

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.61+616.132.2

## Ранняя диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST

А.А. Хильчук<sup>1</sup>, С.А. Абугов<sup>2</sup>, С.Г. Щербак<sup>3</sup>, Д.В. Гладышев<sup>1</sup>, С.В. Апалько<sup>1</sup>, Д.Н. Лазакович<sup>1</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», ул. Борисова, 9, Сестрорецк, Санкт-Петербург, 197706, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Абрикосовский пер., 2, Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства России, Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

Хильчук Антон Андреевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, прикреплённый соискатель степени кандидата медицинских наук, ассистент кафедры последипломного медицинского образования; orcid.org/0000-0002-7199-0502

Абугов Сергей Александрович, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением; orcid.org/0000-0001-7636-4044

Щербак Сергей Григорьевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой; orcid.org/0000-0001-5036-1259

Гладышев Дмитрий Владимирович, доктор мед. наук, главный хирург

Апалько Светлана Вячеславовна, канд. биол. наук, начальник сектора; orcid.org/0000-0002-3853-4185

Лазакович Дмитрий Николаевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению; orcid.org/0000-0002-8622-9054

**Цель исследования** – изучить прогностическое значение маркеров почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (ОКСбпST) электрокардиограммы в сравнении с пациентами с хроническим коронарным синдромом (ХКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материал и методы.** Группа 1 (n = 52) включала пациентов, пролеченных по поводу ОКСбпST. Всем больным проводилась коронарная ангиография (КАГ) или КАГ с одномоментным ЧКВ. У всех пациентов в обеих группах ретроспективно изучалась роль биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП). Исследовались: интерлейкин-6, интерлейкин-8, тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2); белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (NGAL);  $\alpha$ -1-микроглобулин,  $\beta$ -2-микроглобулин, цистатин-С. Оценка уровней биомаркеров проводилась до вмешательства, через 3 и 24 ч после КАГ или КАГ с ЧКВ.

**Результаты.** КИ-ОПП было выявлено у 24 (18,2%) из 132 пациентов с ИБС. Частота КИ-ОПП в группах ХКС и ОКС достоверно отличалась – 9,6% (n = 5) против 23,75% (n = 19) соответственно (ОР 2,92, 95% ДИ 1,09–8,41; p = 0,03). Пороговые значения NGAL выше 385 нг/мл и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл, полученные до ЧКВ в группе ОКС, определяли вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 90% и специфичностью 85% для NGAL (p < 0,001), 83 и 78% соответственно для TIMP-2 (p < 0,001). Разработаны алгоритмы ранней диагностики и стратификации риска КИ-ОПП у больных с ОКС.

**Заключение.** NGAL и TIMP-2 достоверно прогнозируют развитие госпитального КИ-ОПП у пациентов с ОКСбпST. Концентрации NGAL выше 385 нг/мл и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл в сыворотке до ЧКВ с высокой степенью вероятности предсказывают отсроченные неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с ОКСбпST. Концентрации NGAL выше 502,25 нг/мл и TIMP-2 выше 58,5 нг/мл в сыворотке через 3 ч после ЧКВ с высокой степенью вероятности предсказывают отсроченные неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с ХКС.

**Ключевые слова:** повреждение почек, рентгеноконтрастные средства, профилактика почечного повреждения, чрескожное коронарное вмешательство, коронарография, острый коронарный синдром.

**Для цитирования:** Хильчук А.А., Абугов С.А., Щербак С.Г., Гладышев Д.В., Апалько С.В., Лазакович С.В. Ранняя диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST. *Эндоваскулярная хирургия*. 2021; 8 (2): 154–68. DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-2-154-168

**Для корреспонденции:** Хильчук Антон Андреевич, e-mail: anton.khilchuk@gmail.com

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает благодарность заведующему отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» канд. мед. наук С.В. Власенко за помощь в подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.05.2021

Принята к печати 14.05.2021

## Early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome

A.A. Khil'chuk<sup>1</sup>, S.A. Abugov<sup>2</sup>, S.G. Shcherbak<sup>3</sup>, D.V. Gladyshev<sup>1</sup>, S.V. Apal'ko<sup>1</sup>, D.N. Lazakovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Hospital No. 40, St. Petersburg, 197706, Russian Federation

<sup>2</sup>Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>3</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

Anton A. Khil'chuk, Endovascular Surgeon, PhD Candidate, Assistant Professor of Chair of Postgraduate Medical Education; orcid.org/0000-0002-7199-0502

Sergey A. Abugov, Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department; orcid.org/0000-0001-7636-4044

Sergey G. Shcherbak, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair; orcid.org/0000-0001-5036-1259

Dmitriy V. Gladyshev, Dr. Med. Sc., Chief Surgeon

Svetlana V. Apal'ko, Cand. Biol. Sc., Head of Sector; orcid.org/0000-0002-3853-4185

Dmitriy N. Lazakovich, Endovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-8622-9054

**Objective.** To investigate the prognostic value of markers of renal damage in patients with acute coronary syndrome (ACS) without ST-segment elevation in comparison with patients with chronic coronary syndrome (CCS) after percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** Group I (n=52) included patients treated for CCS; group II (n=80) included patients treated for non-ST-elevation (NSTEMI) ACS. All patients underwent coronary angiography (CAG) or CAG with simultaneous PCI. The role of biomarkers in the early diagnosis and prognosis of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) was studied in all patients in both groups. Investigated: interleukin-6, interleukin-8, tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2), proinflammatory-7, which binds insulin-like growth factor; neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); alpha-1 microglobulin, beta-2 microglobulin, cystatin-C. Biomarker levels were assessed before PCI, 3 and 24 hours after CAG or CAG with PCI.

**Results.** CI-AKI was detected in 24 (18.2%) of 132 patients with coronary artery disease. The incidence of CI-AKI in the CCS and ACS groups significantly differed – 9.6% (n=5) versus 23.75% (n=19), respectively (RR 2.92, 95% CI 1.09–8.41; p=0.03). Threshold values of NGAL above 385 ng/ml and TIMP-2 above 40.5 ng/ml obtained before PCI in the ACS group determined the likelihood of developing CI-AKI with a sensitivity of 90% and a specificity of 85% for NGAL (p<0.001), 83% and 78%, respectively, for TIMP-2 (p<0.001). Algorithms for early diagnosis and risk stratification of CI-AKI in patients with ACS have been developed.

**Conclusion.** NGAL and TIMP-2 reliably predict the development of hospital-acquired CI-AKI in NSTEMI-ACS patients. NGAL concentrations above 385 ng/ml and TIMP-2 above 40.5 ng/ml in serum before PCI are highly likely to predict delayed adverse renal and cardiovascular events in NSTEMI-ACS patients. Serum NGAL concentrations above 502.25 ng/ml and TIMP-2 above 58.5 ng/ml 3 hours after PCI are highly likely to predict delayed adverse renal and cardiovascular events in patients with CCS.

**Keywords:** kidney injury, contrast media, prevention of kidney injury, percutaneous coronary intervention, coronary angiography, acute coronary syndrome.

**For citation:** Khil'chuk A.A., Abugov S.A., Shcherbak S.G., Gladyshev D.V., Apal'ko S.V., Lazakovich D.N. Early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2021; 8 (2): 154–68 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2021-8-2-154-168

**For correspondence:** Anton A. Khil'chuk, e-mail: anton.khilchuk@gmail.com

**Acknowledgements.** The team of authors expresses gratitude to the head of the department of endovascular methods of diagnostics and treatment of St. Petersburg City Hospital No. 40, Cand. Med. Sc. S.V. Vlasenko for help in preparing this publication.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received May 10, 2021

Accepted May 14, 2021

## Введение

Контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИ-ОПП) является одной из наиболее изученных форм острой почечной недостаточности (ОПН), особенно ввиду возможности ее предоперационной профилактики. Время нефротоксического почечного повреждения более предсказуемо при КИ-ОПП, чем при других клинических состояниях, например септическом или кардиогенном шоке [1]. В 2015 г. около 40% текущих клинических испытаний по

профилактике госпитальной ОПН проводились по поводу КИ-ОПП [2–4].

Рентгеноконтрастные средства (РКС) широко используются в различных клинических условиях – ежегодно более 5 млн пациентов в мире и более 200 тыс. в России подвергаются чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) [5–7]. На КИ-ОПП приходится 1/3 всех случаев ОПН [8], а его встречаемость у пациентов высокого риска доходит до 80% [9]. КИ-ОПП независимо связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, увеличением продол-

жительности госпитализации и уровнем смертности [10–12].

