациентов без КИОПП – $66,8 \pm 11,3$ лет. Данные показатели достоверно различны ($P < 0,0001$, $t = 5,22$).

Статистический анализ частотных распределений по возрастным диапазонам (рис. 16) показал достоверные различия ($\chi^2 = 23,9$, $P = 0,003$).

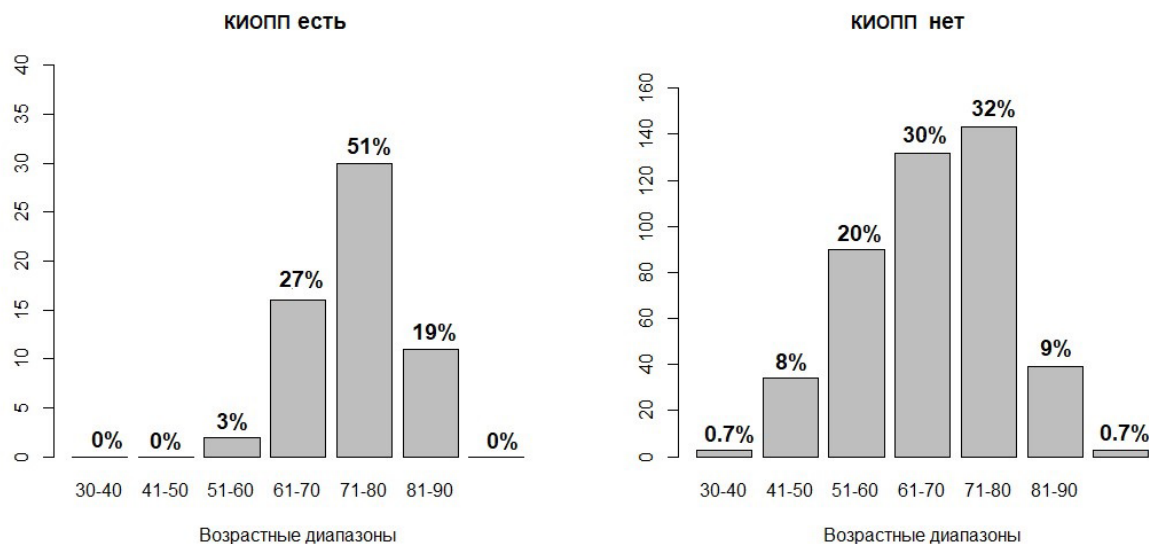


Рис.16. Распределение пациентов по возрастным диапазонам.

Важно заметить, что в группе пациентов с КИОПП более 95% всех случаев приходится на диапазон 61-90 лет, в то время, как у пациентов без КИОПП доля в аналогичном интервале составляла 70%. Так же следует

указать на то, что в группе с КИОПП суммарный возрастной диапазон составил 52-89 лет, в то время как у пациентов без КИОПП зафиксирован интервал – 33-92 года.

Корреляционный анализ переменной возраст с дихотомической переменной – КИОПП показал слабую взаимосвязь ($D_{xy}=0,41$), что показано на рис. 17. Корреляционный анализ, проведенный между переменной возраст и медианой значений уровня креатинина после проведения рентгеноконтрастного исследования, показал наличие очень слабой положительной взаимосвязи ($r=0,22$, $P=0,0001$). Также был осуществлен корреляционный анализ между переменной возраст и максимальными значениями кратности увеличения уровня креатинина в группе пациентов с КИОПП, который показал приблизительно нулевой характер взаимосвязи ($r=0,076$, $P=0,72$).

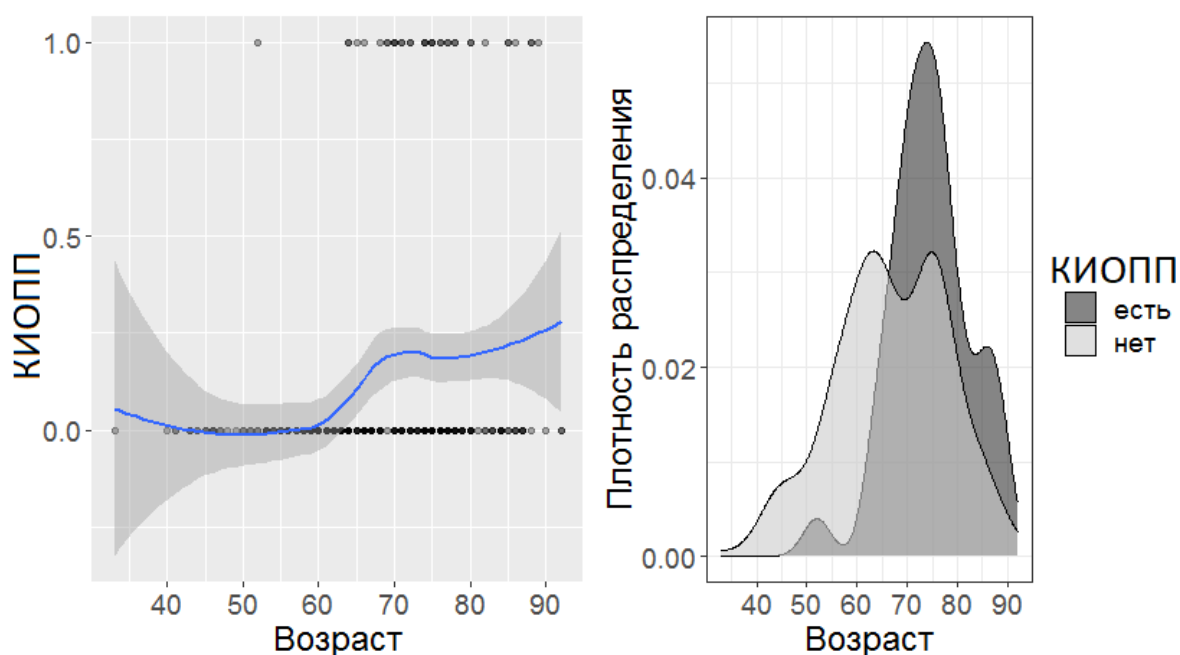


Рис.. 17. Характеристика предполагаемого фактора риска КИОПП: возраст. А) Линия взаимосвязи между возрастом и бинарной переменной КИОПП с 95% доверительным интервалом. Б) Плотность распределения по исследуемым группам.

Следующим этапом оценки переменной – возраст, явился логистический регрессионный анализ с зависимой дихотомической переменной – КИОПП, в результате которого получилась логистическая регрессионная модель вида

$$\text{Logit(КИОПП)} = -7,1503 + 0,072 * \text{Возраст}$$

Уравнение для получения вероятности развития КИОПП будет иметь следующий вид.

$$p_{\text{КИОПП}} = 1 / (1 + \exp(7,1503 - 0,072 * \text{Возраст}))$$

В представленном уравнении фигурируют следующие коэффициенты: «-7,1503» – коэффициент сдвига (α) с 95% доверительным интервалом – от -10,14 до -4,50, соответствующий на графике значению оси y при $x=0$, «0,072» – коэффициент наклона (β) с 95% доверительным интервалом от 0,036 до 0,112. $p_{\text{КИОПП}}$ – вероятность развития КИОПП, $\exp$ – основание натурального логарифма (2,7183). Оба коэффициента полученной модели имели довольно высокую значимость ($P < 0,0001$). Адекватность полученной регрессионной модели подтверждена тестами адекватности регрессионной модели ($P > 0,57$) (d.f.Omnibus test of fit) в условиях случайных генераций выборок на базе имеющейся выборки.

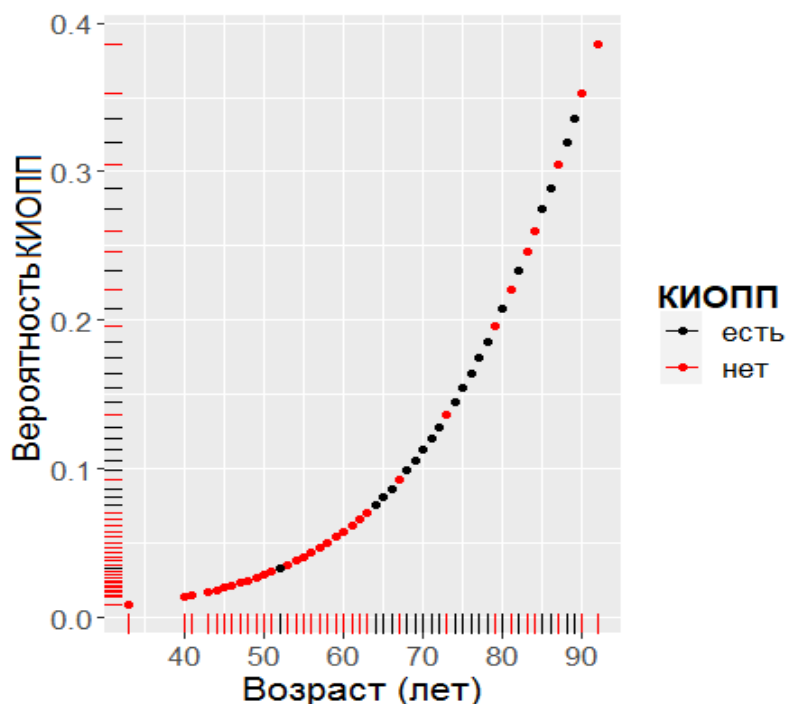


Рис. 18. Вероятность развития КИОПП в зависимости от возраста на основании регрессионного анализа.

В таблице 6 и на рис. 18 отображены значения вероятностей развития КИОПП у исследуемых пациентов в выделенных возрастных диапазонах на основании полученного уравнения регрессии.

Таблица 6. Вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек в зависимости от возраста на основании регрессионного анализа.

Возрастной диапазон	Вероятность развития КИОПП (Р)
30-50 лет	0,8-5%
60-70 лет	5-10,5%
70-80 лет	11-19%
80-90 лет	22-33,5%
90-92 лет	33,6-38,6%

Представленный график показывает, что пациенты с острым инфарктом миокарда в возрасте до 50 лет имеют невысокую вероятность развития острого повреждения почек после использования рентгеноконтрастных средств для коронароангиографии.

Вероятность развития КИОПП значительно повышается у пациентов с инфарктом миокарда старше 80 (выше 22%), а группа пациентов с инфарктом миокарда старше 90 лет, условно может быть расценена, как группа очень высокого риска развития КИОПП.

Следует заметить, что в группе пациентов с КИОПП отсутствовали представители в возрастном диапазоне до 50 лет и старше 90 лет, что может вызвать сомнения в достоверности имеющихся значений вероятности у пациентов этих возрастных групп. Тем не менее, считаю необходимостью еще раз отметить, что адекватность представленной модели подтверждается достаточным объемом выборки для проведения регрессионного анализа, а также тестами оценки адекватности регрессионной модели в условиях многократных случайных генераций выборок на основе имеющейся.

На основании полученного уравнения регрессии построена ROC-кривая (рис.19) – графическая оценка качества бинарной классификации,

количественным выражением которой является площадь под представленной кривой (на графике – AUC). Значение - 0,75 в данном случае можно интерпретировать, как способность данной модели в 75% случаев правильно определять наличие или отсутствие КИОПП на основании интервальной переменной – возраст, что может считаться оптимистичным прогностическим показателем.

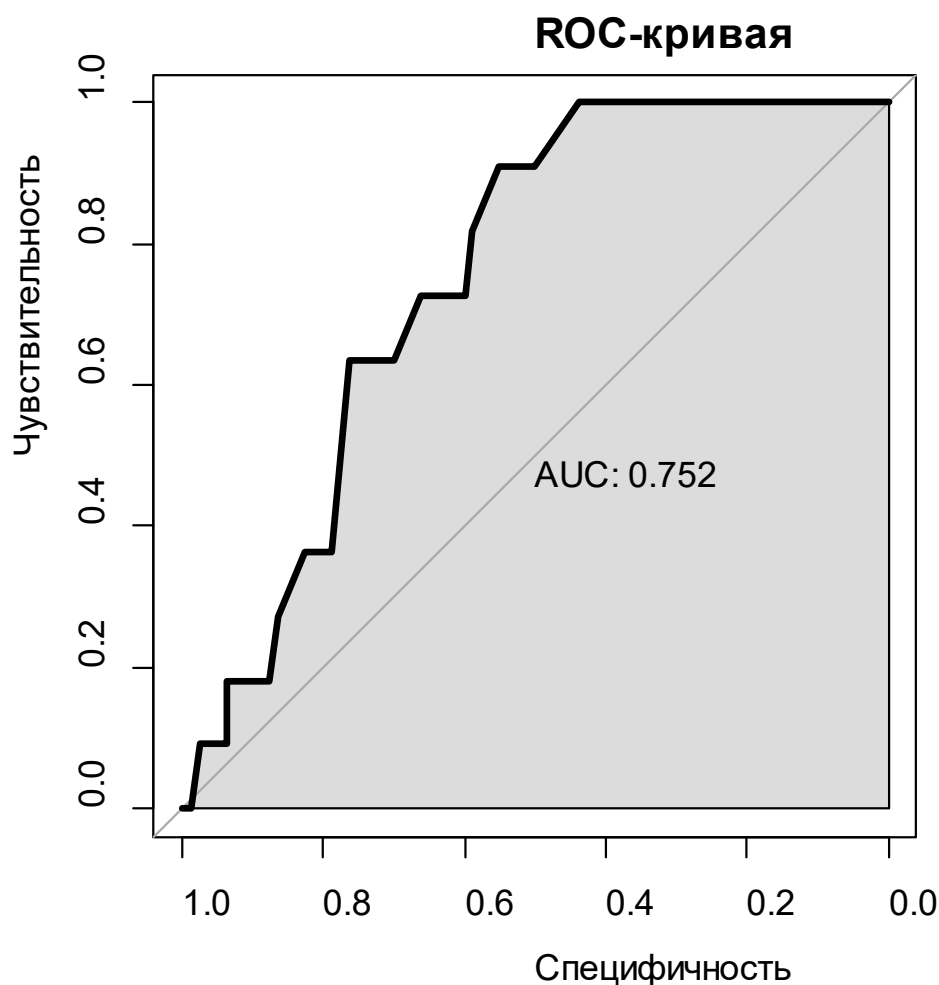


Рис. 19. ROC-кривая, построенная на основании регрессионной логистической модели с независимой переменной - возраст

Анемия, согласно критериям ВОЗ, диагностируется при снижении уровня гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин. На основании представленных в таблице 1 и 2 данных в группе пациентов с КИОПП анемия встречалась в 44,4% случаев (26 пациентов), в группе пациентов с нескомпрометированной функцией почек в 23% случаев (102

пациента), что на основании использованных статистических методов оказалось достоверно различным ($\chi^2=14,3$, $P=0,0001$).

Было также оценено распределение анемий в зависимости от степени тяжести на основании следующей шкалы: легкая степень (гемоглобин крови не ниже 110 г/л), умеренная степень (гемоглобин крови в диапазоне 80 – 110 г/л) и тяжелая степень (гемоглобин крови ниже 80 г/л). В обеих группах отмечалось явное превалирование анемий легкой степени: 76% в группе с КИОПП и 82% в группе без КИОПП. Доля анемий средней степени у пациентов с КИОПП и без КИОПП составляла соответственно 15% и 12%. Анемии тяжелой степени у пациентов с КИОПП встречались в 2 случаях (7%), а у пациентов без КИОПП в 5 случаях (5%). Наиболее низкий показатель уровня гемоглобина в группе КИОПП составлял – 78г/л, в группе без КИОПП – 45 г/л. Характер распределения по степеням тяжести в исследуемых группах не различался ($\chi^2=0,47$, $P=0,78$)



Рис. 20. Распределение анемий в исследуемых группах по степеням тяжести.

