

**ХИЛЬЧУК**

**Антон Андреевич**

**МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОНТРАСТ-  
ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ  
ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ  
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ  
БЕЗ ПОДЪЁМА СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» и в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района».

**Научный руководитель:**

**АБУГОВ Сергей Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», заведующий отделением рентгенхирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения.

**Официальные оппоненты:**

**МЕРКУЛОВ Евгений Владимирович** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий 1-ым отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения.

**ГИЛЯРОВ Михаил Юрьевич** – доктор медицинских наук профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель главного врача по терапевтической помощи, руководитель регионального сосудистого центра.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_:\_\_ часов на заседании диссертационного совета (Д001.027.02) на базе ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
доктор медицинских наук

**ГОДЖЕЛЛО Элина Алексеевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Ежегодно растёт количество пациентов, получающих высокотехнологичную рентгенэндоваскулярную помощь, увеличивается расход рентгеноконтрастных средств (РКС), и соответственно возрастает частота встречаемости контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) (Wang L., 2014; Pistolessi V. et al., 2018; Kumar D. et al., 2020; Mehran R. et al., 2020). На основе почти мгновенной или быстрой реакции некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение (ОПП), определение их концентрации в моче или плазме с целью ранней диагностики КИ-ОПП является важным направлением исследования у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В., 2014; Liu C. et al., 2017; Schiefer J. et al., 2019).

В число значимых биомаркеров ОПП входят нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), цистатин С (CysC), интерлейкины 6,8 (IL-6,8), альфа-2-микроглобулин (A2M), бета-1-микроглобулин (B1M), белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7) и тканевой ингибитор металлопротеиназ 2 (TIMP2) (Kato K. et al., 2008; Wasung M., Chawla L., Madero M., 2015; Kafkas. N. et al., 2016; Mawad H. et al., 2016; Liu C. et al., 2017; Jotwani V. et al., 2020; Robles N. et al., 2020).

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на широкое применение рентгенэндоваскулярных методик у пациентов с хроническим и острым коронарными синдромами (ХКС и ОКС), один из главных недостатков этих вмешательств – невозможность их проведения без использования рентгеноконтрастных средств и, как следствие, риск развития контраст-индуцированных осложнений. По данным зарубежных и российских исследователей КИ-ОПП возникает в 0,4-10,3% случаев при плановой госпитализации по поводу стабильной ИБС (Pistolessi V. et al., 2018; Миронова О.Ю. и соавт., 2020); в 2-29% случаев при экстренной госпитализации по поводу

ОКС (Sarabu N., Rahman N., 2016; Andò G. et al., 2017) и до 78% случаев при наличии известной сопутствующей патологии, например, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД), анемии (Andò G. et al., 2017; Миронова О.Ю. и соавт., 2020).

В зарубежной и отечественной литературе имеется малое количество работ, оценивающих эффективность различных биомаркеров в ранней диагностике КИ-ОПП у пациентов с ХКС и ОКСбпST после рентгенэндоваскулярных вмешательств (Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В., 2014; Alge J., Arthur J., 2015; Pianta T. et al., 2017; Parikh C. et al., 2020). Противоречивые результаты более ранних работ, а также небольшие объемы выборок, короткие периоды наблюдения после операции, различные дизайны исследований, а также различные критерии постановки диагноза КИ-ОПП не позволяют ответить на вопросы, какой маркер или какая комбинация биомаркеров является наиболее эффективной. Кроме того, получено мало данных о пороговых значениях биомаркеров, позволяющих не только предсказать госпитальное развитие КИ-ОПП, но и спрогнозировать неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события. Алгоритм пред- и послеоперационного ведения пациентов с ИБС, включая стратегии профилактики ОПП, также остается предметом дискуссий.

Необходимо детальное изучение реакции маркеров на субклиническое повреждение почек и прогностического значения уровней этих маркеров с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с ОКСбпST электрокардиограммы после рентгенэндоваскулярного вмешательства.

### **Цель исследования**

Исследовать прогностическое значение маркеров почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST электрокардиограммы после рентгенэндоваскулярных вмешательств.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние рентгеноконтрастных средств на острое почечное повреждение у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST электрокардиограммы после рентгенэндоваскулярных вмешательств.
2. Оценить надёжность использования новых биомаркеров в диагностике контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST электрокардиограммы после рентгенэндоваскулярных вмешательств.
3. Разработать алгоритм ранней диагностики контраст-индуцированного острого почечного повреждения на основании измерения уровня биомаркеров почечного повреждения.
4. Оценить краткосрочный и отдалённый прогнозы тяжести контраст-индуцированного острого почечного повреждения на основании уровней новых биомаркеров острого почечного повреждения.

### **Научная новизна исследования**

Впервые исследуется роль определённых биомаркеров почечного повреждения в ранней диагностике КИ-ОПП у пациентов с ОКСбпST подвергнутых рентгенэндоваскулярным вмешательствам в сравнении с пациентами, прооперированными по поводу ХКС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые определены пороговые значения двух перспективных маркеров КИ-ОПП - TIMP-2 и NGAL.