Ежегодно растет число пациентов, получающих высокотехнологичную рентгенэндоваскулярную помощь, увеличивается расход РКС и, соответственно, возрастает частота встречаемости КИ-ОПП [5, 13, 14]. Сывороточный креатинин (СКр) на сегодняшний день считается несовершенным маркером ОПП, поскольку он не всегда отражает субклиническое повреждение почек, которое может прогрессировать до значимой ОПН [14–16]. С учетом почти мгновенной или быстрой реакции некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение определение их концентрации в моче или сыворотке является перспективным направлением исследования у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после ЧКВ [11, 17–20].

В число значимых биомаркеров ОПП входят липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), цистатин С (CysC), интерлейкины-6, -8, -18 (IL-6, -8, -18),  $\alpha$ -2-микроглобулин ( $\alpha$ 2M),  $\beta$ -1-микроглобулин ( $\beta$ 1M), белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-7); тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2) [17, 21–23].

На сегодняшний день в рентгенэндоваскулярной хирургии йодсодержащие РКС остаются незаменимыми в подавляющем большинстве клинических ситуаций, несмотря на нефротоксичный эффект и ввиду практически полного отсутствия альтернативы.

Повреждающее действие рентгеноконтрастных средств на почечную паренхиму обусловлено двумя основными механизмами:

- 1) прямой цитотоксический эффект РКС на эндотелий клубочков с развитием вазоконстрикции афферентных артериол, а также эпителий канальцев;

- 2) опосредованное действие РКС на вязкость крови и мочи с последующим повышением внутриканальцевого давления и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Повреждение эпителия канальцев приводит к окислительному стрессу и образованию свободных радикалов. При генерации свободных радикалов и активных форм кислорода происходит чрезмерное потребление молекул оксида азота (NO), снижается его вазодилатирующий эффект [13, 24, 25]. Как следствие, устойчивый спазм сосудов, наблюдающийся в течение нескольких часов после введения РКС, ве-

дет к изменению реологических свойств крови, гипоперфузии почек и снижению СКФ [25]. Изменение гиперосмолярности среды по мере фильтрации РКС от проксимальной к дистальной части канальца ведет к потере жидкости и увеличению вязкости, соответственно, увеличивается внутриканальцевое и интерстициальное давление, уменьшается скорость образования мочи и прогрессируют гипоперфузия и ишемия паренхимы почки. Далее снижение СКФ ведет к росту объема и концентрации РКС в канальцах, тем самым увеличивая их цитотоксическое действие [25–27]. Патфизиологическая основа КИ-ОПП представлена на рисунке 1.

Способность РКС вызывать повреждение почечной ткани определяется такими факторами, как ионный состав, осмолярность и вязкость. Низко- или изоосмолярные РКС признаны стандартом в интервенционной кардиологии, что подтверждено рядом исследований, в то время как ионные высокоосмолярные РКС из-за выраженной нефротоксичности используются сегодня крайне редко [3, 4, 28–30].

Для адекватной диагностики повреждения органа-мишени «идеальный биомаркер» должен быть высокоспецифичным – уровень маркера должен пропорционально отражать степень клеточного повреждения и выявляться в максимально ранние сроки после введения РКС. Мониторинг концентрации биомаркера должен быть воспроизводимым во всех последующих исследованиях, а при прекращении повреждающего воздействия агента на орган-мишень концентрация маркера должна немедленно падать. Проблема использования СКр как биомаркера КИ-ОПП в том, что возросший после введения РКС уровень СКр характеризует уже состоявшееся клиническое событие, а не повреждение канальцевого эпителия. Рост СКр наблюдается лишь через 48–72 ч после введения контрастного препарата [17, 31, 32]. Сама концентрация СКр зависит от множества факторов – возраста, пола, мышечной массы, скорости метаболизма, степени гидратации и приема некоторых лекарственных препаратов. Учитывая увеличение частоты выполнения ЧКВ и практику ранней выписки из стационара после вмешательства, скорейшее выявление и прогностическая оценка ОПП с помощью новых биомаркеров является перспективным направлением исследования. Значимость проблемы и диагностические ограничения, связанные с определением СКр, требуют поиска новых



Рис. 1. Развитие контраст-индуцированного острого почечного повреждения.  
ХБП – хроническая болезнь почек

клинически и диагностически значимых биомаркеров ОПП.

В работах, посвященных исследованию результатов использования биомаркеров в клинической практике, подчеркивается разнообразие их рутинного применения с целью стратификации риска, постановки диагноза, определения причины повреждения и прогноза исхода КИ-ОПП [33, 34]. Определение комбинации маркеров достоверно улучшает качество оказания медицинской помощи пациентам с КИ-ОПП за счет ранней диагностики, стратификации риска и начала профилактических и лечебных мероприятий [33–37].

В контексте изучения результатов коронароангиографии и ЧКВ было проведено несколько исследований клинической и диагностической значимости некоторых маркеров ОПП [17, 38–41]. К числу потенциально значимых для применения маркеров относятся: IL-6, -8, -18, NGAL, TIMP-2, IGFBP-7,  $\alpha$ -1-микроглобулин ( $\alpha$ 1M),  $\beta$ -2-микроглобулин ( $\beta$ 2M), CysC.

Необходимо детальное изучение реакции маркеров на субклиническое повреждение почек с целью улучшения качества оказания меди-

цинской помощи пациентам с ОКБ без подъема сегмента ST электрокардиограммы после ЧКВ. Мы предприняли данное исследование, чтобы оценить прогностическую способность биомаркеров плазмы в ранней диагностике КИ-ОПП.

### Материал и методы

В основу работы положен проспективный анализ рентгенэндоваскулярного лечения 132 пациентов. Материал для исследования был набран в период с августа 2018 г. по март 2020 г. в Городской больнице № 40 Курортного района С.-Петербурга.

Помимо информированного согласия на инвазивные вмешательства все пациенты подписывали добровольное согласие на участие в настоящей исследовательской работе.

Критериями включения в исследование были: хронический коронарный синдром (ХКС), ОКБ без подъема сегмента ST, исходный СКр менее 110 мкмоль/л для мужчин и менее 95 мкмоль/л для женщин. Критериями исключения служили: возраст старше 75 лет, ОКБ с подъемом сегмента ST, исходный СКр выше 110 мкмоль/л для мужчин и выше 95 мкмоль/л



для женщин, кардиогенный шок, ХБП любой стадии, анемии средней и тяжелой степени любой этиологии, стойкая гипотензия (АД менее 90 мм рт. ст.), сахарный диабет любого типа, поликистозная болезнь почек, инфекция мочевыводящих путей в стадии обострения, гипертиреозидизм, гипотиреозидизм, регулярный прием глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных средств, любых нефротоксических препаратов.

В зависимости от профиля основного заболевания пациенты были разделены на две основные группы. В группу 1 вошли 52 пациента с ХКС, госпитализированных в кардиологическое отделение для выполнения планового рентгенэндоваскулярного вмешательства. Группу 2 составили 80 пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «острый коронарный синдром» (рис. 2).

Было выявлено достоверное различие по возрасту между группами: пациенты в группе 2 (ОКС) были в среднем моложе, чем в группе 1 (ХКС), — 60,76 года против 64,31 года соответственно. Достоверных различий по индексу массы тела (ИМТ), курению, гендерному составу и наличию постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) выявлено не было. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 100% пациентов в обеих группах. Во 2-й группе было больше пациентов, имеющих острый инфаркт миокарда с исходом в постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) в анамнезе, чем в 1-й группе, — 23,75% (n = 19) против 15,38% (n = 8) соответственно (p < 0,001). Также в группе 2 было больше пациентов, имеющих острую недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, чем в группе 1, — 15% (n = 12) против 11,5% (n = 6) соответственно (p = 0,049).

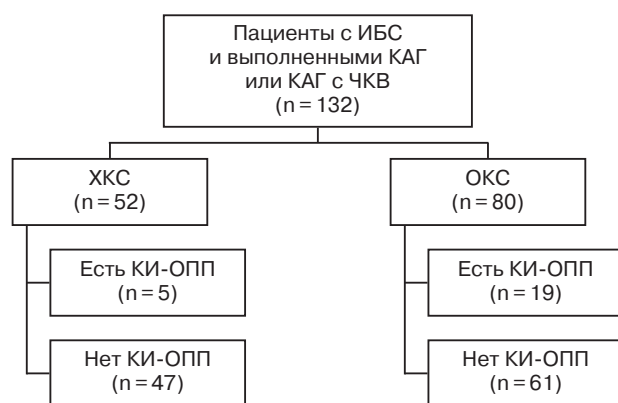


Рис. 2. Дизайн исследования и состав групп.

ИБС — ишемическая болезнь сердца; КАГ — коронарная ангиография

Сравнение систолического и диастолического АД при поступлении в стационар показало отсутствие статистически достоверных различий между группами.