Критерий диагностики анемии – показатель уровня гемоглобина крови в г/л достоверно различался в группах с КИОПП и без КИОПП ($t=2,32$, $P=0,02$). Среднее значение уровня гемоглобина при поступлении в группе с КИОПП составило $129,1 \pm 17,8$ г/л, у пациентов без КИОПП – $136,4 \pm 17,6$ г/л (рис. 21). Как показано на рис. 22, характер распределения переменной гемоглобин в группах был идентичен. При корреляционном анализе между переменной уровня гемоглобина в интервальной шкале и дихотомической переменной – наличие КИОПП, отмечается слабо выраженная отрицательная взаимосвязь ($D_{xy}=-0,27$).

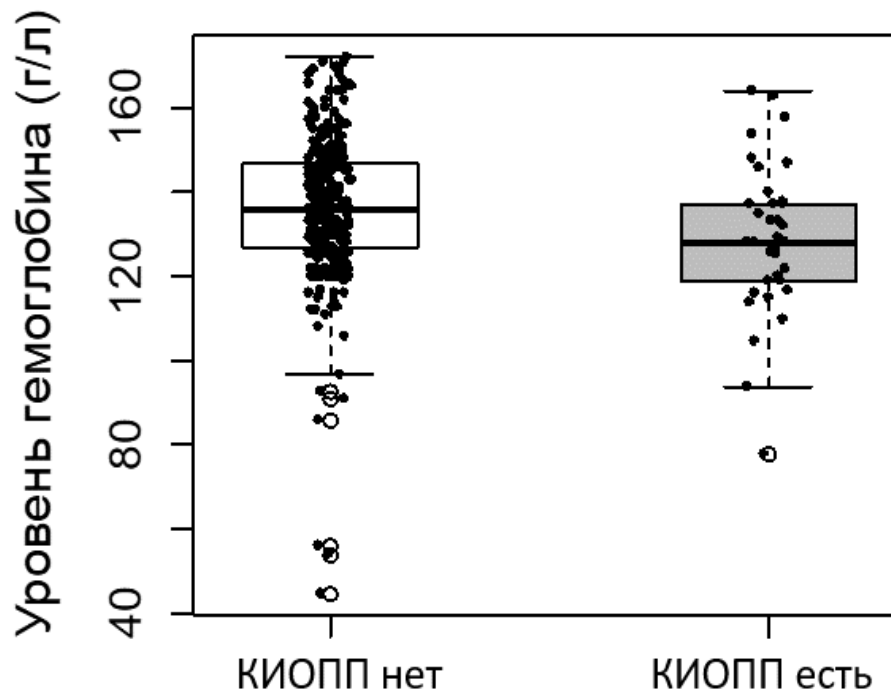


Рис. 21. Параметры переменной - уровень гемоглобина у пациентов исследуемых групп

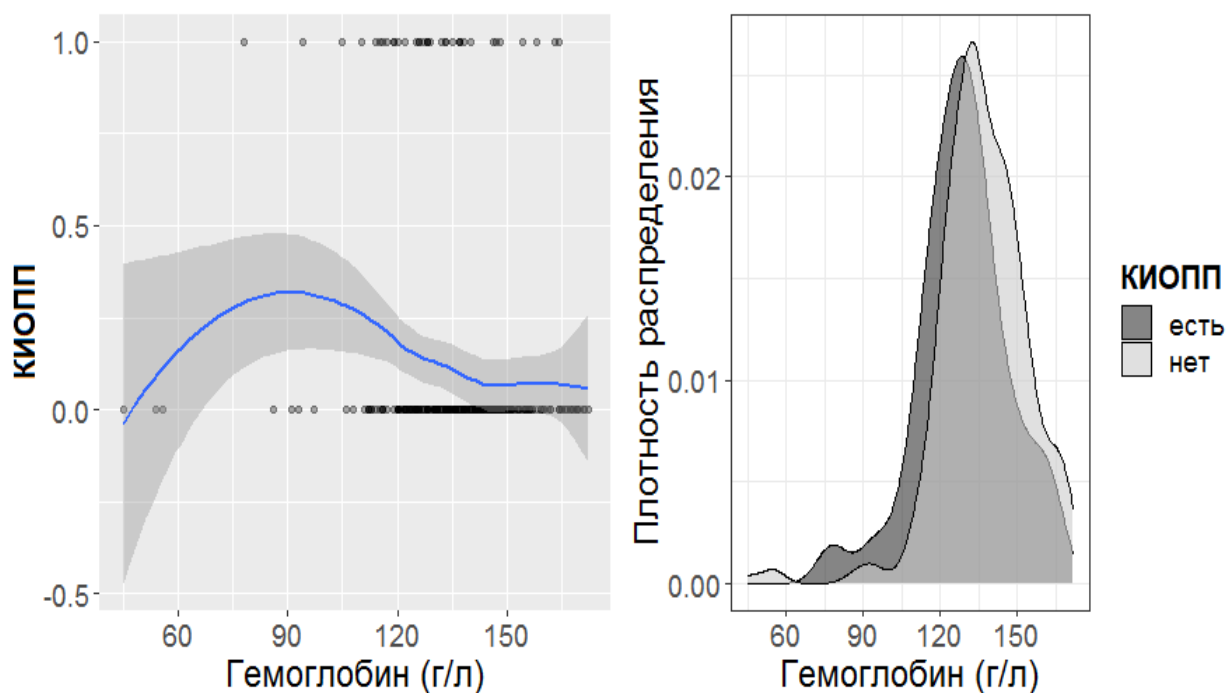


Рис. 22. Характеристика предполагаемого фактора риска КИОПП: гемоглобин. А) Линия взаимосвязи между уровнем гемоглобина и бинарной переменной КИОПП с 95% доверительным интервалом. Б) Плотность распределения по исследуемым группам.

С целью оценки характера зависимости развития острого повреждения почек от анемии выполнено три варианта регрессионного анализа. В первом случае – зависимой переменной явился показатель уровня гемоглобина в г/л, во втором – наличие или отсутствие анемии, в третьем – анемия представлена в формате степеней тяжести (3 номинальных значения). Из представленных трех вариантов, статистически достоверное регрессионное уравнение получилось только в отношении независимой дихотомической переменной анемия («есть» и «нет»), которое имело следующий вид:

$$\text{Logit(КИОПП)} = -2,3026 + 0,9008 * \text{Анемия} \quad (0 \text{ — если нет, } 1 \text{ — если есть})$$

$$p\text{КИОПП} = 1 / (1 + \exp(2,3026 - 0,9008 * \text{Анемия}))$$

В представленном уравнении фигурируют следующие коэффициенты: «-2,3026» – коэффициент сдвига (α) с 95% доверительным интервалом – от -2,793 до -1,869, соответствующий на графике значению оси y при $x=0$, «0,9008» -коэффициент наклона (β) с 95% доверительным интервалом от 0,175 до 1,614. $p_{\text{КИОПП}}$ – вероятность развития КИОПП, $\exp$ – основание натурального логарифма (2,7183). Оба коэффициента полученной модели имели высокую значимость ($P < 0,02$). Адекватность полученной регрессионной модели подтверждена специализированными тестами для оценки регрессионных моделей ($P > 0,06$) (d.f.Omnibus test of fit) в условиях случайных генераций выборок на базе имеющейся выборки.

На основании полученного уравнения регрессии были определены вероятности развития КИОПП после проведения рентгеноконтрастного исследования у пациентов с острым инфарктом миокарда: вероятность при отсутствии анемии составила 9%, а при наличии анемии - 19%, что может быть расценено, как категория умеренного риска.

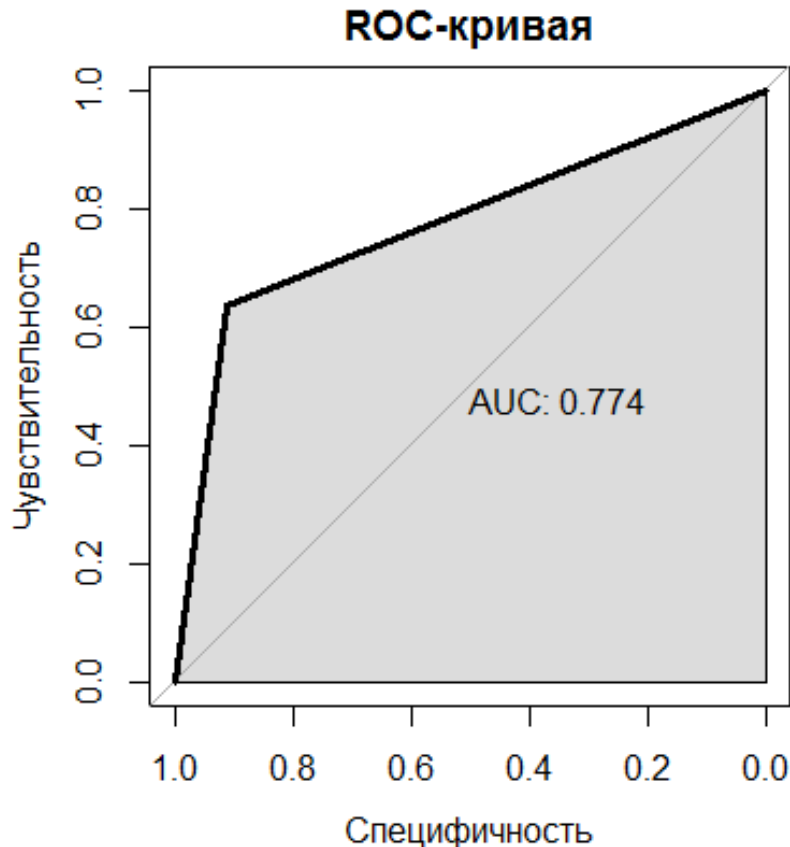


Рис. 23. ROC-кривая, построенная на основании регрессионной логистической модели с бинарной независимой переменной - анемия

На основании полученного уравнения регрессии построена ROC-кривая (рис. 23). Площадь под построенной кривой - 0,77 (77%). Полученное значение можно интерпретировать, как способность регрессионной модели в 77% случаев правильно определять наличие или отсутствие КИОПП на основании бинарной переменной – анемия, что может считаться оптимистичным прогностическим показателем.

Следующий предполагаемый фактор риска развития КИОПП у пациентов с ОИМ и проведением КАГ – объем введенного контрастного вещества на единицу массы тела (мл/кг). Следует напомнить, что у пациентов с КИОПП данный показатель имел следующие значения: 1,7 (1,2;2,6), а у пациентов без КИОПП соответственно: 1,4 (1,0;1,9). Распределение переменных отличалось от нормального с т.н. положительной асимметрией (рис.6), при этом у пациентов группы с КИОПП асимметрия была выражена в большей степени. Констатируется значимое различие между представленными переменными ($W=919$, $P=0,04$). После преобразования исследуемых переменных методом 'Tukey's ladder of powers' произведено сравнение данных методом критерия Стьюдента, который показал еще более значимые различия ($t=-3,9677$, $P=0,01$).

Корреляционный анализ переменной «объем контраста» с дихотомической переменной – КИОПП показал слабую взаимосвязь ($D_{xy}=0,39$), что хорошо видно на графиках (рис. 24, 25). Корреляционный анализ, проведенный между переменной возраст и медианными значениями уровня креатинина после проведения рентгеноконтрастного исследования, показал наличие очень слабой положительной взаимосвязи ($r=0,28$, $P=0,001$). Также был осуществлен корреляционный анализ между переменной возраст и максимальными значениями кратности увеличения уровня креатинина в группе пациентов с КИОПП, который не показал значимых взаимосвязей ($r=0,16$, $P=0,32$).

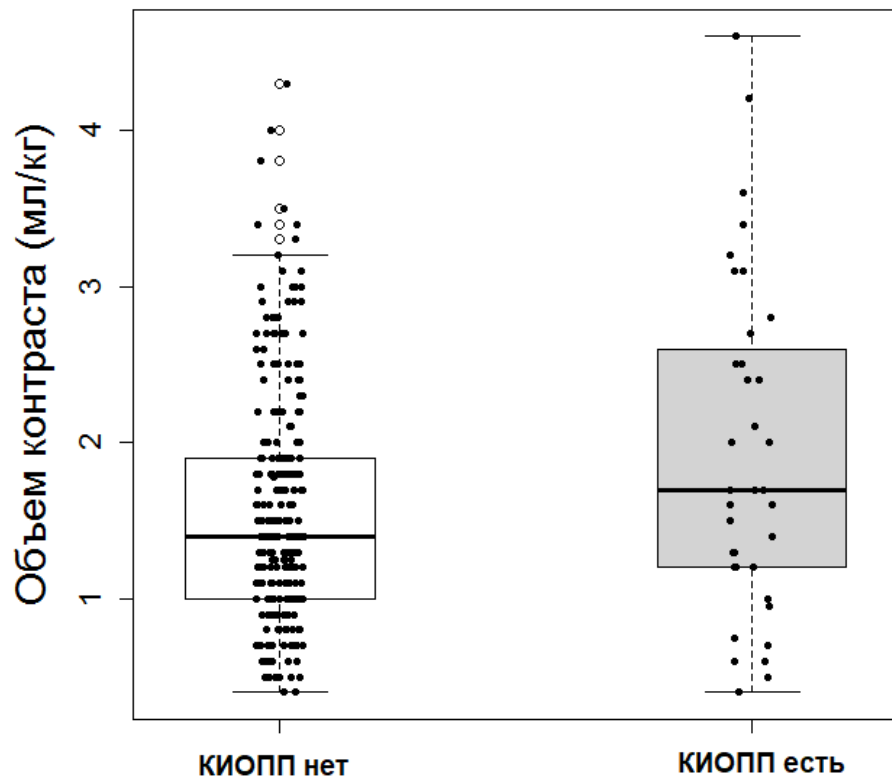


Рис. 24. Параметры переменной – объем контраста (мл/кг) у пациентов исследуемых групп

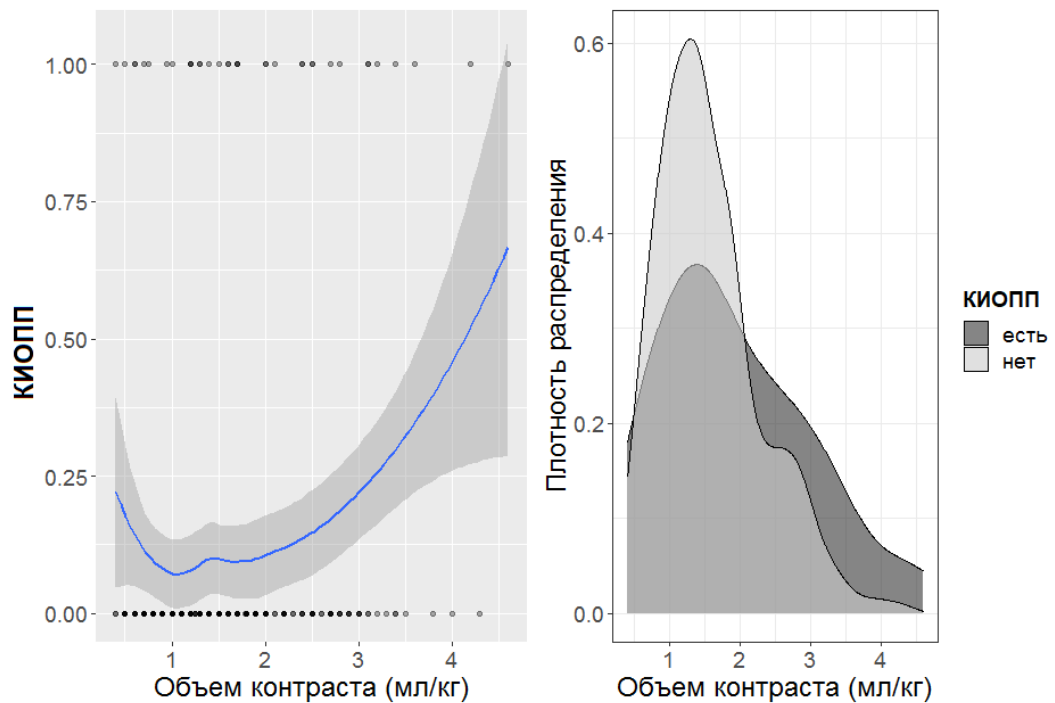


Рис. 25. Характеристика предполагаемого фактора риска КИОПП: гемоглобин. А) Линия взаимосвязи между объемом контраста и бинарной переменной КИОПП с 95% доверительным интервалом. Б) Плотность распределения по исследуемым группам.