Разработаны автоматизированные алгоритмы ведения пациентов с ХКС и ОКСбпST в зависимости от сывороточных значений указанных маркеров до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Теоретической основой послужили публикации отечественных и зарубежных авторов.

Объектом научного исследования были пациенты с верифицированными диагнозами «хронический коронарный синдром» и «острый коронарный синдром», находившиеся на обследовании и лечении в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» с 2018 по 2021 гг. Предметом исследования явились сывороточные биомаркеры почечного повреждения и их эффективность в ранней диагностике и прогнозировании тяжести КИ-ОПП.

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого проспективного исследования диагностики и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца с применением клинических, эпидемиологических, лабораторных, инструментальных методов и статистического анализа в соответствии с принципами доказательной медицины. На основании анализа полученных данных были сформированы практические рекомендации, способствующие повышению эффективности стационарного лечения. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городской больницы №40 Курортного района».

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Пациенты с ОКСбпST имеют повышенный риск развития КИ-ОПП по сравнению с пациентами с ХКС.
2. Риск развития КИ-ОПП выше при использовании большего объема РКС, при большей длительности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), при ПИКС в анамнезе, а также при сниженной фракции выброса левого желудочка ФВ ЛЖ.
3. Использование TIMP-2 и NGAL в ранней диагностике КИ-ОПП позволяет достоверно спрогнозировать развитие ОПП у пациентов с ОКС (до выполнения ЧКВ) и ХКС (через 3 часа после ЧКВ), а также предсказать отсроченный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий - инсульта, острого инфаркта миокарда (ОИМ), повторной реваскуляризации, ХБП, летального исхода.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования определяется достаточным количеством пациентов, разделенных на однородные группы, использованием современных методов исследования и корректных методов статистической обработки полученных данных. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» и отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и применяются при оказании медицинской помощи пациентам с ХКС и ОКС.

Материалы диссертации доложены на конференции «Современный многопрофильный стационар: от ургентной медицины к высокотехнологичной реабилитации» (Санкт-Петербург, 2019); на XXII международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2019); на Объединённой конференции СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района» (Санкт-Петербург, 2021); на XXIV международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2021); на Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2021); на VIII ежегодном трансрадиальном эндоваскулярном курсе (Москва, 2021).

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 научных работ в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований.

## **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно проведён обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем также выполнены: сбор материала, формирование базы данных с анализом непосредственных, госпитальных и отсроченных результатов лечения пациентов с ХКС и ОКС, написание текста и оформление диссертации, самостоятельное выполнение рентгенэндоваскулярных вмешательств всем пациентам, включённым в исследование. Полученные результаты автором обобщены, статистически проанализированы, обсуждены и сопоставлены с данными литературы, что позволило обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 178 источников. Работа содержит 67 рисунков и 33 таблицы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В основу данной работы положен проспективный анализ рентгенэндоваскулярного лечения 132 пациентов. Материал исследования был набран в период с августа 2018 по март 2020 гг. в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района». В исследование включались все больные при наличии критериев включения (ХКС, ОКСбпСТ, исходный сывороточный креатинин (СКр) менее 110 мкмоль/л для мужчин и менее 95 мкмоль/л для женщин), согласия на инвазивные вмешательства, согласия на участие в исследовании и при отсутствии критериев исключения (возраст старше 75 лет; ОКС с элевацией сегмента ST; кардиогенный шок; исходно повышенный СКр; ХБП любой стадии; анемии средней и тяжёлой степени любой этиологии;



стойкая гипотензия; СД любого типа; поликистозная болезнь почек; инфекция мочевыводящих путей в стадии обострения; гипертиреозидизм, гипотиреозидизм; регулярный приём глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных и любых нефротоксичных препаратов).

Исходя из профиля основного заболевания, пациенты составили 2 основные группы:

- группа I (n=52) включала пациентов, пролеченных по поводу ХКС;
- группа II (n=80) включала пациентов, пролеченных по поводу ОКСбпСТ.

В группу обследованных пациентов с ХКС вошло 18 женщин (34,7%) и 34 мужчины (65,3%), медиана возраста которых составила 65 (60,5; 69) лет. В группу обследованных пациентов с ОКС вошло 29 женщин (36,25%) и 51 мужчина (63,75%), медиана возраста которых составила 61 (56; 66) год.

Пациенты с ХКС принимали оптимальную медикаментозную терапию как минимум 3 месяца до стресс-теста и им заранее были определены показания к ЧКВ по результатам нагрузочного теста и коронарографии (КАГ), в ходе индексной госпитализации выполнялась только операция. Пациенты с ОКС поступали в стационар экстренно, после обследования и выявления показаний к инвазивному вмешательству им проводилась КАГ или КАГ с одномоментным ЧКВ. Набор пациентов осуществлялся с августа 2018 года по март 2020 года.