Следует отметить, что при анализе лабораторных данных была выявлена статистически достоверная разница только по количеству лейкоцитов крови. В группе 2 уровень лейкоцитов был выше, чем в группе 1, —  $9,86 \pm 2,78$  против  $7,12 \pm 1,95 \times 10^{12}/л$  соответственно (p < 0,001). По другим показателям красной крови — уровням гемоглобина, гематокрита, числу эритроцитов и тромбоцитов достоверной разницы между группами выявлено не было. Обнаружена достоверная разница в показателях свертывающей системы — АЧТВ и МНО. Во 2-й группе АЧТВ и МНО были выше, чем в 1-й, —  $53,27 \pm 35,1$  против  $37 \pm 22,8$  с (p = 0,004) и  $1,19 \pm 0,3$  против  $1,03 \pm 0,1$  (p < 0,001) соответственно. По исходным показателям СКр и рассчитанной по ним СКФ различий не получено.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ХКС и ОКС приведена в таблице 1.

Все пациенты в группе ОКС были гемодинамически стабильны при поступлении в стационар и не нуждались в вазопрессорной и/или инотропной поддержке, даже при тенденции к гипотензии (систолическое АД менее 110 мм рт. ст.) и/или сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Пациенты с ХКС принимали оптимальную медикаментозную терапию как минимум 3 мес до стресс-теста, и им заранее были определены показания к ЧКВ по результатам нагрузочного теста и КАГ. В ходе индексной госпитализации выполнялось только ЧКВ. Пациенты с ОКС поступали в стационар экстренно, после обследования и выявления показаний к инвазивному вмешательству им проводилась КАГ или КАГ с одномоментным ЧКВ.

У пациентов с ХКС КАГ выполнялась во время прошлых госпитализаций после верификации ишемии миокарда неинвазивными стресс-тестами (тредмилл-тест, стресс-эхокардиография). На основании выполненной КАГ, данных стресс-тестов и клинической картины врачом-кардиологом и врачом по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению принималось решение о необходимости проведения планового ЧКВ. У пациентов с ОКС КАГ осуществлялась в раннем периоде индексной госпитализации (первые сутки) на основании клинической картины, лабораторно-инструмен-

Таблица 1

## Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ИБС при поступлении

| Показатель                       | Общая группа (n = 132) | Группа 1 (n = 52) | Группа 2 (n = 80) | p        |
|----------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Возраст, лет                     | 62,16 ± 7,37           | 64,31 ± 6,50      | 60,76 ± 7,60      | 0,006*   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>           | 27,62 ± 4,76           | 27,46 ± 5,14      | 27,72 ± 5,63      | ns*      |
| Пол, n (%)                       |                        |                   |                   |          |
| мужской                          | 85 (64,4)              | 34 (65,4)         | 51 (63,8)         | ns**     |
| женский                          | 47 (35,6)              | 18 (34,6)         | 29 (36,2)         | ns**     |
| Курение, n (%)                   | 60 (45,4)              | 29 (55,7)         | 31 (38,8)         | ns**     |
| АГ, n (%)                        | 132 (100,0)            | 52 (100,0)        | 80 (100,0)        | ns**     |
| Постоянная ФП, n (%)             | 25 (18,9)              | 10 (19,2)         | 15 (18,7)         | ns**     |
| ПИКС, n (%)                      | 27 (20,4)              | 8 (15,4)          | 19 (23,7)         | <0,001** |
| ОНМК в анамнезе, n (%)           | 18 (13,6)              | 6 (11,5)          | 12 (15,0)         | 0,049**  |
| Систолическое АД, мм рт. ст.     | 139,9 ± 14,6           | 137,88 ± 10,98    | 140,38 ± 15,88    | ns*      |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.    | 81,5 ± 6,96            | 80,44 ± 14,6      | 82,16 ± 6,81      | ns*      |
| Гемоглобин, г/л                  | 143,78 ± 13,14         | 142,42 ± 13,01    | 144,93 ± 13,18    | ns*      |
| Эритроциты, × 10 <sup>9</sup> /л | 4,82 ± 0,56            | 4,72 ± 0,56       | 4,9 ± 0,52        | ns*      |
| Лейкоциты, × 10 <sup>12</sup> /л | 8,78 ± 2,82            | 7,12 ± 1,95       | 9,86 ± 2,78       | <0,001*  |
| Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л | 246,95 ± 62,34         | 246,94 ± 56,24    | 246,95 ± 66,3     | ns*      |
| Гематокрит, %                    | 42,55 ± 3,91           | 42,13 ± 4,12      | 42,82 ± 3,76      | ns*      |
| АЧТВ, с                          | 46,9 ± 31,8            | 37 ± 22,8         | 53,3 ± 35,1       | 0,004*   |
| МНО                              | 1,13 ± 0,25            | 1,03 ± 0,1        | 1,19 ± 0,3        | <0,001*  |

Примечание. АД — артериальное давление; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; n/s — non significant — незначимо.

\*Оценка при помощи теста Манна–Уитни; \*\*оценка критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

тальных исследований и стратификации риска инвазивного рентгенэндоваскулярного вмешательства.

Согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO), КИ-ОПП определялось как повышение СКр на 26,5 мкмоль/л в течение 48–72 ч или повышение более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней [32].

Коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись в рентгенооперационной на ангиографической установке Innova IGS 530 (GE Healthcare, Франция). Предпочтительным артериальным доступом являлся лучевой, при невозможности выполнить вмешательство лучевым доступом использовался доступ через общую бедренную артерию. При проведении КАГ и ЧКВ использовался йогегксол (омнипак 300), относящийся к группе неионных мономерных низкоосмолярных (647 мосм/кг H<sub>2</sub>O) РКС. Для оценки анатомии и ангиографической значимости стенозов выполнялось минимум пять проекций для левой коронарной артерии и минимум две проекции — для правой коронарной

артерии. При пограничных значениях стенозов коронарных артерий по данным КАГ для оценки физиологической значимости стенозов проводилось внутрисосудистое измерение фракционированного резерва кровотока или моментального резерва кровотока. Всем пациентам имплантировали стенты с лекарственным покрытием.

Показания к ЧКВ у пациентов с ХКС и ОКС выставлялись согласно рекомендациям по ведению пациентов с указанными синдромами [42].

У всех пациентов в обеих группах изучалась роль сывороточных биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании КИ-ОПП. Исследовались: IL-6, IL-8, TIMP-2, IGFBP-7, NGAL,  $\alpha$ 1M,  $\beta$ 2M, CysC. Забор крови для оценки уровней биомаркеров КИ-ОПП проводился до введения РКС в день госпитализации, через 3 и 24 ч после КАГ или КАГ с ЧКВ. Концентрации биомаркеров в сыворотке были оценены методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с использованием панелей реагентов MILLIPLEX MAP (Merck, Millipore).

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета Statistica 12.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Критерием статистической достоверности получаемых выводов

считалась общепринятая в медицине величина  $p < 0,05$ . Вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировался тогда, когда имелись одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

### Результаты

**Особенности рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с ИБС.** Все пациенты в группе 1 (ХКС) были подвергнуты ЧКВ, в то время как в группе 2 (ОКС) прооперированы были 64 (80%) пациента. Это объясняется тем, что в группе 1 заранее верифицировались показания к операции и целью индексной госпитализации являлось только ЧКВ, а пациенты группы 2 были госпитализированы в экстренном и неотложном порядке и проходили через этап диагностической КАГ, в ходе которого у 5% ( $n = 4$ ) не было обнаружено стенозирования коронарных артерий, а у 15% ( $n = 12$ ) имело место многососудистое поражение коронарных артерий — им было рекомендовано аортокоронарное шунтирование (АКШ). ЧКВ у подавляющего большинства больных (124 пациента, 94%) было выполнено через лучевой доступ (правый или левый). Различий по выбору артериального доступа в обеих группах не обнаружено. В группе 1 не было пациентов, которым внутривенно вводился блокатор  $\text{IIb/IIIa}$  рецепторов, тогда как во 2-й группе 5% ( $n = 4$ ) больных получили эптифибатид. Данный факт также можно объяснить плановым порядком ЧКВ в группе 1 и более частыми интраоперационными тромбо-

тическими событиями в группе 2, которые потребовали введения эптифибатида.

По количеству имплантированных стентов группы различались лишь в отношении ЧКВ с 1 стентом: в группе 1 таких случаев было больше — 65,4% ( $n = 34$ ) против 54,8% ( $n = 35$ ) ( $p = 0,024$ ). По количеству ЧКВ с имплантацией 2 или 3 стентов группы не различались. Всем пациентам в обеих группах была назначена двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) — по принимаемому препарату (клопидогрел или тикагрелор) достоверной разницы в группах обнаружено не было. Общая характеристика выполненных рентгенэндоваскулярных вмешательств в обеих группах представлена в таблице 2.