Результатом проведенного логистического регрессионного анализа, в котором фигурировала зависимая бинарная (дихотомическая) переменная - КИОПП и независимая переменная – объем контраста на единицу массы тела (мл/кг) явилось регрессионное уравнение следующего вида.

$$\text{Logit(КИОПП)} = -2,9004 + 0,5200 \cdot \text{Объем контраста(мл/кг)}$$

Уравнение для получения вероятности развития КИОПП будет иметь следующий вид.

$$p_{\text{КИОПП}} = 1 / (1 + \exp(2,9004 - 0,5200 \cdot \text{Объем контраста}))$$

В представленном уравнении фигурируют следующие коэффициенты: «-2,9004» – коэффициент сдвига (α) с 95% доверительным интервалом – от -3,76 до -2,10, соответствующий на графике значению оси y при $x=0$, «0,5200» - коэффициент наклона (β) с 95% доверительным интервалом от 0,11 до 0,92. $p_{\text{КИОПП}}$ – вероятность развития КИОПП, $\exp$ – основание натурального логарифма (2,7183). Оба коэффициента полученной модели имели довольно высокую значимость ($P < 0,02$). Адекватность полученной регрессионной модели подтверждена тестами адекватности регрессионной модели ($P > 0,1$) (d.f.Omnibus test of fit) в условиях случайных генераций выборок на базе имеющейся выборки.

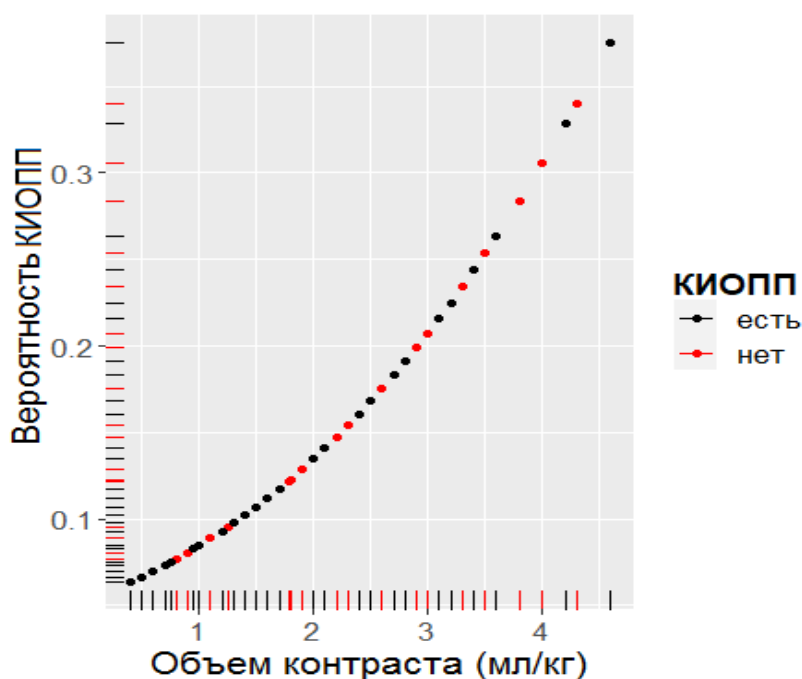


Рис. 26. Вероятность развития КИОПП в зависимости от объема контрастного вещества (мл/кг) на основании регрессионного анализа.

В таблице 7 и на рис. 26 отображены значения вероятностей развития КИОПП у исследуемых пациентов в выделенных возрастных диапазонах на основании полученного уравнения регрессии.

Таблица 7. Вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек в зависимости от объема введенного контраста на единицу массы тела (мл/кг).

Объем контрастного вещества (мл/кг)	Вероятность развития КИОПП
0,4-1,0	6,3-8,4%
1,0-1,5	8,4-10,7%
1,5-2,0	10,7-13,4%
2,0-2,5	13,4-16,7%
2,5-3,0	16,7-20,7%
3,0-3,5	20,7-25,3%
3,5-4,0	25,3-30,5%
4,0-4,6	30,5-37%

Представленные данные вероятности развития КИОПП в зависимости от объема контрастного вещества в табличном и графическом отображении показывают, что при введении контрастного вещества до 2,5 мл/кг имеется относительно невысокая степень риска развития острого повреждения почек. Введение контрастного вещества более 3,0 мл/кг может быть расценено, как относительно высокий риск развития КИОПП.

На основании полученного уравнения регрессии построена ROC-кривая (рис. 27). Значение - 0,7 в данном случае можно интерпретировать, как способность данной модели в 70% случаев правильно определять наличие или отсутствие КИОПП на основании интервальной переменной – объем контрастного вещества (мл/кг), что может считаться оптимистичным прогностическим показателем.

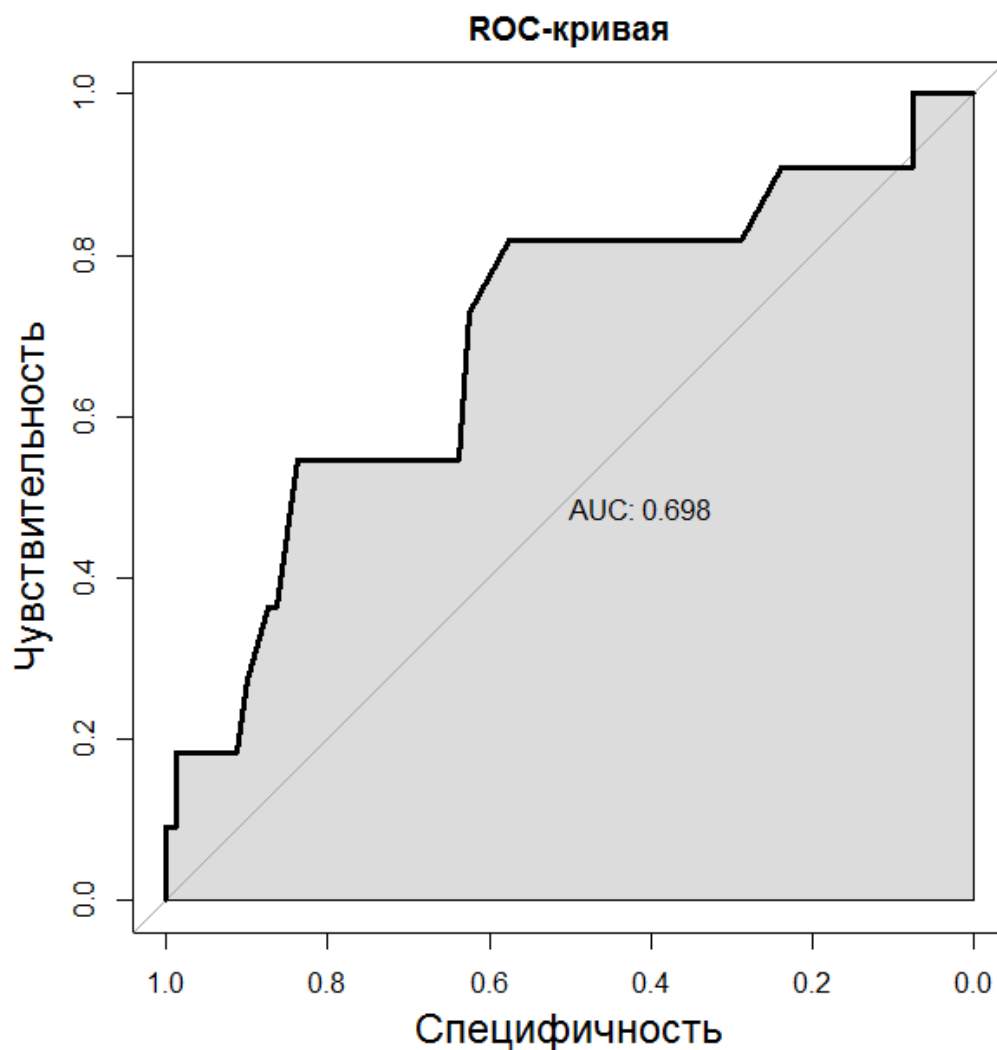


Рис. 27. ROC-кривая, построенная на основании регрессионной логистической модели с бинарной независимой переменной – объемом контрастного вещества (мл/кг).

Последний из выделенных на первом этапе вероятных факторов риска – фракция выброса левого желудочка, которая в группе пациентов с КИОПП имела значения – 48,5 (46,0;52,6) %, а в группе пациентов без КИОПП – 49,0 (46,0; 48,0)%.

Несмотря на то, что медианная разница составляет всего 0,5%, ранговый статистический анализ определил наличие достоверных различий ($W=5590$, $P=0,044$). На ниже представленном графике (рис. 28) видно, что в группе пациентов без КИОПП разброс значений выражен больше, а в группе пациентов с КИОПП наиболее выраженная скученность значений отмечается в интервале 44-50%.

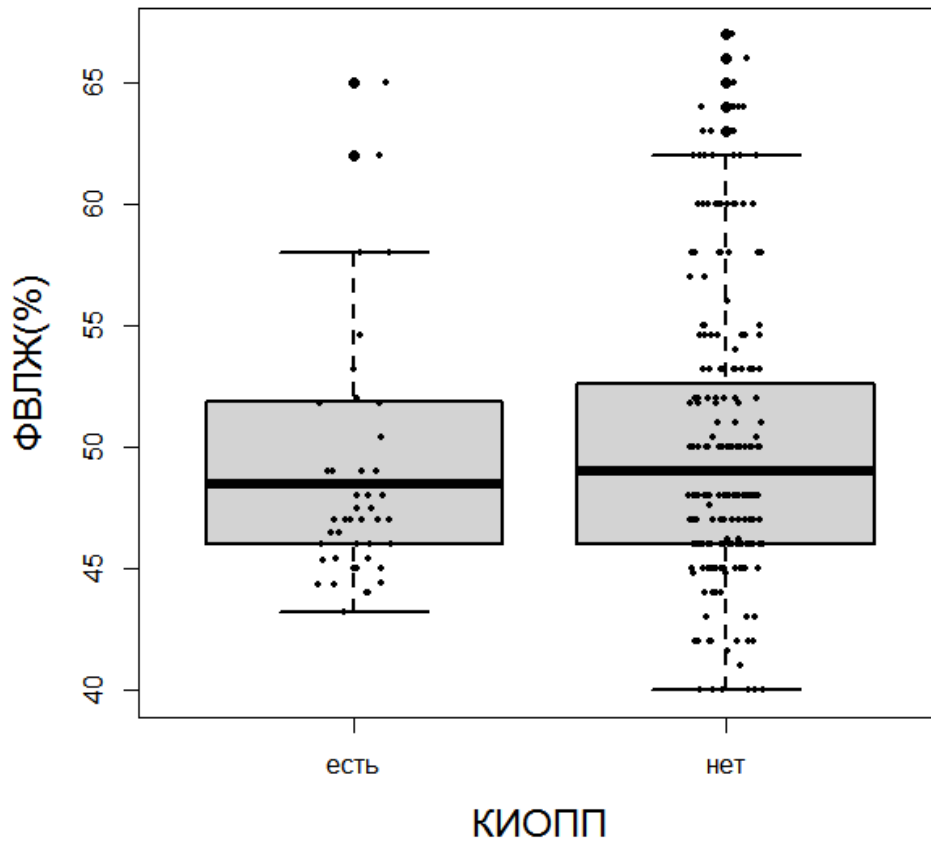


Рис. 28. Параметры переменной – фракция выброса левого желудочка (%) у пациентов исследуемых групп

На рисунке 29 отчетливо видно асимметричное распределение переменной исследуемого признака, при этом отмечается схожесть характера распределения в обеих исследуемых группах. Оценивая возможную взаимосвязь между переменной фракции выброса левого желудочка и бинарной переменной КИОПП, выполнен корреляционный анализ, который показал слабо выраженную отрицательную взаимосвязь ($D_{xy} = -0,25$). Графически данная взаимосвязь отображена на рис. 29.

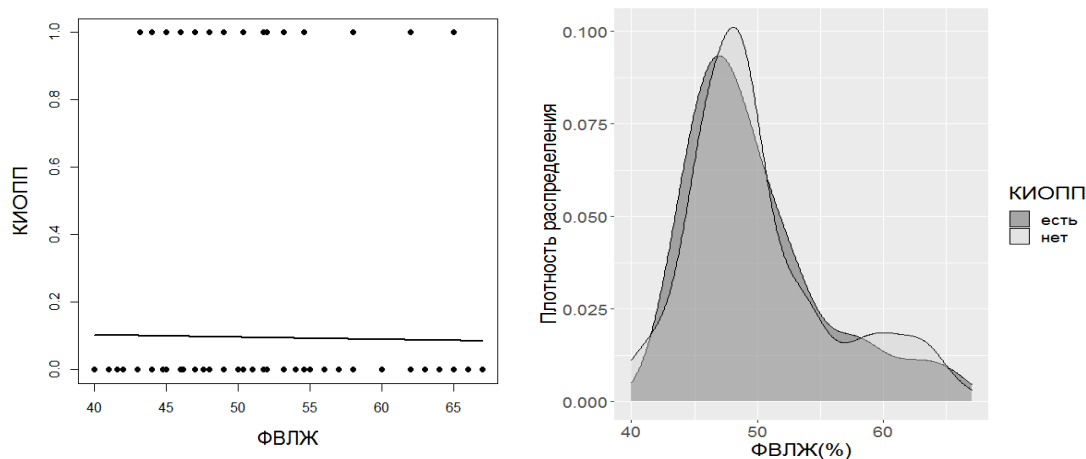


Рис. 29 Характеристика предполагаемого фактора риска КИОПП: фракция выброса левого желудочка. А) Линия взаимосвязи между ФВ и бинарной переменной КИОПП с 95% доверительным интервалом. Б) Плотность распределения по исследуемым группам.

Выполненный регрессионный анализ показал недостоверную значимость коэффициентов уравнения регрессии: коэффициент сдвига α – $P=0,7$, коэффициента наклона β – $P=0,0504$.

Таким образом, несмотря на значимость различий между значениями фракции выброса левого желудочка исследуемых групп, рассматриваемый критерий не может считаться достоверными предиктором развития КИОПП.

Проведенный анализ клинических и лабораторных факторов у пациентов исследуемых групп позволил предварительно выделить три статистически значимых фактора риска развития КИОПП: наличие анемии, возраст и объем вводимого контрастного вещества в перерасчете на единицу массы тела.

3.6. Фактор полиморбидности в развитии контраст–индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство

Полиморбидность - наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития [17]. 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 ($\chi^2=0,42$, $P=0,51$). У 13 пациентов (22,8%) отмечено сочетание гипертонической болезни и сахарного диабета. Хроническая ишемия головного мозга отмечена у 11 пациентов (19%), среди которых преобладала третья степень поражения (80%). Достоверной разницы с группой сравнения также выявлено не было ($\chi^2=0,24$, $P=0,62$). Из группы пациентов с хронической ишемией головного мозга у 5 человек (8,7%) в анамнезе отмечено острое нарушение мозгового кровообращения. Остальные

заболевания в группе с КИОПП встречались гораздо реже, среди которых: язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки – 6 человек (10,5%), хроническая обструктивная болезнь легких – 5 человек (8,7%), ревматическая болезнь сердца – 3 человека (5,2%), атеросклеротическая болезнь артерий нижних конечностей, желчнокаменная болезнь и заболевания щитовидной железы – по 2 человека (3,5%). Во всех случаях значимой разницы между исследуемыми группами не обнаружено ($P>0,1$). Следует упомянуть о наличии 7 случаев хронической болезни почек и 26 случаев диагностированной анемии, что было описано в предыдущих подглавах. Графическое изображение наличия сопутствующих заболеваний у пациентов с диагностированной КИОПП отмечено на рис. 30.