ЧКВ выполнялись в рентгеноперационной. Предпочтительным артериальным доступом являлся лучевой, при невозможности выполнить диагностику или ЧКВ лучевым использовался бедренный доступ. Применялся Йогегксол (Омнипак 300), относящийся к группе неионных мономерных низко-осмолярных (647 мосм/кг H<sub>2</sub>O) РКС. Выполнялось минимум пять проекций для левой коронарной артерии (ЛКА) и минимум две проекции для правой коронарной артерии (ПКА). При пограничных значениях стенозов коронарных артерий, для оценки физиологической значимости стенозов выполнялось внутрисосудистое измерение фракционированного резерва кровотока (ФРК) или

моментального безволнового соотношения (мБС). Всем пациентам имплантировались стенты с лекарственным покрытием (СЛП).

Показания к ЧКВ у пациентов с ХКС и ОКСбпСТ выставлялись согласно рекомендациям по ведению пациентов с указанными синдромами (Knuuti J. et al., 2020; Collet J. et al., 2021).

У всех пациентов в обеих группах изучалась роль биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании КИ-ОПП. Исследовались: интерлейкин-6 (IL-6); интерлейкин-8 (IL-8); тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP-2); белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-7); нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL);  $\alpha$ -1-Микроглобулин ( $\alpha$ 1M);  $\beta$ -2-микроглобулин (B2M); цистатин-С (CysC).

Концентрации биомаркеров в сыворотке крови были проанализированы методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с использованием панелей реагентов MILLIPLEX MAP (Merck Millipore, США).

Пациенты в группе II были в среднем моложе, чем в группе I – 60,76 лет против 64,31 лет соответственно. Достоверных различий по ИМТ, курению, гендерному составу и наличию постоянной формы ФП выявлено не было. АГ встречалась у 100% пациентов в обеих группах. В группе II было больше пациентов, имеющих ОИМ с исходом в ПИКС в анамнезе, чем в группе I – 23,75% (n=19) против 15,38% (n=8) соответственно;  $p < 0,001$ . В группе II было больше пациентов, имеющих инсульт в анамнезе, чем в группе I – 15% (n=12) против 11,5% (n=6) соответственно;  $p = 0,049$ . При сравнении по цифрам систолического и диастолического артериального давления (АД) при поступлении в стационар группы не различались. В группе II число лейкоцитов было выше, чем в группе I –  $9,86 \pm 2,78$  против  $7,12 \pm 1,95 \times 10^{12}/л$  соответственно;  $p < 0,001$ . По другим показателям красной крови - гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов и тромбоцитов, достоверной разницы между группами выявлено не было. В группе ОКС (группа II) АЧТВ и МНО были выше, чем в группе ХКС (группа I) –  $53,3 \pm 35,1$  против  $37 \pm 22,8$  сек ( $p = 0,004$ ) 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 ИБС при поступлении представлена в таблице 1.

В группе II ФВ ЛЖ была ниже, чем в группе I –  $50,1 \pm 9,6$  против  $57,6 \pm 8,7$  соответственно; ( $p < 0,001$ ), тогда как КДО ЛЖ в обеих группах достоверно не различался (рисунок 1).

Таблица 1 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца при поступлении в стационар

Показатель		Все (n=132)	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)
Возраст, лет		$62,16 \pm 7,4$	$64,31 \pm 6,5$	$60,76 \pm 7,6$
ИМТ		$27,6 \pm 4,8$	$27,46 \pm 5,14$	$27,7 \pm 5,6$
Пол, n (%)	мужской	85 (64,4)	34 (65,3)	51 (63,75)
	женский	47 (35,6)	18 (34,7)	29 (36,25)
Курение, n (%)		60 (45,4)	29 (55,7)	31 (37,8)
АГ, n (%)		132 (100)	52 (100)	80 (100)
Постоянная ФП, n (%)		25 (18,9)	10 (19,2)	15 (18,7)
ПИКС, n (%)		27 (20,4)	8 (15,38)	19 (23,75)
ОНМК в анамнезе, n (%)		18 (13,6)	6 (11,5)	12 (15)
Систолическое АД, мм рт. ст.		$139,9 \pm 14,6$	$137,9 \pm 11$	$140,4 \pm 15,9$
Диастолическое АД, мм рт. ст.		$81,5 \pm 7$	$80,4 \pm 14,6$	$82,2 \pm 6,8$
Гемоглобин, г/л		$143,8 \pm 13,1$	$142,4 \pm 13$	$144,9 \pm 13,2$
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$		$4,8 \pm 0,55$	$4,7 \pm 0,55$	$4,9 \pm 0,5$
Лейкоциты, $\times 10^{12}/\text{л}$		$8,8 \pm 2,8$	$7,12 \pm 1,95$	$9,86 \pm 2,8$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$		$246,95 \pm 62,3$	$246,9 \pm 56,2$	$246,95 \pm 66,3$
Гематокрит, %		$42,55 \pm 3,9$	$42,1 \pm 4,1$	$42,8 \pm 3,8$
АЧТВ, сек		$46,9 \pm 31,8$	$37 \pm 22,8$	$53,3 \pm 35,1$
МНО		$1,13 \pm 0,25$	$1,03 \pm 0,1$	$1,19 \pm 0,3$