Средние значения общей продолжительности оперативного вмешательства, объема введенного РКС и эффективной дозы (ЭД) в обеих группах имели достоверные различия (рис. 3–5) и были достоверно больше в группе пациентов с ОКС (2-я), чем у пациентов с ХКС:  $68,56 \pm 37,23$  против  $41,4 \pm 24,78$  мин ( $p = 0,012$ ),  $205,09 \pm 90,59$  против  $135,46 \pm 35,88$  мл ( $p < 0,001$ ) и  $7,13 \pm 3,6$  против  $4,9 \pm 2,1$  мЗв соответственно ( $p = 0,003$ ), что может быть объяснено необходимостью дополнительного выполнения диагностической КАГ в группе ОКС, а также потенциально более высокой сложностью рентгенэндоваскулярного вмешательства при ОКС.

В период госпитализации КИ-ОПП было выявлено у 24 (18,2%) из 132 пациентов с ИБС — у 5 из 52 больных в 1-й группе (ХКС) и у 19 из 80 пациентов во 2-й группе (ОКС). Частота

Таблица 2

Особенности рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с ХКС и ОКС

| Показатель                   | Общая группа ( $n = 132$ ) | Группа 1 ( $n = 52$ ) | Группа 2 ( $n = 80$ ) | $p^*$     |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| Артериальный доступ, $n$ (%) |                            |                       |                       |           |
| бедренный                    | 8 (6)                      | 3 (5,8)               | 5 (6,25)              | ns        |
| лучевой                      | 124 (94)                   | 49 (94,2)             | 75 (93,25)            | ns        |
| Выполнение ЧКВ, $n$ (%)      | 116 (87,9)                 | 52 (100)              | 64 (80)               | $< 0,001$ |
| ИМБОКА, $n$ (%)              | 4 (3)                      | 0 (0)                 | 4 (5)                 | 0,031     |
| Рекомендовано АКШ, $n$ (%)   | 12 (9,1)                   | 0 (0)                 | 12 (15)               | 0,009     |
| ЧКВ с 1 стентом, $n$ (%)     | 69 (59,5)                  | 34 (65,4)             | 35 (54,8)             | 0,024     |
| ЧКВ с 2 стентами, $n$ (%)    | 27 (23,3)                  | 10 (19,2)             | 17 (26,6)             | ns        |
| ЧКВ с 3 стентами, $n$ (%)    | 20 (17,2)                  | 8 (15,4)              | 12 (18,6)             | ns        |
| ДААТ, $n$ (%)                | 132 (100)                  | 52 (100)              | 80 (100)              | ns        |
| Клопидогрел, $n$ (%)         | 99 (75)                    | 37 (71,15)            | 62 (77,5)             | ns        |
| Тикагрелор, $n$ (%)          | 33 (25)                    | 13 (25)               | 18 (22,5)             | ns        |
| Эптифибатид, $n$ (%)         | 4 (3)                      | 0 (0)                 | 4 (5)                 | 0,046     |

Примечание. ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий.

\* Оценка при помощи теста Манна–Уитни.

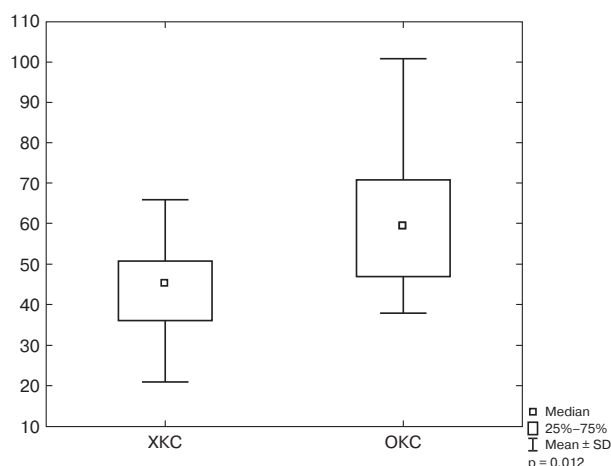


Рис. 3. Длительность ЧКВ (мин) у пациентов с ИБС

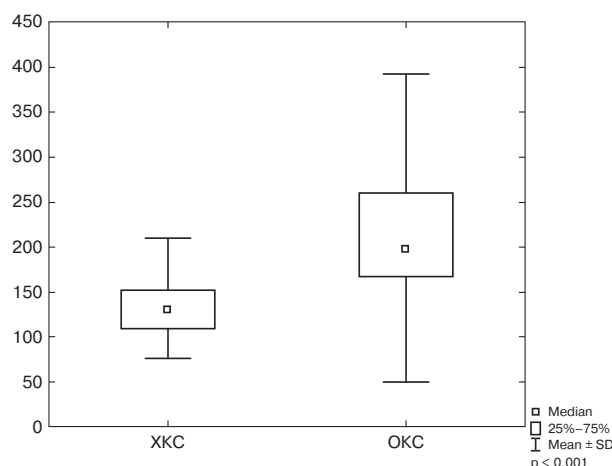


Рис. 4. Объем введенного РКС (мл) у пациентов с ИБС при ЧКВ

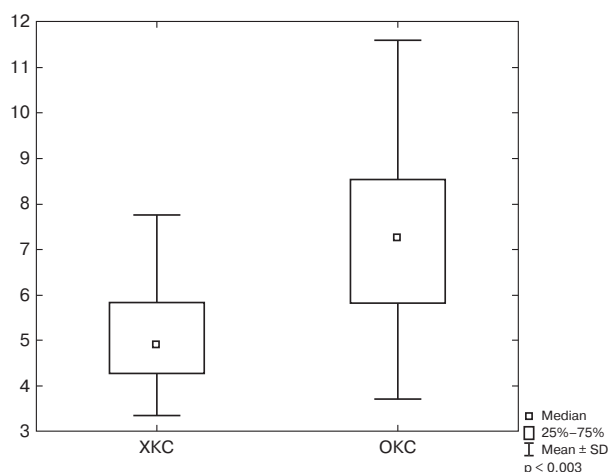


Рис. 5. Эффективная доза (мЗв), полученная пациентами при ЧКВ

КИ-ОПП в группах достоверно отличалась — 9,6% против 23,75% соответственно (ОР 2,92, 95% ДИ 1,09–8,41;  $p=0,03$ ). У всех 24 пациентов имело место госпитальное ОПП, обнаруженное в период от 2-х до 7-х суток.

Сывороточная концентрация биомаркеров у пациентов с ИБС. У всех пациентов, включенных в исследование, был измерен сывороточный уровень 8 биомаркеров. При анализе значений биомаркеров почечного повреждения до ЧКВ, через 3 и 24 ч после ЧКВ выявлено достоверное различие уровней TIMP-2 и NGAL только для значений через 3 и 24 ч. Принимая во внимание необходимость ранней диагностики КИ-ОПП, концентрация маркеров именно через 3 ч после ЧКВ была подвергнута детальному анализу. Значения TIMP-2 у пациентов с развившимся КИ-ОПП через 3 ч были выше, чем у пациентов без КИ-ОПП:  $66,3 \pm 8,8$  нг/мл против  $23,96 \pm 10,17$  нг/мл соответственно

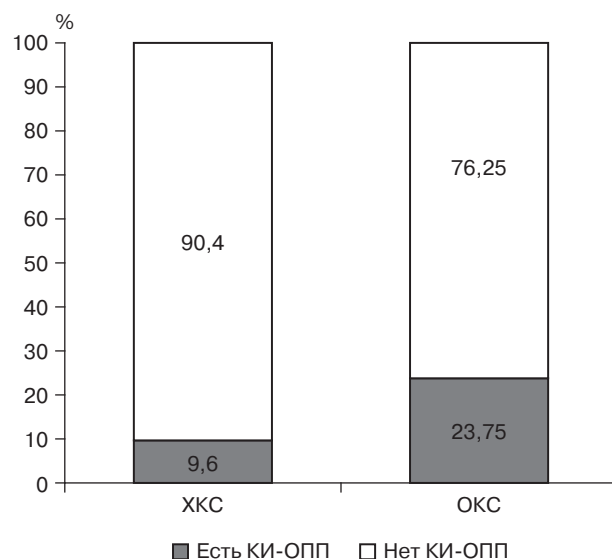


Рис. 6. Распределение пациентов с ИБС по наличию КИ-ОПП

( $p<0,001$ ). Уровень NGAL у пациентов с КИ-ОПП также был выше и составил  $682,58 \pm 161,85$  нг/мл против  $223,49 \pm 123,35$  нг/мл соответственно ( $p<0,001$ ). Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7,  $\beta 2M$ ,  $\alpha 1M$ , CysC через 3 ч между группами достоверно не различались (табл. 3).