Рис. 30. Соотношение встречаемости диагностированных заболеваний у пациентов с КИОПП.

ГБ-гипертоническая болезнь

СД-сахарный диабет

ХИМ-хроническая ишемия головного мозга

ЯБ-язвенная болезнь желудка или ДПК

ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

ХОБЛ-хроническая обструктивная болезнь легких

АсАНК – атеросклероз артерий нижних конечностей

БЦЖ – болезни щитовидной железы

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ХБП – хроническая болезнь почек.

В представленный график не включена дислипидемия, которая не является нозологической единицей, встречавшаяся у пациентов с КИОПП в 16 случаях (28%). Достоверной разницы между группами с КИОПП и без КИОПП по данному критерию также выявлено не было ($\chi^2=0,12$, $P=0,72$).

Отдельно следует упомянуть, что не обнаружено значимого влияния на развитие КИОПП такого фактора, как наличие у пациентов ХБП ($\chi^2=2,4$, $P=0,11$). У пациентов с КИОПП отмечено 7 случаев пациентов с ХБП (12%), при этом, во всех случаях отмечена 1-2 стадия заболевания. У пациентов без КИОПП, рассматриваемая патология отмечена в 26 случаях (5%), при этом у 4 (0,9%) пациентов отмечена 3а стадия ХБП, в остальных 22 (4,9%) случаях отмечена 1-2 стадия заболевания.

В среднем, за весь срок пребывания пациентов в стационаре уровень креатинина у полиморбидных пациентов имел показатель – 127 мкмоль/л (95; 179), у неполиторбидных – 130 мкмоль/л (91; 179). Двухфакторный дисперсионный анализ показал отсутствие значимого влияния фактора полиморбидности на временные изменения показателей уровня креатинина плазмы крови у пациентов с КИОПП. Парные сравнения в каждый из временных отрезков, которые были проведены, как с преобразованными значениями (метод Тьюка) при помощи Т-теста, так и с непреобразованными значениями при помощи U-критерия Манна-Уитни, не показали значимых различий между показателями креатинина у полиморбидных и неполиторбидных пациентов в группу с КИОПП.

Проведен сравнительный анализ относительно основного критерия КИОПП – показателя сывороточного креатинина (рис. 31). Медиана уровня креатинина у полиморбидных пациентов имела показатель – 127 мкмоль/л (95; 179), у неполиторбидных – 130 мкмоль/л (91; 179). Двухфакторный дисперсионный анализ показал отсутствие значимого влияния фактора полиморбидности на временные изменения показателей уровня креатинина плазмы крови у пациентов с КИОПП. Парные сравнения, которые были проведены, как с логарифмически преобразованными значениями при помощи

Т-теста, так и с преобразованными значениями при помощи критерия Манна-Уитни, не показали значимых различий между показателями креатинина у полиморбидных и неполиморбидных пациентов.

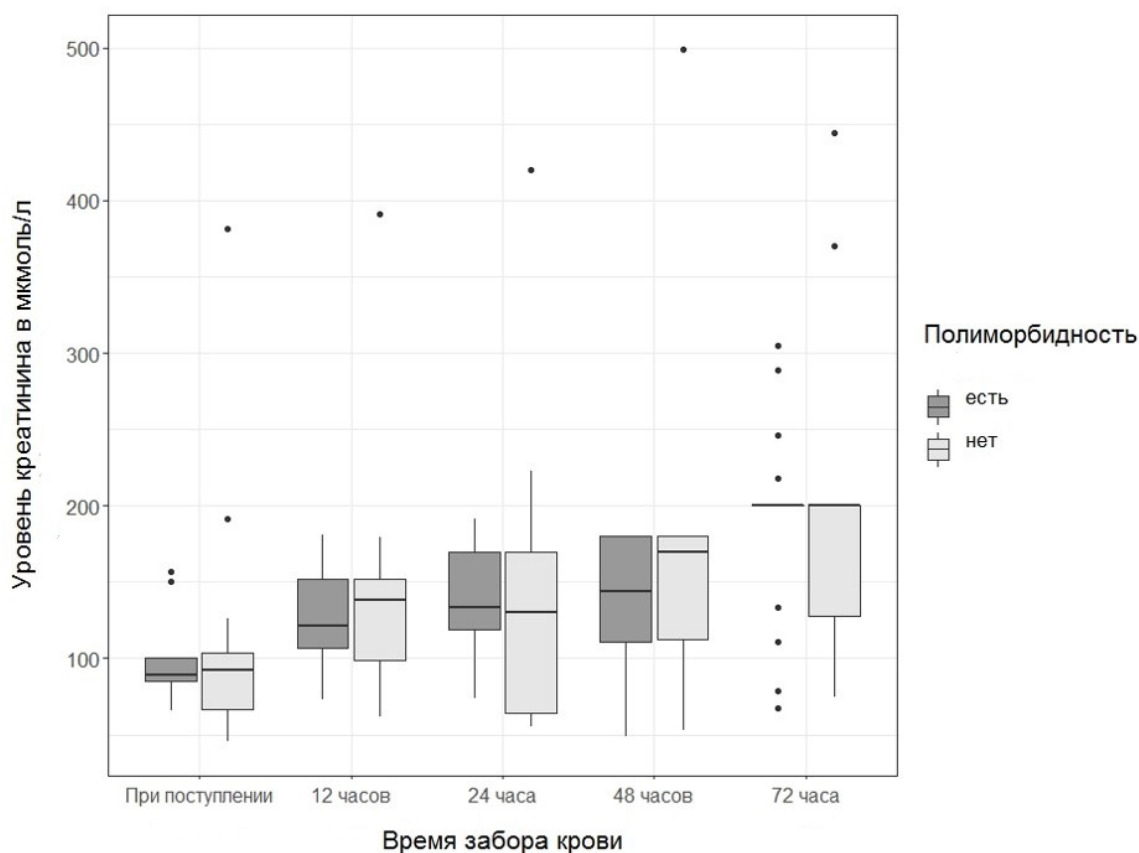


Рис. 31. Распределение показателей креатинина в зависимости от времени забора крови и наличия полиморбидности

Следующим этапом 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. В таб. 8 отражены заболевания, установленные у наблюдаемых пациентов и им соответствующие баллы. При расчете индекса Чарлсона суммируются баллы определенных заболеваний плюс добавляется балл за каждую декаду жизни при достижении пациентом возраста в 50 лет. За наличие у пациентов инфаркта миокарда баллы не добавлялись.

Таблица 8. Шкала оценки индекса полиморбидности Чарлсона у пациентов с инфарктом миокарда, которым проводилось ЧКВ.

Сопутствующее заболевание	Баллы
Застойная сердечная недостаточность	1
Язвенная болезнь желудка и ДПК	1
ХОБЛ	1
Артериальная гипертензия	1
Ревматическая болезнь сердца	1
Транзиторное нарушение мозгового кровообращения. Хроническая ишемия головного мозга	1
Наличие поражений периферических сосудов, включая наличие шунтов	1
Сахарный диабет без осложнений	1
Сахарный диабет с осложнениями	2
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или гемипарезом	2
Хроническая болезнь почек 4-5 стадии	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2

Несмотря на то, что на рисунке 32, представленном ниже, заметно некоторое различие в распределении показателей индекса Чарлсона, статистический анализ не показал значимых различий ($\chi^2=43$, $P=0,3$). В частности, в группе пациентов без КИОПП у 198 пациентов (44,6%) отмечались показатели 1-2 балла индекса Чарлсона, в то время как в группе пациентов с КИОПП минимальный показатель индекса соответствовал 3. В группе без КИОПП показатели индекса Чарлсона в диапазоне 3-4 балла встречались в 43,4% случаев (193 пациента), тогда как в группе с КИОПП доля пациентов с аналогичными показателями составила 33,3% (19 пациентов).

Более высокие показатели индекса Чарлсона в обеих группах были представлены в значительно меньшем доленом объеме (рис. 32).

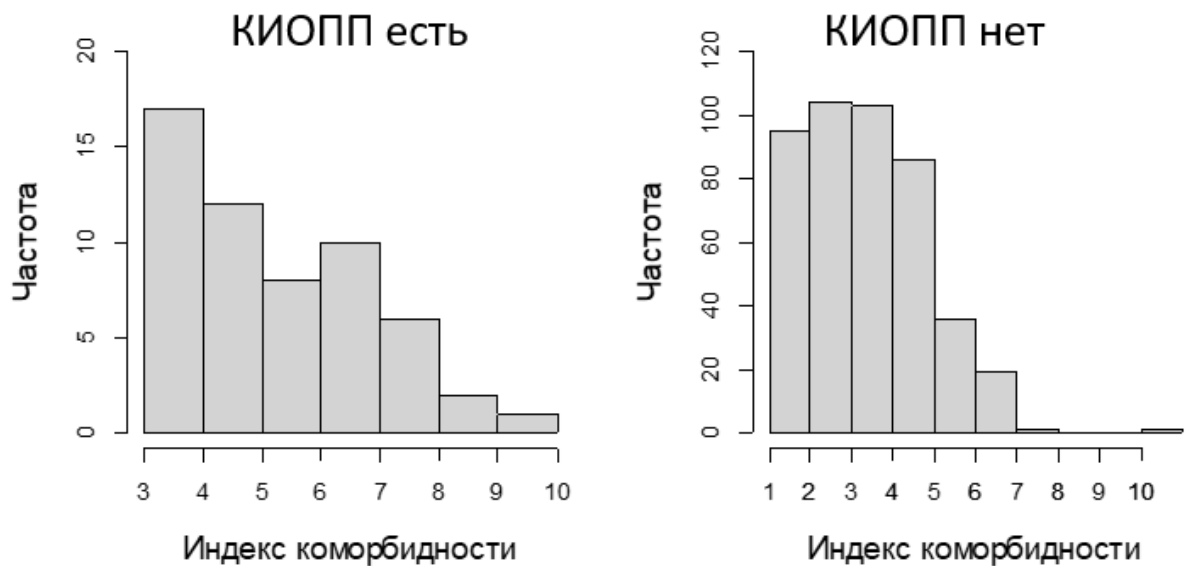


Рис. 32. Индекс коморбидности Чарлсона у пациентов исследуемых групп

Таким образом, настоящее исследование не показало значимости влияния фактора полиморбидности на возникновение КИОПП. В отношении пациентов с острым инфарктом миокарда, требующих проведения экстренной КАГ и ЧКВ по жизненным показаниям, не следует акцентировать внимание на фактор полиморбидности.

3.7. Модель оценки риска развития контраст–индуцированного острого повреждения почек после проведения чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда

Как уже отмечалось, в выборке из 501 пациента, КИОПП, согласно современным критериям было верифицировано в 57 случаев. На основании двухэтапного статистического анализа в качестве предикторов выделены следующие переменные: возраст, анемия и объем контраста в миллилитрах на килограмм массы тела. Переменная - анемия представлена, как категориальная, остальные переменные использовались в качестве непрерывных числовых значений. Тест Хосмера-Лемешев 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. 33).

Таблица 9. Мультивариативные предикторы риска развития КИ-ОПП 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

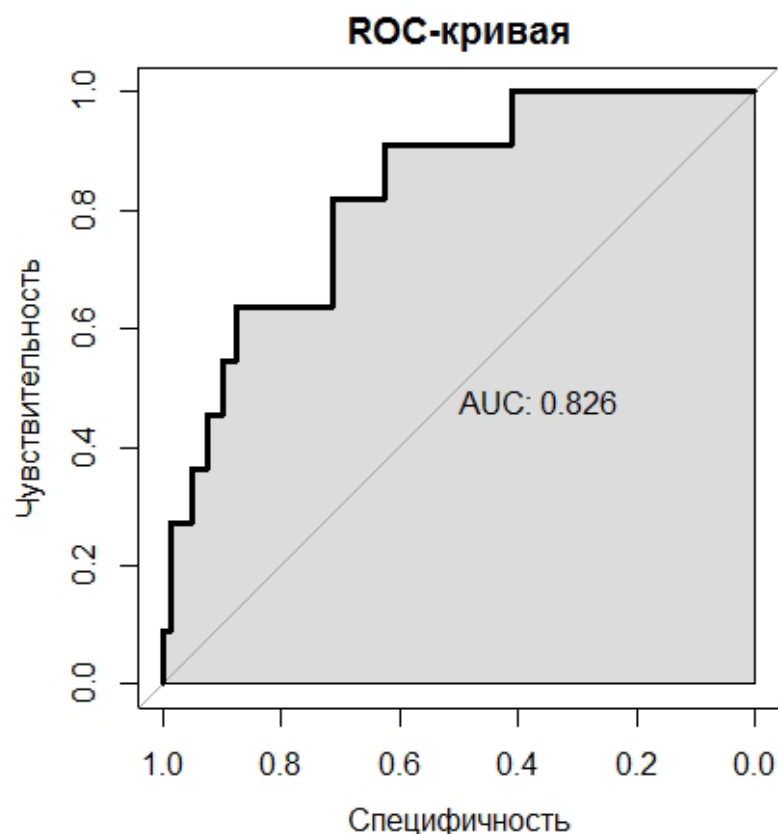


Рис. 33. ROC-кривая логистического анализа степени риска развития КИОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда.

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 таб. 9 видно, что наибольшая доля в шкале оценки риска КИОПП и наиболее широкая величина доверительного интервала принадлежит анемии, что объясняется тем, что данная переменная имеет биномиальный 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» (рис. 34) 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» (рис. 35) характеризовалась отклонением от нормального закона распределения с позитивной асимметрией, как в общей выборке, так и в группах пациентов с КИОПП и с некомпromетированной 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 ($p=0,04$).