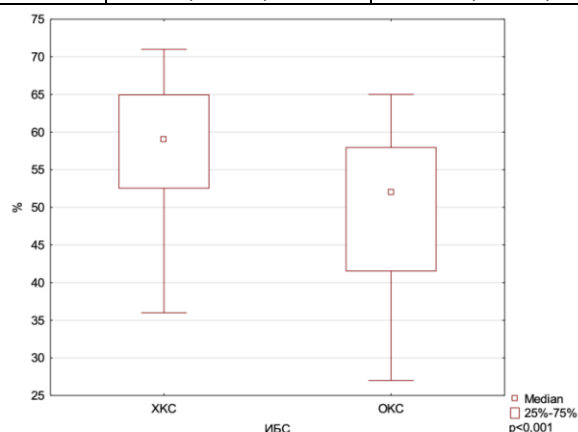


Рисунок 1 – Показатели фракции выброса левого желудочка пациентов с ишемической болезнью сердца при поступлении в стационар

Производилась оценка ближайших и отсроченных результатов рентгеноэндоваскулярного лечения. Ближайшие результаты оценивались во время госпитального лечения и включали в себя: оценку показателей СКр, расчётной СКФ, контроль общего анализа крови, оценку эхокардиографических показателей.

Степени тяжести КИ-ОПП оценивались согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO, Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury) (Khwaja A., 2012).

Отсроченные результаты лечения пациентов оценивались не ранее, чем через 6 месяцев после ЧКВ. Результаты удалось отследить у 123 из 132 пациентов – двое пациентов из группы II (ОКС) умерли в раннем госпитальном периоде, 7 пациентов (4 из группы I, 3 из группы II) после выписки не появились на контрольных осмотрах и/или были недоступны по телефону. Учитывались неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события: ХБП, ОНМК, ОИМ, повторное ЧКВ, летальный исход.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### *Особенности рентгеноэндоваскулярных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца*

Все 52 пациента в группе I были подвергнуты ЧКВ, в группе II были прооперированы 64 пациента (80%). В группе I заранее верифицировались показания к операции и целью индексной госпитализации являлось только ЧКВ, пациенты группы II госпитализировались в экстренном и неотложном порядке и проходили этап диагностической КАГ, в ходе которого у 4-х пациентов (5%) не было обнаружено стенозирования коронарных артерий, а у 12 пациентов (15%) имело место многососудистое поражение коронарных артерий – им было рекомендовано аорто-коронарное шунтирование (АКШ). ЧКВ у 124 пациентов (94%) было выполнено через лучевой доступ. В группе I отсутствовали пациенты, которым внутривенно вводился блокатор IIb/IIIa рецепторов, тогда как в группе II 4 пациента (5%) получили эптифибатид.

В группе I чаще, чем в группе II, выполнялось ЧКВ с 1 стентом – 65,4% (34 пациента) против 54,8% (35 пациентов),  $p=0,024$ . По имплантации 2 или 3 стентов группы не различались. Всем пациентам в обеих группах была назначена ДААТ – по принимаемому препарату (клопидогрель или тикагрелор) достоверной разницы обнаружено не было. Общая характеристика выполненных рентгенэндоваскулярных вмешательств в обеих группах представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Особенности рентгенэндоваскулярных вмешательств у пациентов с хроническим коронарным синдром и острым коронарным синдром

Показатель		Все (n=132)	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value
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)	<b>&lt;0,001</b>
ИМБОКА, n (%)		4 (3)	0	4 (5)	<b>0,031</b>
Рекомендовано АКШ, n (%)		12 (9,1)	0	12 (15)	<b>0,009</b>
ЧКВ с 1 стентом, n (%)		69 (59,5)	34 (65,4)	35 (54,8)	<b>0,024</b>
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
Клопидогрель, 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)	<b>0,046</b>

Выявлена прямая корреляционная связь длительности ЧКВ, объёма РКС и значений эффективной дозы с наличием у пациентов ОКС (рисунки 2-4). Средние значения времени ЧКВ, введённого РКС и эффективной дозы были достоверно выше в группе II, чем в группе I:  $68,6 \pm 37,2$  против  $41,4 \pm 24,8$  минут ( $p=0,012$ ),  $205,1 \pm 90,6$  против  $135,5 \pm 35,9$  мл ( $p < 0,001$ ) и  $7,1 \pm 3,6$  против  $4,9 \pm 2,1$  мЗв соответственно ( $p=0,003$ ).