В группе ОКС уровни TIMP-2 и NGAL имели достоверные различия уже до выполнения ЧКВ (табл. 4). Концентрация TIMP-2 в сыворотке пациентов с развившимся КИ-ОПП была выше, чем у пациентов без КИ-ОПП:  $58,51 \pm 8,11$  нг/мл против  $27,21 \pm 7,43$  нг/мл соответственно ( $p<0,001$ ). Уровень NGAL в подгруппе КИ-ОПП также был выше и составил  $617,01 \pm 203,61$  нг/мл против  $239,9 \pm 12,19$  нг/мл соответственно ( $p<0,001$ ). Уровни IL-6, IL-8,



Таблица 3

## Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ХКС через 3 ч после ЧКВ

| Биомаркер      | Без КИ-ОПП (n = 47) | КИ-ОПП (n = 5)   | p*     |
|----------------|---------------------|------------------|--------|
| IL-6, нг/мл    | 2,47 ± 10,25        | 0                | ns     |
| IL-8, нг/мл    | 5,56 ± 7,30         | 12,14 ± 8,5      | ns     |
| TIMP-2, нг/мл  | 23,96 ± 10,17       | 66,30 ± 8,8      | <0,001 |
| IGFBP-7, нг/мл | 22,06 ± 9,66        | 18,2 ± 8,91      | ns     |
| NGAL, нг/мл    | 223,49 ± 123,35     | 682,58 ± 161,85  | <0,001 |
| α1M, нг/мл     | 2927,71 ± 1618,93   | 2867,32 ± 509,32 | ns     |
| β2M, нг/мл     | 3898,87 ± 2635,74   | 3822,6 ± 1770,95 | ns     |
| CysC, нг/мл    | 7107,84 ± 7764,9    | 10085 ± 11930,2  | ns     |

\* Оценка при помощи теста Манна–Уитни.

Таблица 4

## Уровни биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ОКС до ЧКВ

| Биомаркер      | Без КИ-ОПП (n = 61) | КИ-ОПП (n = 19)   | p*     |
|----------------|---------------------|-------------------|--------|
| IL-6, нг/мл    | 1,84 ± 6,50         | 0                 | ns     |
| IL-8, нг/мл    | 8,86 ± 17,15        | 10,29 ± 5,25      | ns     |
| TIMP-2, нг/мл  | 27,21 ± 7,43        | 58,51 ± 8,11      | <0,001 |
| IGFBP-7, нг/мл | 16,56 ± 12,19       | 19,44 ± 18,19     | ns     |
| NGAL, нг/мл    | 239,9 ± 12,19       | 617,01 ± 203,61   | <0,001 |
| α1M, нг/мл     | 2848,52 ± 1594,98   | 2623,13 ± 890,61  | ns     |
| β2M, нг/мл     | 4061,39 ± 4072,32   | 2967,22 ± 1565,81 | ns     |
| CysC, нг/мл    | 2732,16 ± 4573,45   | 2117,07 ± 1049,75 | ns     |

\* Оценка при помощи теста Манна–Уитни.

IGFBP-7, β2M, α1M, CysC между подгруппами достоверно не различались.

Пациенты, у которых в период госпитализации развилось КИ-ОПП, с большей вероятностью имели более высокий СКр и более низкую исходную СКФ (хотя разница признана незначительной,  $p = 0,074$ ), но по остальным показателям не отличались от пациентов без госпитального КИ-ОПП.

**Ранняя диагностика КИ-ОПП у пациентов с ИБС.** Несмотря на достоверную разницу сывороточной концентрации TIMP-2 и NGAL до ЧКВ, у пациентов с ХКС не удалось оценить диагностически значимые пороги биомаркеров до ЧКВ с целью стратификации риска неблагоприятных событий из-за малого количества наблюдений КИ-ОПП в группе 1 ( $n = 5$ ).

Сильная корреляционная связь была продемонстрирована у пациентов с ХКС для порогового значения NGAL выше 502,25 нг/мл через 3 ч после ЧКВ. Значения выше данного порога определяли вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 0,81 и специфичностью 0,89 ( $p < 0,001$ ).

Также сильная корреляционная связь была продемонстрирована для порогового значения TIMP-2 — сывороточная концентрация выше 58,5 нг/мл через 3 ч после ЧКВ определяла вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 0,88 и специфичностью 0,91 ( $p < 0,001$ ).

Корреляционная связь с интратгоспитальной частотой КИ-ОПП была продемонстрирована и у пациентов с ОКС для порогового значения NGAL более 385 нг/мл. Значения выше данного порога, верифицированные уже до выполнения ЧКВ, определяли вероятность развития КИ-ОПП с чувствительностью 0,894 и специфичностью 0,951 ( $p < 0,001$ ).

Статистические показатели прогностической ценности TIMP-2 и NGAL представлены в таблице 5.

Полученное дерево классификации для NGAL представлено на рисунке 7.

Аналогично сильная корреляционная связь была продемонстрирована и для порогового значения TIMP-2: сывороточная концентрация до рентгенэндоваскулярного вмешательства выше 40,5 нг/мл определяла вероятность разви-

Таблица 5

## Статистические показатели прогностической ценности TIMP-2 и NGAL у пациентов с ОКС до ЧКВ

| Маркер КИ-ОПП | ППЦ/PPV, % | ОПЦ/NPV, % | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|---------------|------------|------------|---------------------|------------------|
| NGAL          | 85         | 96,6       | 89,4                | 95,1             |
| TIMP-2        | 90         | 98,3       | 94,7                | 96,7             |

Примечание. ППЦ/PPV – положительная предсказательная ценность; ОПЦ/NPV – отрицательная предсказательная ценность.

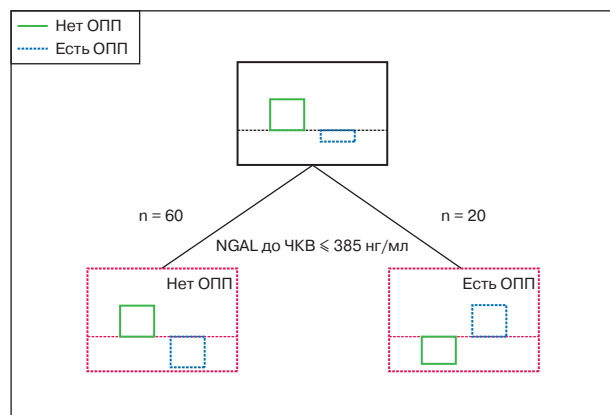


Рис. 7. Дерево классификации для уровня NGAL у пациентов с ОКС до проведения ЧКВ

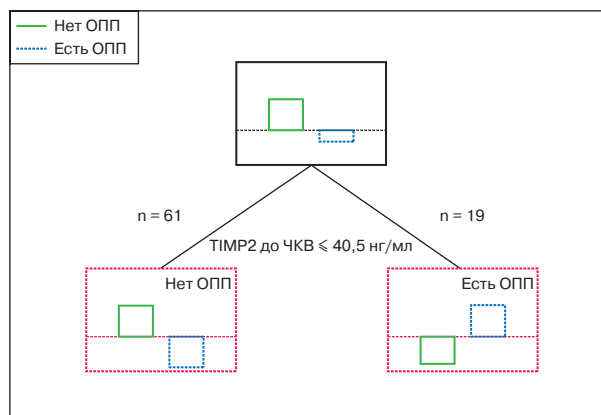


Рис. 8. Дерево классификации для уровня TIMP-2 у пациентов с ОКС до проведения ЧКВ

тия КИ-ОПП с чувствительностью 0,947 и специфичностью 0,967 ( $p < 0,001$ ). Полученное дерево классификации для TIMP-2 представлено на рисунке 8.

Таким образом, для пациентов с ХКС через 3 ч после ЧКВ пороговые значения TIMP-2 и NGAL, выше которых вероятность развития КИ-ОПП была наибольшей, составили 58,5 и 502,25 нг/мл соответственно. Для ОКС те же пороги значений с максимальной прогностической ценностью уже до ЧКВ оказались ниже и составили 40,5 и 385 нг/мл соответственно для TIMP-2 и NGAL.

**Алгоритмы ранней диагностики КИ-ОПП.** На основе анализа ранее изученных факторов риска развития КИ-ОПП, изученной в нашем исследовании роли биомаркеров ОПП и известных реализованных шкал риска развития ОПП были разработаны алгоритмы ранней диагностики и стратификации риска развития КИ-ОПП у больных с ХКС (рис. 9) и ОКС (рис. 10).