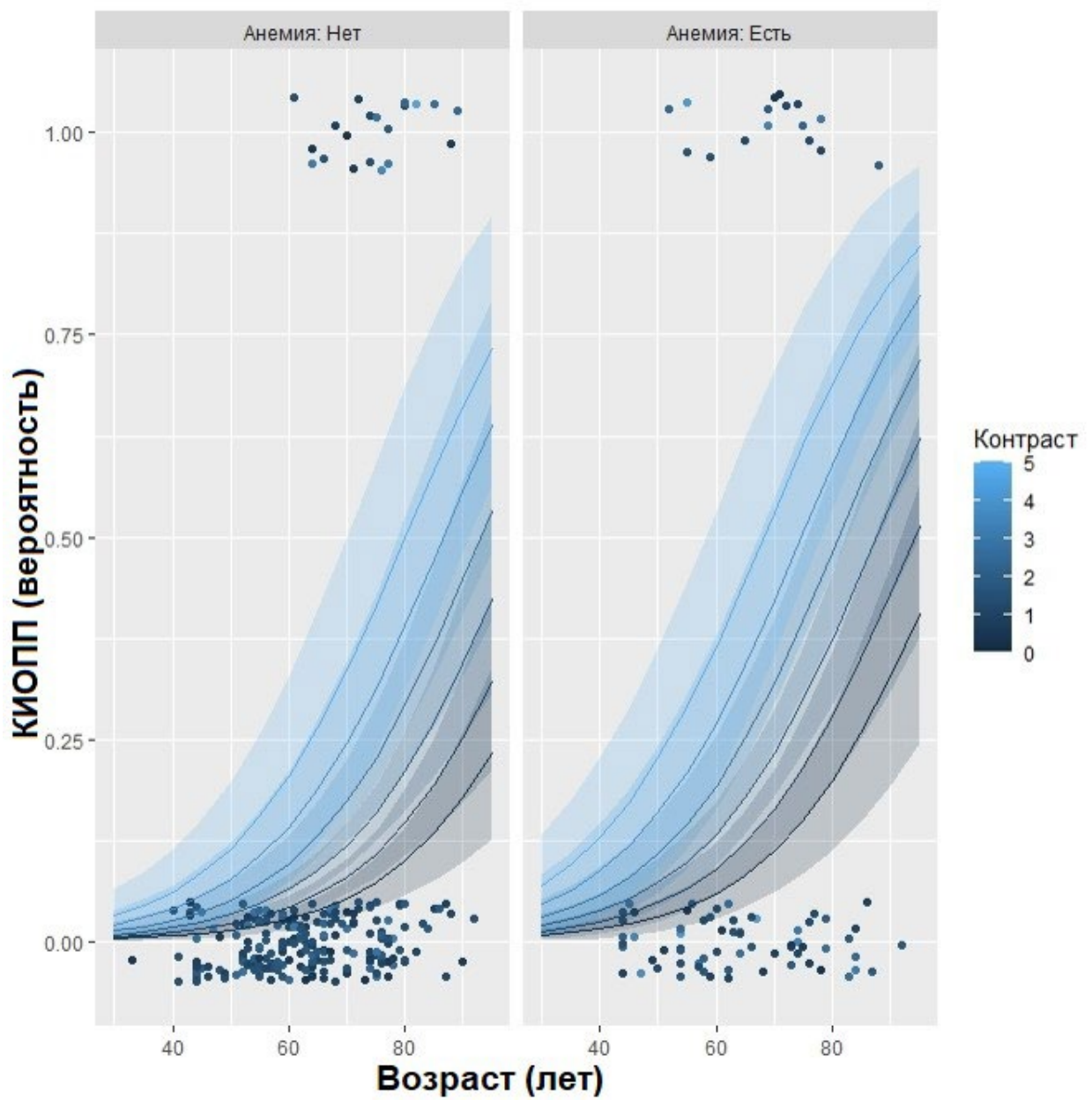


Рис. 34. Вероятность развития КИОПП в зависимости от возраста, объема контрастного вещества (мг/мл) и анемии

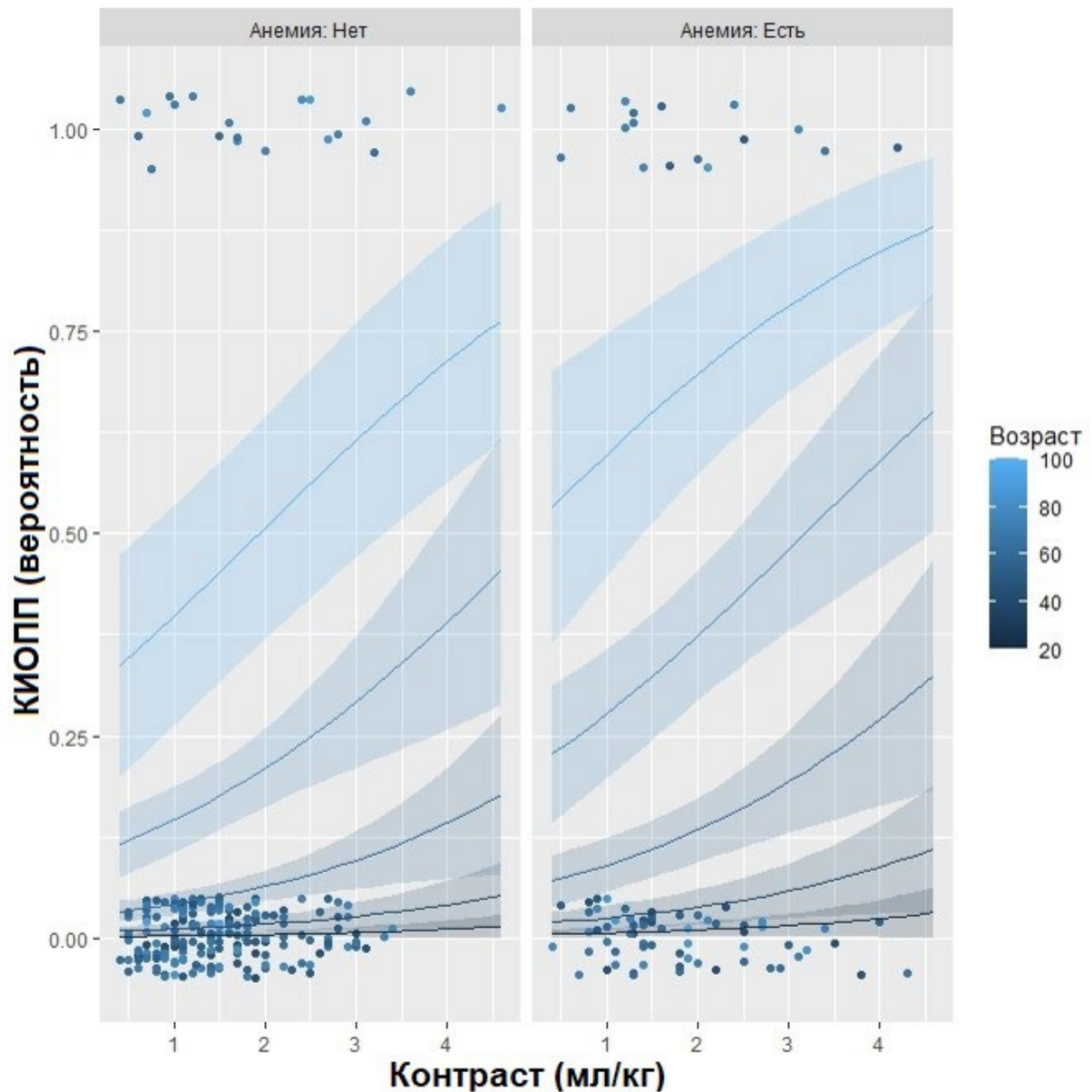


Рис. 35. Вероятность развития КИОПП в зависимости от объема контрастного вещества (мл/мл), анемии и возраста

В результате проведенной многофакторной логистической регрессии получены коэффициенты регрессии, на основании которых выведена формула оценки вероятности развития КИ-ОПП 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.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

КИОПП на сегодняшний день весьма узнаваемое осложнение ЧКВ, ассоциировано с повышением уровня смертности, продолжительностью госпитализации, а также с повышенными рисками неблагоприятного клинического исхода, особенно в отношении пациентов с первичным ЧКВ и у пациентов, требующих экстренного ЧКВ [44, 60]. КИОПП занимает третье место среди всех внутригоспитальных вариантов ОПП [199]. Прогнозирование риска развития КИОПП у пациентов кардиологического профиля позволяет с большей эффективностью осуществлять профилактические процедуры, такие как гидратация, минимизация дозы РКС и использование низко- и изоосмолярных РКС [180].

Как уже было отмечено, критерием верификации КИОПП в настоящем исследовании явилось повышение уровня креатинина более чем на 26 мкмоль/л в течение 48 часов после проведения чрескожного коронарного вмешательства с использованием рентгеноконтрастных препаратов, а также увеличение уровня креатинина более, чем на 50% в течение недели после чрескожного коронарного вмешательства [107]. Таким образом, определение КИОПП в настоящее время включает 3 основных компонента: относительное или абсолютное увеличение сывороточного креатинина относительно базового значения, наличие взаимосвязи между повышением уровня креатинина и введением рентгеноконтрастных препаратов и исключение других потенциальных факторов, которые могли бы вызвать острое повреждение почек. Соблюдение последнего компонента в исследовании достигалось посредством исключения из выборки пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии и пациенты с заместительной почечной терапией,

исключения пациентов с проявлениями кардиогенного шока, в выборку не включались пациенты с фракцией выброса левого желудочка менее 40% и повышением ЦВД более 120 мм вод.ст. Отдельно следует указать, что из выборки исключались все пациенты, которым требовалась кардиотоническая поддержка.

На основании современных клинических испытаний удалось установить, что около 80% КИОПП развиваются в течение 24 часов после введения РКС и практически все случаи КИОПП, прогрессирующие в тяжелые формы хронической почечной недостаточности, характеризуются выраженным повышением уровня сывороточного креатинина в пределах суток после введения РКС [151]. В настоящем исследовании число пациентов, у которых в течение суток после введения РКС повышение уровня сывороточного креатинина соответствовало выше упомянутым критериям КИОПП, составило 52,6% (30 пациентов), что значительно ниже значений, определенных в клинических испытаниях. Также следует отметить, что у 10 пациентов (17,5%) критическое повышение уровня сывороточного креатинина отмечалось на 4 сутки после проведения КАГ, что также несколько расходится с преобладающими представлениями о клинической картине КИОПП. Полученная кривая медианных значений сывороточного креатинина у пациентов с КИОПП спустя 6 часов после введения РКС имела относительно плавный характер и достоверные различия в указанном отрезке при попарных сравнениях уровня креатинина в большинстве случаев не отмечались ($P > 0,05$). Представленное расхождение с данными клинических испытаний может объясняться выраженной разницей выборочных объемов, а также возможно и тем, что указанные в литературе исследования были проведены у пациентов не только кардиологического профиля.

Выраженная асимметричность и большой разброс выборочных значений уровня креатинина сыворотки (в мкмоль/л), по-видимому, объясняют непостоянство корреляционных связей между значениями разных временных отрезков. В научной литературе не обнаружено данных,

посвященных исследованию взаимосвязей уровня креатинина сыворотки на разных временных отрезках в условиях ОПП. Учитывая наличие тенденции многих биологических переменных к нормальному распределению, вполне возможно, что в очень больших выборках картина корреляционных связей переменной креатинина на разных временных отрезках может кардинально отличаться от представленной.

Механизм развития КИОПП связан с гипоксическим повреждением мозгового вещества почек и изменением почечной гемодинамики и тубулодинамики, что вызывается тубулярным некрозом на фоне увеличения уровня аденозина, эндотелина, свободно-радикальной вазоконстрикции, большое значение имеет прямое действие РКС. Частота развития КИОПП при отсутствии факторов риска по данным научных литературных источников находится в диапазоне 1-10%, а при наличии факторов риска может повышаться до 50-90% [136, 165, 178]. Из 501 обследованных пациентов с острым инфарктом миокарда, клиническая картина ОПП после введения РКС на основании выше упомянутых критериев была выявлена у 57 человек (11%). Как показало исследование, у большинства пациентов с установленным КИОПП присутствовали факторы риска. На основании этого можно заключить, что процент развития КИОПП по данным кардиологического отделения КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С. Карповича, соответствует общим эпидемиологическим представлениям о рассматриваемой патологии.

Считается, что внутриартериальное введение РКС представляет больший риск развития КИОПП в сравнении с интравенозным, что объясняется большими объемами вводимого РКС при ангиографических процедурах [197, 207]. В настоящем исследовании не было возможности оценить влияние способа введения РКС на вероятность развития ОПП по причине того, что во всех случаях РКС доставлялись посредством пункции разных артерий (лучевой или бедренной артерии по методу Сельдингера). Как показали дальнейшие исследования, влияние фактора объема вводимого РКС на развитие КИОПП оказалось значимым ($P < 0,01$).

Важным фактором в патогенезе КИОПП является тип применяемого РКС. Как известно, РКС классифицируются на основании их осмолярности, которая, в свою очередь, определяется отношением атомов йода к осмотически активным частицам [188, 197, 198, 201, 207]. Согласно имеющимся представлениям о патогенезе КИОПП, присутствие в крови контрастных агентов с более высокой осмолярностью, чем осмолярность крови может иметь последствия в виде нефротоксического эффекта [112, 115, 129]. В предоставляемой работе изучались случаи с использованием низко- и изоосмолярных РКС (Ультравист 370 мг/мл, Визипак 320 мг/мл, Оптирей 350 мг/мл, Омнипак 350 мг/мл, Сканлюкс 300 мг/мл).

Характер распределения различных вариантов ИМ в зависимости от типа (1-5), наличия или отсутствия зубца «Q», первичный ИМ у пациента или повторный в группах пациентов с КИОПП и без КИОПП были схожими ($P > 0,05$). В отечественной и зарубежной литературе не было найдено данных о возможном преимущественном влиянии того или иного типа ИМ на риск развития острой почечной патологии.

Среди клинических данных у пациентов исследуемых групп были обнаружены достоверные различия ($P < 0,05$) по следующим показателям: возраст (лет), анемия (есть или нет), фракция выброса левого желудочка (%), гемоглобин крови (г/л), использование диуретиков (есть или нет), объем введенного контрастного вещества (мл/кг). В дальнейшем на основании статистического анализа представленные переменные использовались для поиска достоверных предикторов развития КИОПП у пациентов, подвергнутых ЧКВ. Переменная – использование диуретиков была сразу исключена из группы возможных предикторов КИОПП, так как применение диуретиков является прямым следствием развития острой почечной патологии. В научной литературе на сегодняшний день накоплен большой объем работ, на основании которых выделены факторы риска КИОПП. Среди наиболее часто встречающихся факторов риска можно выделить следующие: анемия, артериальная гипертензия и гипотензия, избыточный вес, пожилой

возраст, женский пол, повышение СОЭ, наличие сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний, применение внутриаортальной баллонной контрпульсации и др. [2, 6, 44, 45, 55, 69, 84, 112, 176-178]. В отмеченных научных трудах данные о факторах риска КИОПП весьма вариабельны, а в отдельных случаях – противоречивы. В ретроспективном исследовании Hinson J.S. и др. на основании 17934 обращений с 2009 по 2014 гг. не обнаружено взаимосвязи между внутривенным введением РКС и повышением частоты развития ОПП [177]. Также в данном исследовании отмечено, что вне зависимости от того, какие рентгенологические методики использовались в отношении пациентов, не было выявлено достоверных различий в отношении частоты встречаемости ОПП, необходимости использования гемодиализа и смертности.

Подавляющее большинство отечественных и зарубежных исследований демонстрируют значимость наличия у пациентов критериев исходно сниженной функции почек в генезе КИОПП. Среди указанных критериев фигурируют повышение уровня сывороточного креатинина, мочевины и снижение скорости клубочковой фильтрации [23, 44, 45, 112, 180, 181]. В настоящем исследовании не обнаружено достоверного влияния фактора исходного снижения почечной функции ($P > 0,5$). Важно отметить, что в исследуемой выборке наиболее низкое значение показателя СКФ находилось выше 40 мл/мин/1,73 м², а среди выборки пациентов, у которых впоследствии развилось КИОПП самое низкое значение СКФ было на уровне 45,2 мл/мин/1,73 м², что применительно к ХБП соответствует легкой-умеренной степени тяжести (3а стадия). На этом основании сделано заключение, что снижение почечной функции легкой и средней степени тяжести не влияет на риск развития КИОПП у пациентов с ОИМ, подверженных КАГ. Тем не менее, представленное заключение никоим образом не исключает важность фактора исходно скомпрометированной функции почек в патогенезе КИОПП. Необходимо еще раз указать на то, что пациенты с признаками исходно тяжелого снижения почечной функции целенаправленно исключались из

исследуемой выборки по причине малого числа таких представителей в исходной выборке, объективных сложностей в отношении анамнеза, в частности, в отношении наличия у пациента ХБП, сложностей в отношении верификации т.н. кардиоренального синдрома в условиях ургентного состояния и т.д.