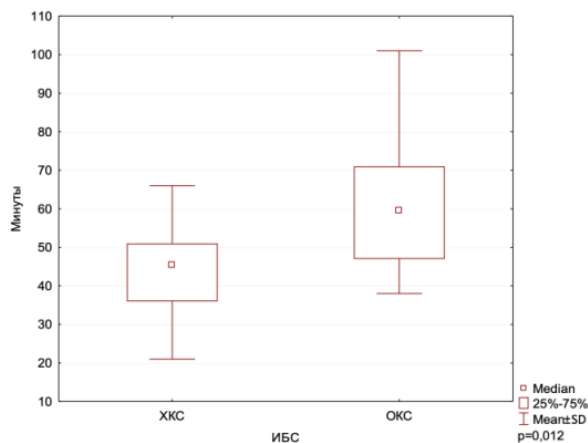


Рисунок 2 – Длительность ЧКВ у пациентов с ишемической болезнью сердца

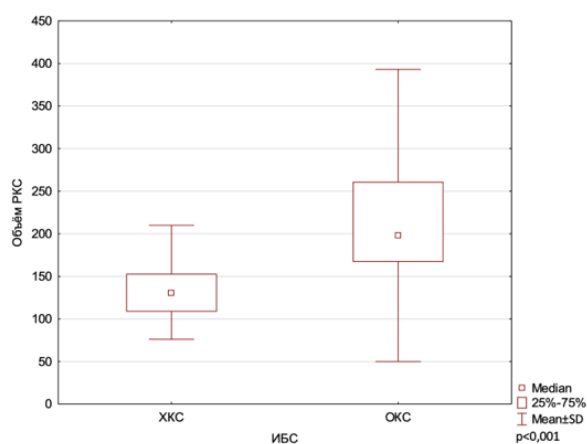


Рисунок 3 – Объём введённого рентгеноконтрастного средства у пациентов с ишемической болезнью сердца

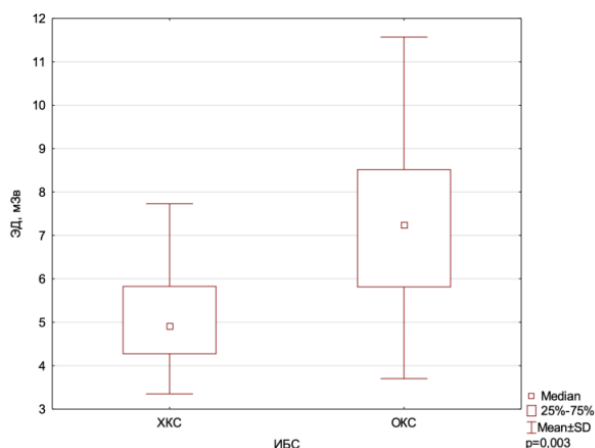


Рисунок 4 – Показатели эффективной дозы

В период госпитализации КИ-ОПП было выявлено у 24 (18,2%) из 132 пациентов с ИБС. КИ-ОПП было выявлено у 5 из 52 больных в группе I и у 19 из 80 пациентов в группе II (рисунок 5). Частота 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 до 7 суток.

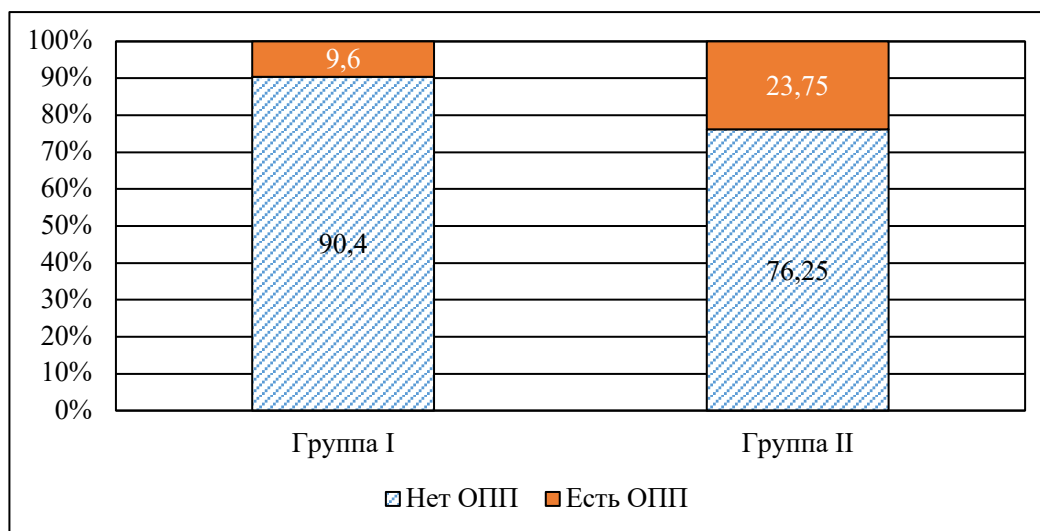


Рисунок 5 – Распределение пациентов с ИБС по факту свершившегося КИ-ОПП

*Биомаркеры КИ-ОПП у пациентов с хроническим коронарным синдром и острым коронарным синдром*

Уровни TIMP-2 и NGAL в группах I и II до выполнения ЧКВ достоверно отличались. Уровень TIMP-2 в группе II был выше, чем в группе I –  $34,6 \pm 15,4$  против  $21,3 \pm 12,3$  нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . Уровень NGAL в группе II также был выше и составил  $329,5 \pm 197,15$  против  $232,7 \pm 135,2$  нг/мл соответственно;  $p = 0,002$ . Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами до ЧКВ достоверно не различались.