Принимая во внимание баланс пользы и вреда от выполнения КАГ и ЧКВ, при первичной стратификации рисков более адекватным представляется использование апробированных в клинической практике шкал, например по R. Meh-  
ran et al. [43]. Далее, в зависимости от наличия у пациента ХКС или ОКС и учитывая то, что системы оценки риска при их изолированном ис-

пользовании не являются абсолютно эффективными, особенно у пациентов с низким риском развития КИ-ОПП, возможно измерение сывоточной концентрации TIMP-2 и NGAL.

### Обсуждение

При отсутствии профилактики и ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости заместительной почечной терапии, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной летальности [5, 14, 44, 45].

Прогнозирование возможного развития КИ-ОПП и его ранняя верификация у пациентов с ИБС, которым выполняются КАГ и ЧКВ, позволяет принять ранние меры по защите почек и профилактике клинически значимого повреждения. К таким мерам относятся пероральная гидратация или внутривенная инфузия различных растворов с использованием доказанных стратегий снижения объема вводимого РКС во время вмешательства. Эмпирическая терапия, назначаемая всем пациентам одинаково, независимо от риска развития КИ-ОПП, может иметь негативные последствия. С. Teixeira et al. проанализировали данные 601 пациента, госпитализированных в отделение реанимации

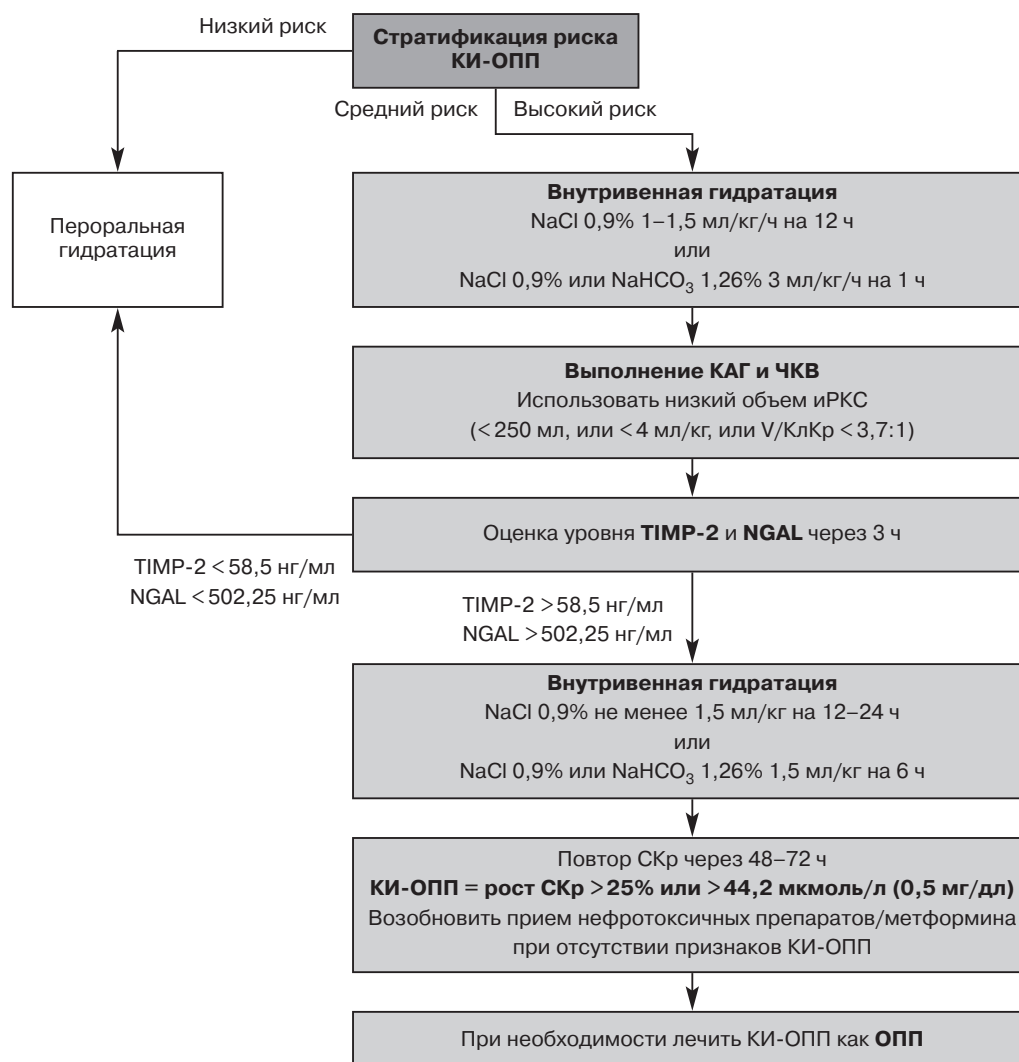


Рис. 9. Алгоритм ранней диагностики и стратификации риска КИ-ОПП у пациентов с ХКС.

иРКС — изоосмолярные рентгеноконтрастные средства; V/КлКр — отношение объема контраста к клиренсу креатинина

и интенсивной терапии, у которых на эмпирической инфузионной терапии сохранялся положительный водный баланс (более 1,3 л в день), и пришли к заключению, что смертность в группе положительного баланса была значительно выше у пациентов с КИ-ОПП [46]. О. Tuijjar et al. также подтвердили данное заключение, исследуя водный баланс через 48 ч после госпитализации в ОРИТ у пациентов с ОКС [47]. Очевидно, что необходим взвешенный подход к выбору метода, пути и объема профилактики КИ-ОПП.

Доступные на сегодняшний день маркеры, такие как СКр, альбумин мочи, расчетная СКФ, успешно включены в стратегии профилактики и верификации ОПП. Подавляющее большинство клинических испытаний по КИ-ОПП последних лет по-прежнему основаны только на уровнях СКр или снижении СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI [32, 48].

Использование только СКр и СКФ приводит к позднему выявлению КИ-ОПП, что затрудняет разработку методов его предупреждения и лечения. Было показано, что определенные биомаркеры мочи и сыворотки обладают прогностическим потенциалом в различных клинических условиях ОПП, в том числе при контраст-ассоциированном повреждении, что позволило выбрать для настоящего исследования самые перспективные из них [21–23, 49].

В нашем исследовании не было пациентов с исходной тяжелой сопутствующей патологией, в частности с хронической болезнью почек (ХБП). Группы состояли из тщательно отобранных пациентов без значимой сопутствующей патологии для исключения ее возможного содружественного влияния на развитие ОПП. Как и ожидалось, КИ-ОПП встречалось чаще у пациентов с ОКСбпST, чем у пациентов с ХКС,