Для верификации КИОПП и оценки степеней риска с ним связанных, многие авторы использовали в своих исследованиях такой параметр оценки почечной функции, как СКФ [44, 45, 126]. В настоящей работе была проведена оценка возможной взаимосвязи между показателями сывороточного креатинина и уровнем СКФ, оцененной по формуле СКД-EPI [43]. Полученные результаты взаимосвязей, указанных переменных, были представлены в большей или в меньшей степени изогнутыми кривыми. Тем не менее, отрицательная взаимосвязь во всех временных отрезках была достаточно выражена и достоверна ($P < 0,05$). При детальной оценке полученных взаимосвязей отмечено, что некоторые одинаковые значения уровня СКФ соответствуют разным значениям уровня креатинина сыворотки. Такого рода диссоциации между показателями креатинина и СКФ вполне допустимы и обусловлены неодинаковой чувствительностью методов оценки почечной функции [73, 134, 154]. В целом, указанные авторы отмечают большую надежность показателя СКФ для оценки почечной функции. Показатель СКФ в отдельных научных трудах использовался в качестве предиктора КИОПП [45].

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 [30, 77]. Полиморбидность - наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития. В настоящем исследовании полиморбидность была верифицирована у 29 пациентов с КИОПП (50,8%), что незначимо ($P > 0,1$)

отличалось от группы пациентов без КИОПП (41,8%). Также и относительно отдельных нозологических единиц и состояний, среди которых чаще других встречались гипертоническая болезнь (93,2%) и сахарный диабет (22,8%), не было выявлено статистически достоверных различий между исследуемыми группами ($P>0,1$). Однако при сравнении показателей полиморбидности, выраженных индексом Чарлсона, была выявлена статистически значимая разница между группами с КИОПП и без КИОПП ($P<0,05$). В частности, отмечено, что в группе пациентов с КИОПП доля пациентов с индексом Чарлсона выше 6 составила 33,3%, а в группе пациентов без КИОПП доля пациентов в аналогичном интервале была 5%. На основании представленных промежуточных результатов можно, как минимум, утверждать о наличии тенденции влияния фактора полиморбидности в качестве фактора риска КИОПП. Тем не менее, для определения индекса Чарлсона в качестве предиктора развития КИОПП после проведения ЧКВ представленных различий недостаточно.

В настоящем исследовании представлена модель оценки степени риска развития КИОПП у пациентов с острым инфарктом миокарда, подверженных ЧКВ, которая включала три фактора риска: возраст (лет), анемия (есть или нет) и объем вводимого РКС (мл/кг). Анемия устанавливалась на основании снижения показателей гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. Полученная модель показала высоко достоверные прогностические возможности и может быть применена в клинической практике. Все представленные переменные очень часто встречаются во многих других моделях оценки риска КИОПП. Важно отметить, что переменная ФВЛЖ при персональном статистическом анализе не показала достаточной достоверности в регрессионной модели, по причине чего она была исключена для планируемой общей модели.

Представленная шкала подходит для быстрой идентификации степени риска развития КИОПП у пациентов с ОИМ при КАГ и ЧКВ. Это имеет

большое значение, учитывая факт относительной ограниченности лечения КИОПП.

Среди существующих на сегодняшний день моделей прогнозирования КИОПП (КИН) шкала оценки риска КИОПП (КИН) Mehran [45] является общепризнанной, классической моделью. Шкала Mehran разработана на основании данных 5571 пациентов, которым проводилось ЧКВ и включает в себя 8 переменных, определяющих риск развития КИОПП: гипотензия, ВАБК, ХСН, возраст старше 75 лет, анемия, сахарный диабет, объем РКС и уровень креатинина сыворотки (более 132,6 мкмоль/л) или СКФ (меньше 60 мл/мин/1,73 м²). По данным представленной модели частота развития КИОПП составила 13,1% (729 пациент). Предлагаемая модель оценки риска КИОПП у пациентов с ЧКВ по поводу ИМ, как уже упоминалось, содержит 3 переменных, все из которых входят в шкалу КИОПП Mehran. Следует, однако, отметить, что в предлагаемой шкале переменная - возраст представлена в протяженной дискретной шкале (число лет), в то время, как в шкале Mehran переменная представлена в ранговой шкале (больше или меньше 75 лет). По шкале Mehran переменная объем РКС имеет выражение, как 1 балл за 100 мл, в то время, как аналогичная переменная настоящей работы отражена в протяженной, непрерывной шкале (мг/кг). С учетом результатов ROC анализа предлагаемая шкала по степени прогностической ценности может быть поставлена в один ряд со шкалой Mehran с обязательным условием учета стратификации рисков. Несмотря на то, что объем выборки для регрессионного анализа настоящего исследования более чем в 10 раз меньше в сравнении с прогнозируемой моделью Mehran, тем не менее, объем выборки – 501 пациент многими исследователями в области статистики признается вполне адекватным [109, 184].

Шкала оценки риска развития КИОПП, предложенная Kai-yang Lin и соавт. [44], основанная на мультивариантной логистической регрессии данных 692, последовательно поступавших пациентов, позволила выделить 11 предикторов: возраст старше 75 лет, повышение сывороточного креатинина

выше 132,6 мкмоль/л, гипотензия, гипертензия, использование ВАБК, уровень азота мочевины сыворотки, использование β -блокаторов, использование диуретиков, объем РКС, использование ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Из 692 пациентов по результатам исследования развитие КИОПП отмечено у 55 (7,9%). Представленная модель из рассматриваемых является наиболее широкой (11 предикторов), а также единственной, в которой содержатся предикторы, не найденные ни в одной из других моделей.

Известно, что специфичность и позитивная прогностическая ценность модели возрастает при увеличении числа используемых переменных. Существуют модели оценки риска КИОПП, в которых используется до 15 переменных [180]. В клинической практике важной характеристикой используемой шкалы является возможность ее применения, что называется, у постели больного. Представленная сторона проблемы показывает преимущество настоящей шкалы прогнозирования КИОПП, так как для ее использования необходимы лишь 3 переменные.

Naikuan Fu с соавт. предложил модель прогнозирования КИОПП для пожилых пациентов, которым требуется проведение ЧКВ на основании логистической регрессии данных 668 пациентов, из которых у 105 пациентов (15,7%) констатирована КИОПП [181]. Были выделены 9 факторов риска: снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м², сахарный диабет, снижение ФВ левого желудочка ниже 45%, гипотензия, возраст старше 70 лет, инфаркт миокарда, необходимость экстренного ЧКВ, анемия, объем РКС более 200 мл. Риск снижения почечной функции после введения РКС на основании данной модели возрастал экспоненциально в зависимости от числа факторов риска.

Весьма широко распространенным инструментом прогнозирования разнообразных клинических сценариев, в том числе и в отношении пациентов, которым требуется проведение ЧКВ, является шкала ACEF, основанная на оценке таких переменных, как возраст, уровень сывороточного креатинина и

фракция выброса левого желудочка [112]. D. Capodanno (2016) с соавт. предложили использовать данную модель для оценки риска КИОПП, учитывая то, что выше обозначенные переменные широко используются во многих других шкалах оценки риска КИОПП [71]. Результаты, основанные на анализе данных 706 пациентов, показали эффективность данной модели для оценки риска КИОПП при увеличении уровня креатинина выше 44,2 мкмоль/л. Процент выявления КИОПП по данным исследования составил 13,6%. Нельзя не отметить схожесть шкалы настоящего исследования со шкалой ACEF: во-первых, в обеих шкалах используются 3 переменных; во-вторых, обе шкалы могут быть достаточно быстро оценены до применения процедуры ЧКВ.

Среди отечественных работ, посвященных рассматриваемой проблеме, можно выделить исследование Н.Д. Кобзевой и соавт. (2020), основанное на логистическом регрессионном анализе данных 323 пациентов [23]. В результате исследования выделен ряд предикторов КИОПП: снижение ФВЛЖ, возраст пациента, сочетание заболевания почек с повышением уровня мочевины сыворотки крови.

В научной литературе, помимо рассмотренных вариантов прогностической оценки КИОПП, существует еще большой перечень работ, посвященных описываемой проблеме. Анализируя рассмотренные работы, посвященные разработке систем прогноза КИОПП, нельзя не отметить их схожесть. Во-первых, обращает на себя внимание то, что частота развития КИОПП по результатам рассмотренных моделей находится в относительно узком диапазоне 7,9 – 15,7%. Во-вторых, разрабатываемые на основании статистического анализа предикторы в разных моделях в подавляющем большинстве случаев идентичны. Среди наиболее часто встречаемых предикторов можно отметить возраст, снижение СКФ, наличие сахарного диабета, повышенный объем РКС. Пороговое значение одного из наиболее часто встречающихся предикторов в современных научных исследованиях – возраст, в большинстве случаев находился на отметке 70 лет. Настоящая

работа в этом контексте не является исключением: частота выявления КИОПП составила 11%, а относительно небольшой набор выявленных предикторов не отличался особой уникальностью. Настоящее исследование подтверждает эту тенденцию фактом наличия в группе КИОПП 63% пациентов старше отмеченного возрастного порога. Объем вводимого РКС, также широко представленный во многих современных научных работах, как предиктор развития КИОПП, во всех рассмотренных работах имел отображение в мл (в шкале Mehran использовалось пороговое значение – 150 мл). Многофакторный анализ в настоящем исследовании показал достоверную значимость переменной объема контраста на единицу массы тела в мл/кг. Также было отмечено, что при превышении вводимого объема контрастного вещества более 3,5 мл/кг у пациентов старше 70 лет вероятность развития КИОПП составляет более 25%, что позволяет отнести данную группу пациентов, согласно показанной шкале, к высокой степени риска. В отличие от переменных, возраст и объем РКС, широко представленные в современных моделях КИОПП, переменная анемия, как предиктор развития КИОПП в имеющихся на сегодняшний день научных публикациях, представлена сравнительно реже. Тем не менее, по результатам настоящего исследования данная переменная отмечена как высоко значимый предиктор развития острой дисфункции почек в ответ на применение РКС. В частности, на основании многофакторной логистической регрессии наличие у пациентов старше 70 лет с объемом вводимого контрастного вещества более 3,5 мл/кг фактор анемии повышает риск развития КИОПП до 44%.

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. В частности, в настоящее время ряд работ показал

протективный эффект статинов в отношении функции почек у пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ [24, 40, 41, 51, 207]. С одной стороны, может оказаться вредным полностью отказаться от превентивной меры, потому что она не может 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 подход, ориентированный на определенные группы риска.

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.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетян Л.А. Кардиоренальный синдром // Вестник молодого ученого. 2016. Т. 12. № 1. С. 22-28.
2. Арсеничева О.В., Щапова Н.Н. Контрастиндуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: факторы риска и прогноз. // Клиницист. 2019;13(3-4):36-42.
3. Арьев А.Л., Чесноков А.А., Дзахова С.Д. Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентов пожилого и старческого возраста в первые сутки после рентгеноэндоваскулярных вмешательств // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 1. С. 173-176.
4. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. и др. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST // Кардиология. - 2013. - Т. 53, № 9. - С.26-32.
5. Барсуков А.В., Гуляев Н.И., Полтарейко Д.С., Ахметшин И.М., Шишкевич А.Н., Никитин С.В., Шелухин В.А. К вопросу о нефропротективном эффекте пульс-терапии глюкокортикоидами в практике urgentных кардиоваскулярных вмешательств // Лечение и профилактика. 2019. Т. 9. № 2. С. 56-62.
6. Белопухов В.М., Якупов И.Ф., Айнутдинова И.А., Иванова А.Ю. Нарушение функции почек у больных с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами в до- и послеоперационном периоде // Медицинский альманах - 2013. – Т. 28, № 4 - С.55-56.

7. Буренчев Д.В. Инструменты управления безопасностью пациентов при внутривенном введении рентгеноконтрастных средств // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 1 (7). С. 95-98.
8. Ватутин Н.Т., Зинкович М.И., Шевелек А.Н. Распространенность нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом // Архив внутренней медицины - 2015. – Т. 23, № 3. - С.30-32.
9. Витько Н.К., Тер-Акопян А.В., Панков А.С., Тагаев Н.Б. Применение рентгеноконтрастных веществ в интервенционной кардиологии и ангиологии: история, осложнения и их профилактика // Russian Electronic Journal of Radiology. - 2012. - Т. 2, № 1.- С.29-34.
10. Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики // Нефрология и диализ. - 2006. - Т. 8, № 1. - С.1-13.
11. Демчук О.В., Сукманова И.А., Пономаренко И.В., Елыкомов В.А. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 2. С. 82-88.
12. Дворецкий Л.И. Путешествие в страну ятрогения. Ятрогении диагностических процедур (сообщение 3) // Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 8. № 1 (39). С. 5-11.
13. Дзгоева Ф. У., Ремизов О. В. Постконтрастное острое повреждение почек. Обновленные рекомендации комитета по безопасности контрастных средств европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) 2018. Часть 1// Нефрология. 2019;23(3):10-20.
14. Доморадская А.И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2011. – Т. 1, № 4. – С.27-32.
15. Дунаева А.Р., Щербакова А.С., Хафизов Т.Н., Загидуллин Н.Ш. Контраст-индуцированная нефропатия при коронароангиографии // Практическая медицина. - 2014. - Т. 79, № 3. – С.35-40.

16. Дундуа Д.П., Карташов Д.С., Бабунашвили А.М., Артамонова Ю.В., Кавтеладзе З.А. Неизбежна ли контраст-индуцированная нефропатия в ответ на введение рентгенконтрастного вещества? // Медицинская визуализация. - 2010. - № 6. - С.25-31.
17. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Герман А.И., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиологический вестник. 2018. Т. 13. № 2. С. 59-65.
18. Калаева В.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Груздева О.В., Кашталап В.В., Евсеева М.В., Быкова И.С., Зыков М.В., Шафранская К.С., Барбараш О.Л. Факторы риска контрастиндуцированной нефропатии у больных с инфарктом миокарда // Клиническая медицина. - 2014. - № 9. - С.39-45.
19. Каретникова В.Н., Калаева В.В., Евсеева М.В., Груздева О.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Контраст-индуцированная нефропатия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам: диагностическая роль сывороточного NGAL // Сердце: журнал для практикующих врачей. Том 16, №3, 2017 г. – С.177-184.
20. Кармазановский Г.Г., Ревившвили А.Ш. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии после мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением // Медицинская визуализация. 2017. Т. 21. № 1. С. 103-115.
21. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Добронравов В.А. Рентгенконтрастная нефропатия // Нефрология. – 2007. - Т. 11, № 3. – С.93-104.
22. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Основы кардиоренальной медицины/ под ред. Кобалава Ж.Д., Моисеева В.С. –М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 256 с.

23. Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Батюшин М.М. Прогнозирование риска формирования постконтрастного острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом // Терапия. – 2020, №4. – С.124-130.
24. Кошелева Н.А., Мельдина Ю.Н., Ребров А.П. Ренопротективное действие статинов // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. № 2 (17). С. 15-21.
25. Макарычева О.В., Хмара Т.Н., Назаров А.В., Якушева Н.В., Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Экстренное чрескожное вмешательство и госпитальный прогноз у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST со сниженной функцией почек // Международный Журнал Интервенционной Кардиоангиологии. - 2011. - № 24. - С.84.
26. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А., Клишкин П.Ф. NGAL как биомаркер контраст-индуцированной нефропатии у больных острым коронарным синдромом: спорные и нерешенные вопросы диагностики и профилактики // Терапия. 2019. Т. 5. № 2 (28). С. 24-29.
27. Мынкина Н.Ю. Безопасность рентгеноконтрастных средств: фокус на нефротоксичность // Russian Electronic Journal of Radiology. - 2012. - Т. 2, № 1.- С.68-70.
28. Перова О.И., Гордеев И.Г, Лебедева А.Ю., Волов Н.А. Клиническое значение контрастаиндуцированной нефропатии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ // Проблемы женского здоровья. - 2011.- Т. 6, № 4. – С.30-35.
29. Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Елыкомов В.А. Острый коронарный синдром у пациентов молодого возраста: клинические особенности и факторы риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6): 13–19.
30. Пырошкин А.В., Пристром А.М., Пилотович В.С. Профилактика и лечение контраст-индуцированной нефропатии // Рецепт. 2018. Т. 21. № 5. С. 669-679.