При анализе значений биомаркеров почечного повреждения через 3 часа после ЧКВ выявлено достоверное различие уровней TIMP-2 и NGAL в группах I и II. Уровень TIMP-2 в группе II через 3 часа был выше, чем в группе I –  $51,1 \pm 16,7$  против  $28 \pm 16$  нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . Значения NGAL в группе II также были выше и составили  $576,3 \pm 400$  против  $267,6 \pm 185,6$  нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . Уровни IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC через 3 часа после

рентгенэндоваскулярного вмешательства между группами достоверно не отличались.

Значения биомаркеров почечного повреждения у пациентов с ИБС через 3 часа после ЧКВ продемонстрированы в таблице 3.

Таблица 3 – Уровни биомаркеров острого почечного повреждения у пациентов с хроническим коронарным синдром через 3 часа после вмешательства

Биомаркер	Группа I (n=52)	Группа II (n=80)	p-value
IL-6, нг/мл	2,2±9,8	3,4±12,95	ns
IL-8, нг/мл	6,2±7,6	9,2±26,2	ns
TIMP-2, нг/мл	28±16,1	51,1±16,7	<b>&lt;0,001</b>
IGFBP-7, нг/мл	21,67±9,6	22,9±14,4	ns
NGAL, нг/мл	267,6±185,6	576,3±400,1	<b>&lt;0,001</b>
A1M, нг/мл	2921,9±1544,2	2873,9±1429,8	ns
B2M, нг/мл	3891,5±2552	3822,6±2993,25	ns
CysC, нг/мл	2394,1±1944,4	2161,6±1536,2	ns

Через 24 часа после ЧКВ значения TIMP-2 и NGAL в группах I и II после ЧКВ имели достоверные различия. Уровень TIMP-2 в группе II через 24 часа был выше, чем в группе I – 58,7±28,4 против 33,7±22,15 нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . Показатели NGAL в группе II через 24 часа также были выше и составили 752,3±489,6 против 354,2±370,5 нг/мл соответственно;  $p < 0,001$ . Достоверных различий в уровнях IL-6, IL-8, IGFBP-7, B2M, A1M, CysC между группами при оценке через 24 часа после ЧКВ получено не было.

#### *Отсроченные послеоперационные результаты*

При анализе послеоперационных результатов в первые 6 месяцев после вмешательства выявлена достоверная разница в частоте возникновения крупных сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ХКС и ОКС. Так, частота развития инсульта в группе II была выше, чем в группе I (9,3% (n=7) против 6,3% (n=3);  $p = 0,039$ ), повторное рентгенэндоваскулярное вмешательство в течение 6-ти



месяцев наблюдения выполнялось чаще пациентам из группы II (18,7% (n=14) против 12,5 (n=6); p=0,014). Частота отсроченных летальных исходов в группах также достоверно различалась и составила 10,7% (n=8) в группе II против 6,3% (n=3) в группе I. Достоверной разницы по частоте отсроченных ХБП и ОИМ в группах не наблюдалось (рисунок 6).

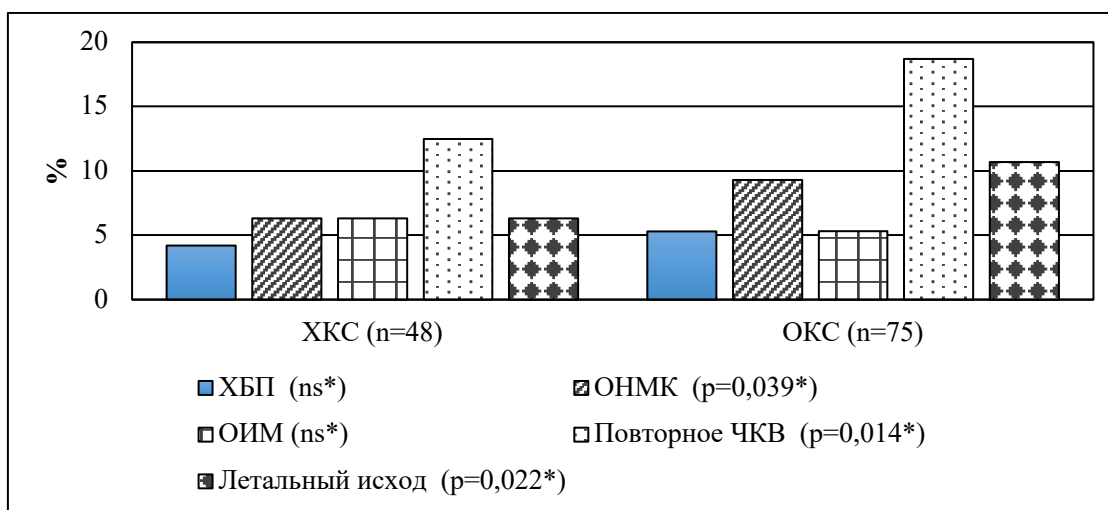


Рисунок 6 – Распределение пациентов по факту свершившегося контраст-индуцированного острого почечного повреждения