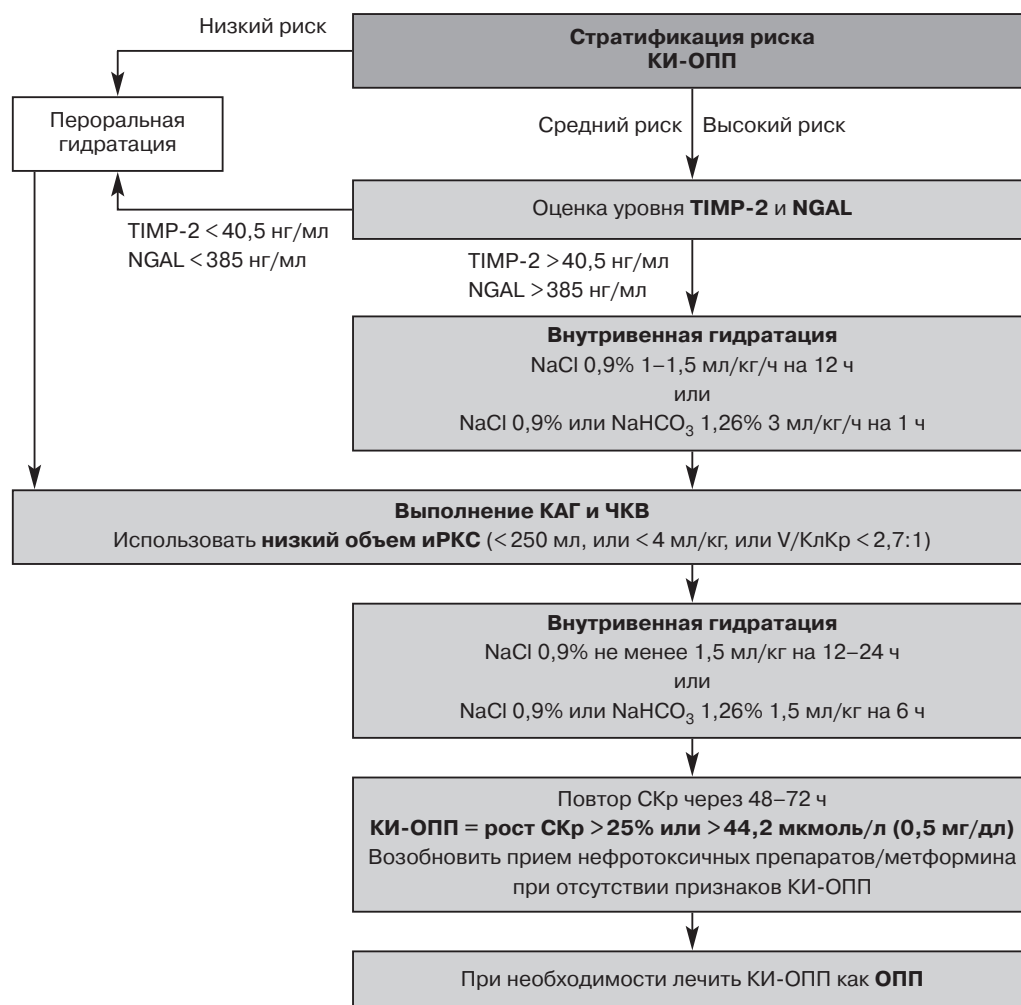


Рис. 10. Алгоритм ранней диагностики и стратификации риска КИ-ОПП у пациентов с ОКС

особенно с имеющимся анамнезом ПИКС и исходно сниженной ФВ ЛЖ, что обусловлено особенностями патогенеза ОКС в сравнении с ХКС и экстренным характером поступления, без предварительного обследования, с сокращенным временем для эмпирической предоперационной профилактики ОПП, и подтверждается ранее проведенными исследованиями [14, 25, 50, 51]. Так, O. Tuijjar et al. отмечают частоту встречаемости КИ-ОПП до 43% у пациентов с ОИМ, которым выполнялись КАГ и ЧКВ [47, 48]. Наличие рецидива и повторного ОИМ с исходно сниженной ФВ ЛЖ также являлось независимым предиктором частого развития КИ-ОПП, что было подтверждено в недавнем мета-анализе с участием 1718 пациентов [52].

В ходе исследований продемонстрирована хорошая прогностическая ценность двух биомаркеров ОПП не только для раннего выявления КИ-ОПП. Наши данные в значительной степени согласуются с данными предыдущих

одноцентровых проспективных исследований, включавших пациентов после КАГ или КАГ с ЧКВ, которые показали сопоставимое повышение уровней TIMP-2 и NGAL в зависимости от исходного наличия или отсутствия сопутствующей патологии (например, СД или ХБП) [20–22, 49, 53]. Указанные биомаркеры, согласно рассчитанным пороговым значениям, прогнозировали вероятность неблагоприятных событий еще до выполнения (группа ОКС) и через 3 ч после проведения (группа ХКС) рентгенэндоваскулярных вмешательств.

TIMP-2 и NGAL показали себя чувствительными и специфическими маркерами КИ-ОПП, которые также могут определять дизайн клинических исследований за счет точной стратификации рисков у пациентов, подвергающихся КАГ и ЧКВ. Пациенты с повышенным уровнем маркеров почечного повреждения до введения РКС уже могут быть предрасположены к развитию ОПП или иметь недиагностируемое до-

ступными методами субклиническое почечное повреждение.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы детально понять способность новых биомаркеров характеризовать не только КИ-ОПП, но и восстановительный потенциал почек после свершившегося повреждения. Использование разработанных алгоритмов в клинической практике также должно быть целью будущих исследований по данной теме. Наибольшую потенциальную пользу от ранней диагностики должны получить пациенты со средним и высоким риском КИ-ОПП, как наиболее подверженные развитию неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий.

### Выводы

1. Частота КИ-ОПП выше у пациентов с ОКСбпСТ, которым во время рентгенэндоваскулярного вмешательства вводится больший объем РКС.

2. Сывороточные NGAL и TIMP-2 достоверно прогнозируют развитие госпитального КИ-ОПП у пациентов с ХКС и ОКСбпСТ.

3. Концентрации NGAL выше 502,25 и TIMP-2 выше 58,5 нг/мл в сыворотке через 3 ч с высокой степенью вероятности предсказывают неблагоприятные почечные события у пациентов с ХКС.

4. Концентрации NGAL выше 385 и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл в сыворотке до рентгенэндоваскулярного вмешательства с высокой степенью вероятности предсказывают неблагоприятные почечные события у пациентов с ОКСбпСТ.

5. У пациентов с ИБС, особенно с ОКСбпСТ, необходимо использовать минимально допустимый для эффективного и безопасного выполнения вмешательства объем РКС.

6. При наличии у пациента с ХКС через 3 ч после рентгенэндоваскулярного вмешательства сывороточной концентрации NGAL выше 502,25 нг/мл и TIMP-2 выше 58,5 нг/мл следует всегда рассматривать внутривенную профилактику КИ-ОПП с максимально допустимым объемом физиологического раствора.

7. При наличии у пациента с ОКСбпСТ до рентгенэндоваскулярного вмешательства сывороточной концентрации NGAL выше 385 нг/мл и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл следует всегда рассматривать внутривенную профилактику КИ-ОПП с максимально допустимым объемом физиологического раствора.

### Литература [References]

1. Миронова О.Ю., Фомин В.В. Прогностическая значимость контраст-индуцированного острого повреждения почек у больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 73–6. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200218 [Mironova O.Iu., Fomin V.V. Prognostic significance of contrast-induced acute kidney injury in chronic coronary artery disease patients. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 73–6 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200218]
2. Faubel S., Chawla L.S., Chertow G.M., Goldstein S.L., Jaber B.L., Liu K.D. Ongoing clinical trials in AKI. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (5): 861–73. DOI: 10.2215/CJN.12191111
3. Sarabu N., Rahman M. Nephrology update: acute kidney injury. *FP Essentials*. 2016; 444: 11–7.
4. Хильчук А.А., Власенко С.В., Шербак С.Г., Сарана А.М., Бабунашвили А.М. Современные представления о контраст-индуцированном остром почечном повреждении. Взгляд интервенционного радиолога. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (3): 407–17. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-3-407-417 [Khilchuk A.A., Vlasenko S.V., Scherbak S.G., Sarana A.M., Babunashvili A.M. Contemporary review of contrast-induced acute kidney injury. An interventional radiologist notion. *Nephrology and Dialysis*. 2017; 19 (3): 407–17 (in Russ.). DOI: 10.28996/1680-4422-2017-3-407-417]
5. Алекаян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018; 2 (5): 93–240. DOI: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240 [Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation – 2017. *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018; 2 (5): 93–240 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240]
6. Van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A., Bongartz G., Bellin M., Thomsen H.S. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors American College of Radiology. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (7): 2845–55. DOI: 10.1007/s00330-017-5246-5
7. Van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A., Bongartz G., Bellin M., Thomsen H.S. Post-contrast acute kidney injury – Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients American College of Radiology. *Eur. Radiol.* 2018; 28 (7): 2856–69. DOI: 10.1007/s00330-017-5247-4
8. Azzalini L., Vilca L.M., Lombardo F., Poletti E., Laricchia A., Beneduce A. 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. *Intern. J. Cardiol.* 2018; 273: 69–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.097
9. Tsai T.T., Patel U.D., Chang T.I., Kennedy K.F., Masoudi F.A., Matheny M.E. et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.06.016
10. Bagga A., Bakkaloglu A., Devarajan P., Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22 (10): 1655–8. DOI: 10.1007/s00467-007-0565-4
11. Pistolesi V., Regolisti G., Morabito S., Gandolfini I., Corrado S., Piotti G. et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J. Nephrol.* 2018; 31 (6): 797–812. DOI: 10.1007/s40620-018-0498-y



12. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (15): 1419–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.035
13. KDIGO. Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2 (1). DOI: 10.1038/kisup.2012.1
14. Almdendare M., Gurm H.S., Mariani J., Montorfano M., Brilakis E.S., Mehran R. et al. Procedural strategies to reduce the incidence of contrast-induced acute kidney injury during percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2019; 12 (19): 1877–88. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.04.055
15. Benini A., Scarsini R., Pesarini G., Pighi M., Ferrero V., Gambaro A. et al. Early small creatinine shift predicts contrast-induced acute kidney injury and persistent renal damage after percutaneous coronary procedures: early creatinine shift predicts CI-AKI. *Cardiovasc. Res.* 2020; 21 (3): 305–11. DOI: 10.1016/j.carrev.2019.05.021
16. Weisbord S.D., du Cheryon D. Contrast-associated acute kidney injury is a myth: No. *Intens. Care Med.* 2018; 44 (1): 107–9. DOI: 10.1007/s00134-017-5015-6
17. Хильчук А.А., Абугов С.А., Власенко С.В., Щербак С.Г., Сарана А.М., Агарков М.В. и др. Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств. *Нефрология и диализ.* 2019; 21 (3): 301–11. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-3-301-311  
[Khilchuk A.A., Abugov S.A., Vlasenko S.V., Scherbak S.G., Sarana A.M., Agarkov M.V. et al. Biomarkers of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions. *Nephrology and Dialysis.* 2019; 21 (3): 301–11 (in Russ.). DOI: 10.28996/2618-9801-2019-3-301-311]
18. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология.* 2014; 18 (4): 25–35.  
[Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. Communication I. *Nephrology.* 2014; 18 (4): 25–35 (in Russ.).]
19. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II. *Нефрология.* 2014; 18 (6): 51–8.  
[Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. Communication II. *Nephrology.* 2014; 18 (6): 51–8 (in Russ.).]
20. Belcher J.M., Edelstein C.L., Parikh C.R. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57 (6): 930–40. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.11.032
21. Pianta T.J., Succar L., Davidson T., Buckley N.A., Endre Z.H. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers. *Toxicol. Lett.* 2017; 268: 63–70. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.01.001
22. Ashalatha V.L., Bitla A.R., Kumar V.S., Rajasekhar D., Suchitra M.M., Lakshmi A.Y. et al. Biomarker response to contrast administration in diabetic and nondiabetic patients following coronary angiography. *Indian J. Nephrol.* 2017; 27 (1): 20–7. DOI: 10.4103/0971-4065.179335
23. Connolly M., McEneaney D., Menown I., Morgan N., Harbinson M. Novel biomarkers of acute kidney injury following contrast coronary angiography. *Cardiol. Review.* 2015; 23 (5): 240–6. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000058
24. McCullough P.A., Choi J.P., Feghali G.A., Schussler J.M., Stoler R.M., Vallabahn R.C. et al. Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68 (13): 1465–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.099
25. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *BioMed. Res. Intern.* 2014; 2014: 362725. DOI: 10.1155/2014/362725
26. Aycock R.D., Westafer L.M., Boxen J.L., Majlesi N., Schoenfeld E.M., Bannuru R.R. Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. 2018; 71 (1): 44–53. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.06.041
27. Hinson J.S., Ehmann M.R., Fine D.M., Fishman E.K., Toerper M.F., Rothman R.E. et al. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann. Emerg. Med.* 2017; 69 (5): 577–86. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.021
28. McDonald R.J., McDonald J.S., Newhouse J.H., Davenport M.S. Controversies in contrast material-induced acute kidney injury: closing in on the truth? *Radiology.* 2015; 277 (3): 627–32. DOI: 10.1148/radiol.2015151486
29. Honicker T., Holt K. Contrast-induced acute kidney injury: comparison of preventative therapies. *Nephrol. Nurs. J.* 2016; 43 (2): 109–16.
30. Susantitaphong P., Eiam-Ong S. Nonpharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 463608. DOI: 10.1155/2014/463608
31. Caspi O., Habib M., Cohen Y., Kerner A., Roguin A., Abergel E. et al. Acute kidney injury after primary angioplasty: is contrast-induced nephropathy the culprit? *J. Am. Heart Ass.* 2017; 6 (6). DOI: 10.1161/JAHA.117.005715
32. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephrol. Clin. Pract.* 2012; 120 (4): 179–84. DOI: 10.1159/000339789
33. Vanmassenhove J., Vanholder R., Nagler E., van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2013; 28 (2): 254–73. DOI: 10.1093/ndt/gfs380
34. Parikh C.R., Liu C., Mor M.K., Palevsky P.M., Kaufman J.S., Thiessen Philbrook H. et al. Kidney biomarkers of injury and repair as predictors of contrast-associated AKI: a substudy of the PRESERVE trial. *Am. J. Kid. Dis.* 2020; 75 (2): 187–94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.06.011
35. Tziakas D., Chalikias G., Kareli D., Tsigalou C., Risgits A., Kikas P. et al. Spot urine albumin to creatinine ratio outperforms novel acute kidney injury biomarkers in patients with acute myocardial infarction. *Intern. J. Cardiol.* 2015; 197: 48–55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.019
36. Tsaknis G., Tsangaris I., Ikonomidis I., Tsantes A. Clinical usefulness of novel serum and imaging biomarkers in risk stratification of patients with stable angina. *Dis. Mark.* 2014; 2014: 831364. DOI: 10.1155/2014/831364
37. Mawad H., Laurin L.-P., Naud J.-F., Leblond F.A., Henley N., Vallée M. et al. Changes in urinary and serum levels of novel biomarkers after administration of gadolinium-based contrast agents. *Biom. Ins.* 2016; 11: 91–4. DOI: 10.4137/BMI.S39199
38. Watabe H., Sato A., Hoshi T., Takeyasu N., Abe D., Akiyama D. et al. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174 (1): 57–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.146
39. Andó G., Costa F., Trio O., Oreto G., Valgimigli M. Impact of vascular access on acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc. Res.* 2016; 17 (5): 333–8. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.03.004
40. Dong Y., Zhang B., Liang L., Lian Z., Liu J., Liang C. et al. How strong is the evidence for sodium bicarbonate to prevent contrast-induced acute kidney injury after coronary angiography and percutaneous coronary intervention? *Medicine.* 2016; 95 (7): e2715. DOI: 10.1097/MD.00000000000002715
41. Diab O.A., Helmy M., Gomaa Y., El-Shalakany R. Efficacy and safety of coronary sinus aspiration during coronary angiography to attenuate the risk of contrast-induced acute kidney injury in predisposed patients. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2017; 10 (1): 1–9. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004348
42. Neumann F.J., Sechtem U., Banning A.P., Bonaros N., Bueno H., Bugiardini R. et al. 2019 ESC Guidelines for the diag-

- nosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
43. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E., Lasic Z., Iakovou I., Fahy M. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (7): 1393–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
  44. Gameiro J., Neves J.B., Rodrigues N., Bekerman C., Melo M.J., Pereira M. et al. Acute kidney injury, long-term renal function and mortality in patients undergoing major abdominal surgery: a cohort analysis. *Clin. Kid. J.* 2016; 9 (2): 192–200. DOI: 10.1093/ckj/sfv144
  45. Su X., Xie X., Liu L., Lv J., Song F., Perkovic V. et al. Comparative effectiveness of 12 treatment strategies for preventing contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Am. J. Kid. Dis.* 2017; 69 (1): 69–77. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.07.033
  46. Teixeira C., Garzotto F., Piccinni P., Brienza N., Iannuzzi M., Gramaticopolo S. et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Critical Care.* 2013; 17 (1): R14. DOI: 10.1186/cc12484
  47. Tuijjar O., Mineo G., Dell'Anna A., Poyatos-Robles B., Donadello K., Scolletta S. et al. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Critical Care.* 2015; 19 (1): 169. DOI: 10.1186/s13054-015-0900-2
  48. Dutta A., Hari K.J., Azizian J., Masmoudi Y., Khalid F., Kowal J.L. et al. Incidence, predictors, and prognosis of acute kidney injury among cardiac arrest survivors. *J. Intens. Care Med.* 2020; 36 (5): 550–6. DOI: 0.1177/0885066620911353
  49. Jotwani V., Garimella P.S., Katz R., Malhotra R., Bates J., Cheung A.K. et al. Tubular biomarkers and chronic kidney disease progression in SPRINT participants. *Am. J. Nephrol.* 2020; 51 (10): 797–805. DOI: 10.1159/000509978
  50. Andreucci M., Faga T., Pisani A., Sabbatini M., Russo D., Michael A. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors. *Sci. World J.* 2014; 2014: 1–16. DOI: 10.1155/2014/823169
  51. Schiefer J., Lichtenegger P., Berlakovich G.A., Plöchl W., Krenn C.G., Baron D.M. et al. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP-7] for predicting acute kidney injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 1–7. DOI: 10.1186/s12882-019-1456-1
  52. Han X.F., Zhang X.X., Liu K.M., Tan H., Zhang Q. Contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus between iso- and low-osmolar contrast media: a meta-analysis of full-text prospective, randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2018; 13 (3): 1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0194330
  53. Qureshi A.C., Rampat R., Harwood S.M., Roughton M., Yaqoob M.M., Kapur A. Serum NGAL identifies contrast nephropathy early in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease undergoing coronary angiography and angioplasty. *Heart.* 2011; 97: 17–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300198.23