31. Ринк П., Сеницын В.Е. Контрастные средства для КТ и МРТ. Основные принципы // Вестник рентгенологии радиологии. - 1995. - № 6.- С.51-59.
32. Сергеев П.С., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. - М., Медицина, 1993. – 255с.
33. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепротеки (клинические рекомендации) // Российский кардиологический журнал. - 2014. – 112(8). - С.7-37.
34. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. часть I // Нефрология. 2016. Т. 20. № 1. С. 79-104.
35. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. часть II // Нефрология. 2016. Т. 20. № 2. С. 86-100.
36. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации "Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015 г.)". Часть I // Почка. 2016. № 2 (16). С. 63-84.
37. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в течение 6 лет после плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [Электронный ресурс] / Вершинина Е. О., Лавров А. Г., Репин А. Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". – № 2017112673; заявл. 12.04.2017 ; опубл. 29.01.2018, Бюл. № 4
38. Туренко О.И., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., Волов Н.А. Проблема контрастиноиндуцированной нефропатии в кардиологии // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 89, № 3. – С.78-86.

39. Хильчук А.А., Абугов С.А., Щербак С.Г., Гладышев Д.В., Апалько С.В., Лазакович Д.Н. Ранняя диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST// Эндоваскулярная хирургия. 2021. Т. 8. № 2. С. 154-168.
40. Шалаева О.Е., Вершинина Е.О., Репин А.Н. Применение нагрузочных доз статинов для профилактики контраст-индуцированного повреждения почек у больных ишемической болезнью сердца при эндоваскулярных вмешательствах // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2018. Т. 33. № 4. С. 111-118.
41. Шалаева О.Е., Репин А.Н., Вершинина Е.О. Применение кратких курсов терапии статинами с целью профилактики контраст-индуцированного повреждения почек при плановом эндоваскулярном лечении больных ИБС. В сборнике: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под редакцией Е.Л. Чойнзонова. 2018. С. 70-72.
42. Щапова Н.Н., Арсеничева О.В. Контраст-индуцированная нефропатия при плановых и экстренных интракоронарных вмешательствах // Врач-аспирант. 2019. Т. 93. № 2. С. 25-30.
43. Abe, M., Morimoto, T., Nakagawa, Y., Furukawa, Y., Ono, K., Kato, T., Kadota, K., Ando, K., Ishii, M. and Masunaga, N. (2017) Impact of transient or persistent contrast-induced nephropathy on long-term mortality after elective percutaneous coronary intervention. The American Journal of Cardiology 120, 2146-2153.
44. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO [Internet]. [cited 2017. October 2]. Available from: <http://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
45. Agency for Healthcare Research and Quality. Contrast-induced nephropathy: comparative effectiveness of preventive measures. Comparative Effectiveness Review Number 156. AHRQ Publication No. 15 (16)-EHC023-EF. 2016.

46. Agrawal MD, Oliveira GR, Kalva SP, Pinho DF, Arellano RS, Sahani DV. Prospective comparison of reduced-iodine-dose virtual monochromatic imaging dataset from dual-energy CT angiography with standard-iodine-dose single-energy CT angiography for abdominal aortic aneurysm. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207:W125–W132.
47. Ahmed K., McVeigh T., Cerneviciute R., Mohamed S., Tubassam M., Karim M., Walsh S. Effectiveness of contrast-associated acute kidney injury prevention methods; a systematic review and network meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018;19:323.
48. Alexander RT, Bitzan M. Renal tubular acidosis. *Pediatr Clin N Am.* 2019;66(1):135–157.
49. Allen DW, Ma B, Leung KC, Graham MM, Pannu N, Traboulsi M, Goodhart D, Knudtson ML, James MT. Risk prediction models for contrast-induced acute kidney injury accompanying cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2017;33:724–736.
50. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2–11. doi: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
51. Alpert MA. Do statins reduce the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or percutaneous coronary interventions? *J Am Coll Cardiol.* 2014. January 7;63(1):80–2.
52. Amin AP, Bach RG, Caruso ML, Kennedy KF, Spertus JA. Association of variation in contrast volume with acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1007-1012.
53. Anderson K. J., Christensen E. I., Vik H. Effects of iodinated X-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Investigative Radiology.* 1994;29(11):955–962
54. Andò G, Cortese B, Russo F, Rothenbühler M, Frigoli E, Gargiulo G, Briguori C, Vranckx P, Leonardi S, Guiducci V, Belloni F, Ferrari F, de la Torre Hernandez JM, Curello S, Liistro F, Perkan A, De Servi S, Casu G, Dellavalle A,

Fischetti D, Micari A, Loi B, Mangiacapra F, Russo N, Tarantino F, Saia F, Heg D, Windecker S, Jüni P, Valgimigli M, MATRIX Investigators. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute coronary syndrome management: AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(21):2592–630.

55. André R, Dumonteil N, Lhermusier T, et al. In-hospital and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in elderly patients: a consecutive, prospective, single-centre study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(1):13-21. 10.1016/j.acvd.2015.08.003.

56. Andreis, A. et al. Contrast-induced kidney injury: how does it affect long-term cardiac mortality? *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 18, 908–915 (2017).

57. Andreucci M., Faga T., Pisani A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017;39:1–8.

58. Aoun J, Nicolas D, Brown JR, Jaber BL. Maximum allowable contrast dose and prevention of acute kidney injury following cardiovascular procedures. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27(2):121-129.

59. Atanda A. C., Olafiranye O. Contrast-induced acute kidney injury in interventional cardiology: emerging evidence and unifying mechanisms of protection by remote ischemic conditioning. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017;18(7):549–553. doi: 10.1016/j.carrev.2017.06.001.

60. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2018;71(44–53):e4.

61. Azzalini, L., Ojeda, S., Demir, O. M., Dens, J., Tanabe, M., La Manna, A., Benincasa, S., Bellini, B., Poletti, E. and Maccagni, D. (2018a) Recanalization of chronic total occlusions in patients with vs without chronic kidney disease: the impact of contrast-induced acute kidney injury. *Canadian Journal of Cardiology* 34, 1275-1282.

62. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Can J Cardiol*. 2016;32:247–55.

63. Azzalini L, Vilca LM, Lombardo F, et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a large cohort of all-comers undergoing percutaneous coronary intervention: comparison of five contrast media. *Int J Cardiol.* 2018;273:69–73
64. Bartorelli A.L., Marenzi C. Contrast-induced nephropathy: In *Interventional cardiovascular medicine // J. Intervent. Cardiol.* – 2008. - Vol. 21. - P.74-85.
65. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisrame-Helms J, Darmon M, Diehl JL, Duranteau J, Hoste EAJ, Olivier JB, Legrand M, Lerolle N, Malbrain MLNG, Mårtensson J, Oudemans-van Straaten HM, Parienti JJ, Payen D, Perinel S, Peters E, Pickkers P, Rondeau E, Schetz M, Vinsonneau C, Wendon J, Zhang L, Laterre PF. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care.* 2017;7:49.
66. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Thomsen HS, Romagnoli E, D'Ascenzo F, Giordano A, Frati G. Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: evidence from a network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;172:375–380.
67. Briguori, C. et al. Persistent serum creatinine increase following contrast-induced acute kidney injury. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 91, 1185–1191 (2018).
68. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, Rabinstein AA, McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF. Neurons over nephrons: systematic review and meta-analysis of contrast-induced nephropathy in patients with acute stroke. *Stroke.* 2017;48:1862–1868.
69. Brown JR, Robb JF, Block CA, Schoolwerth AC, Kaplan AV, O'Connor GT, Solomon RJ, Malenka DJ. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:346–350.
70. Bujang MA, Sa'at N, Sidik TMITAB, Joo LC. Sample Size Guidelines for Logistic Regression from Observational Studies with Large Population:

Emphasis on the Accuracy Between Statistics and Parameters Based on Real Life Clinical Data. *Malays J Med Sci.* 2018; 25: 122–130. doi: 10.21315/mjms2018.25.4.12.

71. Capodanno D, Ministeri M, Dipasqua F, Dalessandro V, Cumbo S, Gargiulo G, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy by ACEF score in patients undergoing coronary catheterization. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17(7):524–529.

72. Caspi, O. et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J. Am. Heart Assoc.* 6, (2017).

73. Cely CM, Schein RM, Quartin AA. Risk of contrast induced nephropathy in the critically ill: a prospective, case matched study. *Criti Care.* 2012;16(2):R67

74. Chalikias G., Drosos I., Tziakas D. N. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: an update. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2016;30(5):515–524.

75. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Mao SA, D’Costa MR, Kittanamongkolchai W, Kashani KB. Contrast-induced acute kidney injury in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *WJT.* 2017;7:81–88.

76. Chorin E, Ben-Assa E, Konigstein M, et al. . Prevention of post procedural acute kidney injury in the catheterization laboratory in a real-world population. *Int J Cardiol* 2017;226:42–7.

77. Davenport MS, Cohan RH, Khalatbari S, Ellis JH. The challenges in assessing contrast-induced nephropathy: where are we now? *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202:784–789.

78. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med.* 2020;2(1):85–93.

79. Demel SL, Grossman AW, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, Kissela BM, Woo D, Flaherty ML, Ferioli S, Mackey J, De Los Rios la Rosa F, Martini S, Adeoye O, Kleindorfer DO. Association between acute kidney disease and intravenous dye administration in patients with acute stroke: a population-based study. *Stroke*. 2017;48:835–839.
80. Demir, O. M., Lombardo, F., Poletti, E., Laricchia, A., Beneduce, A., Maccagni, D., Slavich, M., Giannini, F., Carlino, M. and Margonato, A. (2018) Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion versus non-occlusive coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 122, 1837-1842.
81. Denegri A, Mehran R, Holy E, et al. Post procedural risk assessment in patients undergoing trans aortic valve implantation according to the age, creatinine, and ejection fraction-7 score: advantages of age, creatinine, and ejection fraction-7 in stratification of post-procedural outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93: 141-148.
82. Diab, O. A., Helmy, M., Gomaa, Y. and El-Shalakany, R. (2017) Efficacy and safety of coronary sinus aspiration during coronary angiography to attenuate the risk of contrast-induced acute kidney injury in predisposed patients. *Circulation Cardiovascular Interventions* 10, e004348.
83. Doi K, et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):985–1045.
84. Ehrmann S, Quartin A, Hobbs BP, Robert-Edan V, Cely C, Bell C, Lyons G, Pham T, Schein R, Geng Y, et al. Contrast-associated acute kidney injury in the critically ill: systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):785–794.
85. ESUR guidelines on contrast media. Version 7.0 <http://www.esur.Org>.
86. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents, Version 10.0, www.esur.org; Accessed November 21 (2018).

87. Fahling, M., Seeliger, E., Patzak, A. & Persson, P. B. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* 13, 169–180 (2017).
88. Feldkamp, T., Luedemann, M., Spehlmann, M. E., Freitag-Wolf, S., Gaensbacher, J., Schulte, K., Bajrovic, A., Hinzmänn, D., Hippe, H.-J. and Kunzendorf, U. (2018) Radial access protects from contrast media induced nephropathy after cardiac catheterization procedures. *Clinical Research in Cardiology* 107, 148-157.
89. Felmly LM, De Cecco CN, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Mangold S, McQuiston AD, Litwin SE, Bayer RR, Vogl TJ, Wichmann JL. Low contrast medium-volume third-generation dual-source computed tomography angiography for transcatheter aortic valve replacement planning. *Eur Radiol.* 2017;27:1944–1953.
90. Fitting a Regression Model
<https://www.stat.umn.edu/geyer/aster/short/examp/reg.html>.
91. Fry BC, Edwards A, Layton AT. Impacts of nitric oxide and superoxide on renal medullary oxygen transport and urine concentration. *Am J Physiol-Renal Physiol.* 2015;308(9):F967–F980.
92. Fu N., Li X., Yang S., Chen Y., Li Q., Jin D., Cong H. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Angiology.* - 2013. - Vol. 64, № 3. - P. 188-194.
93. Fukushima Y, Miyazawa H, Nakamura J, Taketomi-Takahashi A, Suto T, Tsushima Y. Contrast-induced nephropathy (CIN) of patients with renal dysfunction in CT examination. *Jpn J Radiol.* 2017;35:427–431.
94. Garcia S., Bhatt D.L., Gallagher M., Jneid H., Kaufman J., Palevsky P.M., Wu H., Weisbord S.D. PRESERVE Trial Group, Strategies to Reduce Acute Kidney Injury and Improve Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the PRESERVE Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2018;11:2254–2261.

95. Gerk U, Franke RP, Krüger-Genge A, et al. . Acute effects of iodixanol on renal function after intra-arterial administration in patients with end-stage kidney disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018;70:391–8.10.3233/CH-189304
96. Giacoppo, D.,Gargiulo, G.,Buccheri, S.,Aruta, P.,Byrne, R. A.,Cassese, S.,Dangas, G.,Kastrati, A.,Mehran, R.,Tamburino, C. and Capodanno, D. (2017) Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circulation Cardiovascular Interventions* 10, e004383.
97. Giacoppo D, Madhavan MV, Baber U, Warren J, Bansilal S, Witzenbichler B, Dangas GD, Kirtane AJ, Xu K, Kornowski R, Brener SJ, Généreux P, Stone GW, Mehran R. Impact of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention on Short- and Long-Term Outcomes: Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI and ACUITY Trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(8):e002475.
98. Gleeson T., Bulugahapitiya S. Contrast-Induced Nephropathy // *Am. J. Roentgenol.* - 2004. - Vol.183. – P.1673-1689.
99. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies // *CMAJ.* - 2005. – Vol. 172. – P.1461-1471.
100. Gospos C, Freudenberg N, Staubesand J, Mathias K, Papacharlampos X. The effect of contrast media on the aortic endothelium of rats. *Radiology.* 1983;147:685–688
101. Goto Y, Koyama K, Katayama S, Tonai K, Shima J, Koinuma T, et al. Influence of contrast media on renal function and outcomes in patients with sepsis-associated acute kidney injury: a propensity-matched cohort study. *Crit Care.* (2019) 23:249. 10.1186/s13054-019-2517-3
102. Guillon, B.,Ecarnot, F.,Marcucci, C.,Ducloux, D.,Chatot, M.,Badoz, M.,Bonnet, B.,Chopard, R.,Frey, P. and Meneveau, N. (2018) Incidence, predictors, and impact on six-month mortality of three different definitions of contrast-induced

acute kidney injury after coronary angiography. *The American Journal of Cardiology* 121, 818-824.

103. Habib M, Hillis A, Hammad A. N-acetylcysteine and/or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing elective cardiac catheterization: the NAPCIN trial; a single-center, prospective, randomized trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(1):55–61.

104. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:288–96.

105. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:177–95.

106. Hiremath S, Akbari A, Shabana W, Fergusson DA, Knoll GA (2013) Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Is Simple Oral Hydration Similar To Intravenous? A Systematic Review of the Evidence. *PLoS ONE* 8(3):

107. Hinson, J. S. et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann. Emerg. Med.* 69, 577–586.e4 (2017).

108. Hocine A, Defrance P, Lalmand J, Delcour C, Biston P, Piagnerelli M. Predictive value of the RIFLE urine output criteria on contrast-induced nephropathy in critically ill patients. *BMC Nephrol.* 2016;17:36.

109. Hong SI, Ahn S, Lee YS, Kim WY, Lim KS, Lee JH, Lee JL. Contrast-induced nephropathy in patients with active cancer undergoing contrast-enhanced computed tomography. *Support Care Cancer.* 2016;24:1011–1017.

110. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int, (Suppl).* – 2012. – Vol. 2. - P.1 – 164.

111. Iyama Y, Nakaura T, Yokoyama K, Kidoh M, Harada K, Tokuyasu S, Yamashita Y. Impact of knowledge-based iterative model reconstruction in abdominal dynamic CT with low tube voltage and low contrast dose. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206:687–693.

112. Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD, eds. *Heptinstall's pathology of the kidney*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014:1422-1438,1456-1460.
113. Jiang Y, Chen M, Zhang Y, et al. . Meta-analysis of prophylactic hydration versus no hydration on contrast-induced acute kidney injury. *Coron Artery Dis* 2017;28:649–57.
114. John Eng, Renee F Wilson, Rathan M Subramaniam et al Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis *Ann Intern Med*. 2016 Mar 15;164(6):417-24.
115. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17:R25.
116. Katzberg R.W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handing, imaging characteristics, and nephrotoxicity // *Radiology*. – 1997. – Vol.204. – P.297 – 312.
117. Kellum, J. A. & Prowle, J. R. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat. Rev. Nephrol*. 14, 217–230 (2018).
118. Kim JH, Yang JH, Choi SH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, Lee SH, Gwon HC. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2014;114:1830–1835.
119. Kiss N, Hamar P. Histopathological evaluation of contrast-induced acute kidney injury rodent models. *BioMed Res. Int*. 2016;2016:3763250. doi: 10.1155/2016/3763250
120. Kodzwa R. Updates to the ACR manual on contrast media. *Radiol Technol*. 2017;89:186-189.
121. Koeze J, Keus F, Dieperink W, van der Horst IC, Zijlstra JG, van Meurs M. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria. *BMC Nephrol*. 2017;18:70.

122. Komiyama K, Ashikaga T, Inagaki D, Miyabe T, Arai M, Yoshida K, Miyazawa S, Nakada A, Kawamura I, Masuda S, Nagamine S, Hojo R, Aoyama Y, Tsuchiyama T, Fukamizu S, Shibui T, Sakurada H. Sodium bicarbonate-ascorbic acid combination for prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing catheterization. *Circ J*. 2017;81(2):235–240.
123. Kuhn MJ et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008 191: 151–157
124. Ladejobi A, Wayne M, Martin-Gill C, Guyette FX, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. Association of remote ischemic peri-conditioning with reduced incidence of clinical heart failure after primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18:105–9
125. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014. January 7;63(1):71–9.
126. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L. Castro III A.F., Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150(9): 604–612.
127. Li H, Wang C, Liu C, Li R, Zou M, Cheng G. Efficacy of short-term statin treatment for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16: 201-219.
128. Liu J, Xie Y, He F, Gao Z, Hao Y, Zu X, Chang L, Li Y. Recombinant brain natriuretic peptide for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing nonemergent percutaneous

coronary intervention or coronary angiography: a randomized controlled trial. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5985327.

129. Lin K.Y., Zheng W.P., Bei W.J. et al. A novel risk score model for prediction of contrast-induced nephropathy after emergent percutaneous coronary intervention // *Int J Cardio.* – 2016. - №230. – P.402-412

130. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther.* 2017;180:99-112.

131. Mamoulakis C, Fragkiadoulaki I, Karkala P, et al. Contrast-induced nephropathy in an animal model: evaluation of novel biomarkers in blood and tissue samples. *Toxicol Rep.* 2019;6:395-400.

132. Mangold S, Wichmann JL, Schoepf UJ, Poole ZB, Canstein C, Varga-Szemes A, Caruso D, Bamberg F, Nikolaou K, De Cecco CN. Automated tube voltage selection for radiation dose and contrast medium reduction at coronary CT angiography using 3rd generation dual-source CT. *Eur Radiol.* 2016;26:3608–3616.

133. Martin-Gill C, Wayne M, Guyette FX, Olafiranye O, Toma C. Feasibility of Remote Ischemic Peri-conditioning during Air Medical Transport of STEMI Patients. *Prehosp Emerg Care.* 2016;20:82–9.

134. Mashima Y., Konta T., Ichikawa K., Ikeda A., Suzuki K., Wanezaki M., Nishiyama S., Watanabe T., Kubota I. Rapid decline in renal function after acute myocardial infarction // *Clin. Nephrol.* - 2013. - Vol. 79. - P.15-20.

135. Media ACoDaC. ACR Manual on Contrast Media. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>. Accessed April 22, 2021.

136. Method for predicting contrast induced nephropathy [Electronic resource] / Mceneaney D., Lamont J.; Radox laboratories Limited – № PCT/EP2016/075974 ; appl. 27.10.2016 ; publ. 05.09.2018

137. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, Mehta A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1465–1473.

138. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997;103:368–375.
139. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF. Is intravenous administration of iodixanol associated with increased risk of acute kidney injury, dialysis, or mortality? A propensity score-adjusted study. *Radiology.* 2017;285:414–424.
140. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med.* 2017;43:774–784.
141. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, Martens S, Rossaint J, Singbartl K, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9:e93460.
142. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P.1393 – 1399.
143. Mehran R, Faggioni M, Chandrasekhar J, et al. Effect of a contrast modulation system on contrast media use and the rate of acute kidney injury after coronary angiography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:1601-1610.
144. Mehran, R., Dangas, G. D. and Weisbord, S. D. (2019) Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *The New England Journal of Medicine* 380, 2146-2155.
145. Muslem R, Caliskan K, Akin S, et al. Effect of age and renal function on survival after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol.* 2017; 120:2221-2225.
146. Morcos R, Kucharik M, Bansal P, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Review and Practical Update. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2019; 13: 1179546819878680

147. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR) // Eur. Radiol. - 1999. - Vol. 9. - P. 1602-1613.
148. Nagayama Y, Nakaura T, Oda S, Utsunomiya D, Funama Y, Iyama Y, Taguchi N, Namimoto T, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Nakagawa M, Yamashita Y. Dual-layer DECT for multiphasic hepatic CT with 50 percent iodine load: a matched-pair comparison with a 120 kVp protocol. Eur Radiol. 2018;28:1719–1730.
149. Nemoto N., Iwasaki M., Nakanishi M. Impact of continuous deterioration of kidney function 6 to 8 months after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. Am. J. Cardiol. 2014;113(10):1647–1651.
150. Nijssen, E. C. et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet 389, 1312–1322 (2017).
151. Nikolsky E., Mehran R. Understanding the consequences of contrast-induced nephropathy // Rev. Cardiovasc. Med. - 2003. – Vol. 4, suppl. 5. - P.10-18.
152. Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, Cruz-Gonzalez I, et al. Incidence, predictors, and prognostic value of acute kidney injury among patients undergoing left atrial appendage closure. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11:1074-1083.
153. NQF: Safe Practices for Better Healthcare–2009 Update [Internet]. [cited 2017. October 2]. Available from: http://www.qualityforum.org/Publications/2009/03/Safe_Practices_for_Better_Healthcare%E2%80%932009_Update.aspx
154. O’Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: causes and consequences. J Am Soc Nephrol. 2017;28:407-420.
155. Olafiranye O, Ladejobi A, Wayne M, Martin-Gill C, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. Renal Protection Using Remote Ischemic Peri-Conditioning

During Inter-Facility Helicopter Transport of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *J Interv Cardiol.* 2016;29:603–11. [

156. Pandya B, Chalhoub JM, Parikh V, Gaddam S, Spagnola J, El-Sayegh S, Bogin M, Kandov R, Lafferty J, Bangalore S Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomized trials..*Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:137-144. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.170. Epub 2016 Nov 9.

157. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *Jama* 2006;295:2765-79

158. Paweena Susantitaphong, Somchai Eiam-Ong. Oxygen preconditioning prevents contrast-induced nephropathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. –P.162-1633.

159. Pickering J.W., Blunt I.R.H., Than M.P. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrol Carlton Vic.* 2018;23:237–246.

160. Putzu A, Boscolo Berto M, Belletti A, Pasotti E, Cassina T, Mocchetti T, Pedrazzini G. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by furosemide with matched hydration in patients undergoing interventional procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:355–363.

161. Qian G, Fu Z, Guo J, Cao F, Chen Y. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Central Venous Pressure-Guided Fluid Administration in Chronic Kidney Disease and Congestive Heart Failure Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):89–96

162. Qian, G., Liu, C.-F., Guo, J., Dong, W., Wang, J., Chen, Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by adequate hydration combined with isosorbide dinitrate for patients with renal insufficiency and congestive heart failure *Clinical Cardiology* Volume 42, Issue 1, January 2019, Pages 21-25

163. Ronco F, Tarantini G, McCullough PA. Contrast induced acute kidney injury in interventional cardiology: an update and key guidance for clinicians. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020; 21(1): 9-23.
164. Rees JA, Old SL, Rowlands PC: An ultrastructural histochemistry and light microscopy study of the early development of renal proximal tubular vacuolation after a single administration of the contrast enhancement medium "Iotrolan." *Toxicol Pathol* 25:158-164, 1997
165. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography, Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J.* 2008;156:776–782.
166. Sato A, Aonuma K, Watanabe M, et al. Association of contrast-induced nephropathy with risk of adverse clinical outcomes in patients with cardiac catheterization: from the CINC-J study. *Int J Cardiol.* 2017;227:424-429.
167. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur. Heart J.* 2012;33:2007–2015.
168. Self, W. H. et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N. Engl. J. Med.* 378, 819–828 (2018).
169. Shuman WP, Chan KT, Busey JM, Mitsumori LM, Koprowicz KM. Dual-energy CT aortography with 50% reduced iodine dose versus single-energy CT aortography with standard iodine dose. *Acad Radiol.* 2016;23:611–618.
170. Sigterman TA, Krasznai AG, Snoeijs MG, Heijboer R, Schurink GW, Bouwman LH. Contrast induced nephropathy and long-term renal decline after percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:386–93.
171. Singh, R., & Zughaib, M. (2019). Timeout for contrast: Using physician behavior modification to reduce contrast in the catheterization laboratory. *Cardiology Research & Practice*, 1– 6.

172. Speck U. Contrast media: overview, use and pharmaceutical aspects, 4th edn. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1999. pp. 8–83.
173. Stacul F., van der Molen A.J., Reimer P. et al. Contrast- induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. // Eur. Radiol. - 2011. – Vol. 21, № 12. – P. 2527-2541.
174. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, Aboagye J, Eng J, Choi MJ, Hutfless S, Bass EB. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):406–441.
175. Taguchi N, Oda S, Utsunomiya D, Funama Y, Nakaura T, Imuta M, Yamamura S, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Namimoto T, Hatemura M, Kai N, Yamashita Y. Using 80 kVp on a 320-row scanner for hepatic multiphasic CT reduces the contrast dose by 50% in patients at risk for contrast-induced nephropathy. *Eur Radiol.* 2017;27:812–820.
176. Tao SM, Kong X, Schoepf UJ, Wichmann JL, Shuler DC, Zhou CS, Lu GM, Zhang LJ. Acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome undergoing contrast-enhanced CT for suspected venous thromboembolism: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Eur Radiol.* 2018;28:1585–1593.
177. Tepel M., Aspelin P., Lameire N. Contemporary reviews in cardiovascular medicine contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach // *Circulation.* - 2006. – Vol. 113. - P.1799-1806.
178. Terrenato I, Sperati F, Musicco F, Pozzi AF, di Turi A, Caterino M, de Lutio di Castelguidone E, Setola SV, Bellomi M, Neumaier CE, Conti L, Cigliana G, Merola R, Antenucci A, Orlandi G, Giordano A, Barba M, Canitano S. Iodixanol vs iopromide in cancer patients: evidence from a randomized clinical trial. *J Cell Physiol.* 2018;233:2572–2580.
179. Thomsen H.S., Golman K., Hemingsen I. et al. Contrast medium induced nephropathy: Animal experiment // *Frontiers. Eur. Radiol.* – 1993. – Vol. 9. –P.83-108.

180. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // *British Journal of Radiology*. - 2003. – Vol. 76. – P.513-518.
181. Thomsen H.S., Morcos S.K. ESUR guidelines on contrast media // *Abdom. Imaging*. - 2006. - Vol. 31. - P.131-140.
182. Tong GE, Kumar S, Chong KC, Shah N, Wong MJ, Zimmet JM, Wang ZJ, Yee J, Fu Y, Yeh BM. Risk of contrast-induced nephropathy for patients receiving intravenous vs. intra-arterial iodixanol administration. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):91–99.
183. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014. January;7(1):1–9.
184. Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Papantoni X, et al. Oxidative stress and kidney injury in trans-radial catheterization. *Biomed Rep*. 2018;8:417-425.
185. Tsang DS, Merchant TE, Merchant SE, Smith H, Yagil Y, Hua CH. Quantifying potential reduction in contrast dose with monoenergetic images synthesized from dual-layer detector spectral CT. *Br J Radiol*. 2017;90:20170290.
186. Tumlin J., Stacul K., Adam A. et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy // *Am. J. Cardiol*. – 2006. – Vol. 98. – P. 14–20.
187. Valle JA, McCoy LA, Maddox TM, et al. Longitudinal risk of adverse events in patients with acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry [published online ahead of print April 2017]. *Circ Cardiovasc Interv*. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004439.
188. Valles PG, Batlle D. Hypokalemic distal renal tubular acidosis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(4):303–320.
189. van der Molen AJ, et al. Post-contrast acute kidney injury—part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors:

recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2845–2855.

190. van der Molen AJ, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2856–2869.

191. Varga-Szemes A, Meinel FG, De Cecco CN, Fuller SR, Bayer RR 2nd, Schoepf UJ (2015) CT myocardial perfusion imaging. *AJR Am J Roentgenol* 204:487–497 10.2214/AJR.14.13546

192. Vidi VD, Barseghian A, Garratt KN. Multivessel percutaneous coronary intervention without contrast agents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Dec;88(7):E222-E226.

193. Werner Ribitsch, Joerg H. Horina, Franz Quehenberger, Alexander R. Rosenkranz, Gernot Schilcher Contrast Induced Acute Kidney Injury and its Impact on MidTerm Kidney Function, Cardiovascular Events and Mortality *Sci Rep.* 2019; 9: 16896.

194. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, Kip KE, Fine MJ, Saul MI, Palevsky PM Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2871.

195. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018;378:603-614.

196. Weisbord, S. D., du Cheryon, D. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: No. *Intensive Care Med.* 44, 107–109 (2018).

197. Weisbord, S. D. et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.* 378, 603–614 (2018).

198. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the risk of radiocontrast-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:653-659.

199. Windpessl, M., Kronbichler, A. Pro: Contrast-induced nephropathy-should we try to avoid contrast media in patients with chronic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 33, 1317–1319 (2018).

200. Xing K, Fu X, Wang Y, Li W, Gu X, Hao G, Miao Q, Li S, Jiang Y, Fan W, Geng W. Effect of rhBNP on renal function in STEMI-HF patients with mild renal insufficiency undergoing primary PCI. *Heart Vessels*. 2016;31:490–498.
201. Yamout H, Levin ML, Rosa RM, Myrie K, Westergaard S. Physician prevention of Acute kidney injury. *Am J Med*. 2015;128(9):1001–1006.
202. Yuan Y Qiu H Hu X-Y Luo T Gao X-J Risk Factors of Contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Chinese Medical Journal*. 2017;130:45–45.
203. Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S., Lund S. Acute nephrotoxic and obstructive injury primes the kidney to endotoxin-driven cytokine/chemokine production. *Kidney Int*. 2006;69:1181–1188.
204. Zarbock A, Kellum JA. Remote Ischemic Preconditioning and Protection of the Kidney--A Novel Therapeutic Option. *Crit Care Med*. 2016;44:607–16.
205. Zhang W., Zhang J., Yang B., et al. Effectiveness of oral hydration in preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention: a pairwise and network meta-analysis. *Coronary Artery Disease*. 2018;29(4):286–293.
206. Zhou S, Wu C, Song Q, Yang X, Wei Z. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *Nephron*. 2016;133:1–14.
207. Zhou X, Dai J, Xu X, et al. Comparative efficacy of statins for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Angiology*. 2019;70:305-316.