### *Ранняя диагностика КИ-ОПП у пациентов*

#### *с хроническим коронарным синдром и острым коронарным синдром*

Несмотря на достоверную разницу в сывороточной концентрации TIMP-2 и NGAL до ЧКВ, в группе I не удалось оценить диагностически значимые пороги биомаркеров из-за малого количества наблюдений КИ-ОПП (n=5).

Корреляционная связь с возникновением КИ-ОПП и увеличение частоты отсроченных неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий была продемонстрирована у пациентов с ХКС для порогового значения NGAL выше 502,25 нг/мл при измерении через 3 часа после ЧКВ. Значения выше данного порога определяли вероятность развития КИ-ОПП и отсроченных неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 0,81 и специфичностью 0,89 (p<0,001).

Аналогично корреляционная связь была продемонстрирована и для порогового значения TIMP-2 у пациентов с ХКС – сывороточная концентрация выше 58,5 нг/мл через 3 часа после ЧКВ определяла вероятность развития КИ-ОПП и отсроченных неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 0,88 и специфичностью 0,91 ( $p < 0,001$ ).

Сильная корреляционная связь была продемонстрирована у пациентов с ОКС для порогового значения NGAL больше 385 нг/мл. Значения выше данного порога, верифицированные уже до выполнения ЧКВ, определяли вероятность развития КИ-ОПП и отсроченных неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 0,89 и специфичностью 0,95 ( $p < 0,001$ ).

Аналогично корреляционная связь была продемонстрирована и для порогового значения TIMP-2 – сывороточная концентрация выше 40,5 нг/мл до рентгенэндоваскулярного вмешательства определяла вероятность развития КИ-ОПП и отсроченных неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 0,95 и специфичностью 0,97 ( $p < 0,001$ ). Полученные деревья классификации для NGAL и TIMP-2 у пациентов с ОКС представлены на рисунках 7, 8.

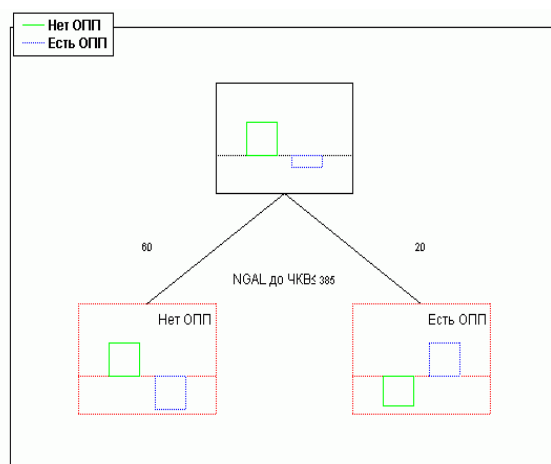


Рисунок 7 – Дерево классификации для уровня NGAL у пациентов с ОКС до вмешательства

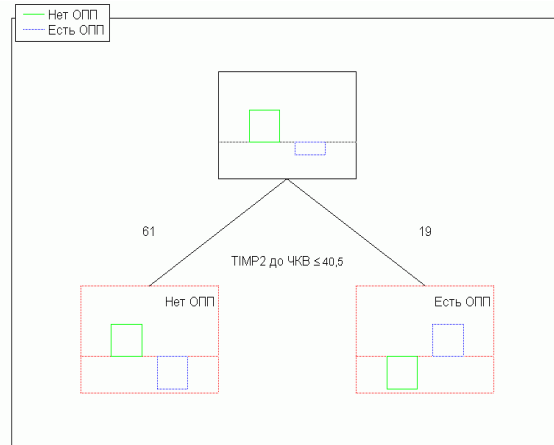


Рисунок 8 – Дерево классификации для уровня TIMP-2 у пациентов с ОКС до вмешательства

На основе выполненного анализа факторов риска, изученной роли биомаркеров и известных реализованных шкал риска развития ОПП, разработаны алгоритмы ранней диагностики и стратификации риска развития КИ-ОПП и отсроченных неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий у больных с ХКС (рисунок 9) и ОКС (рисунок 10).

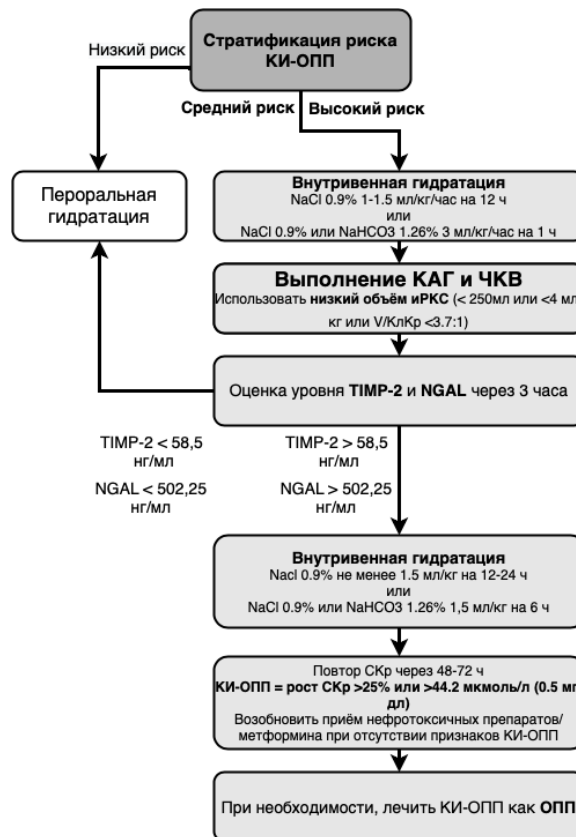


Рисунок 9 – Алгоритм ранней диагностики и стратификации риска КИ-ОПП у пациентов с ХКС

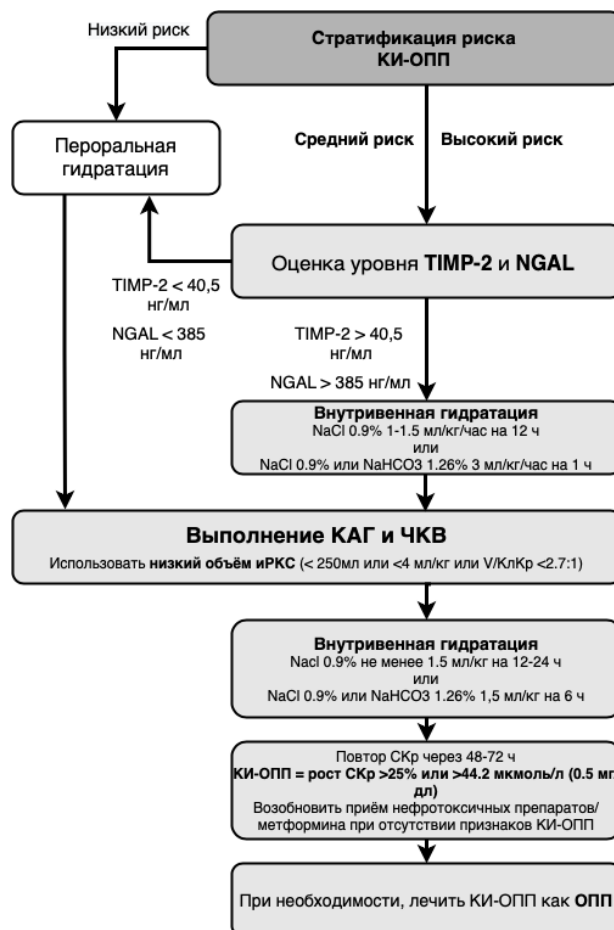


Рисунок 10 – Алгоритм ранней диагностики и стратификации риска КИ-ОПП у пациентов с ОКС

При первичной стратификации необходимо использовать апробированные в клинической практике шкалы риска, например по Mehran (Mehran R. et al., 2004). Далее, в зависимости от наличия у пациента ХКС или ОКС и учитывая то, что системы оценки риска, при их изолированном использовании, не являются абсолютно эффективными, особенно у пациентов низкого риска развития КИ-ОПП, возможно измерение сывороточной концентрации TIMP-2 и NGAL.

## **ВЫВОДЫ**

1. Частота КИ-ОПП выше у пациентов с ОКСбпСТ, которым во время рентгенэндоваскулярного вмешательства вводится больший объём РКС.
2. Сывороточные NGAL и TIMP-2 достоверно прогнозируют развитие госпитального КИ-ОПП у пациентов с ОКСбпСТ.
3. Концентрации NGAL выше 385 и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл в сыворотке до рентгенэндоваскулярного вмешательства с высокой степенью вероятности предсказывают отсроченные неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с ОКСбпСТ.
4. Концентрации NGAL выше 502,25 и TIMP-2 выше 58,5 нг/мл в сыворотке через 3 часа с высокой степенью вероятности предсказывают отсроченные неблагоприятные почечные и сердечно-сосудистые события у пациентов с ХКС.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с ИБС, в особенности с ОКСбпСТ, необходимо использовать минимально допустимый для эффективного и безопасного выполнения вмешательства объём РКС.
2. При наличии у пациента с ХКС через 3 часа после рентгенэндоваскулярного вмешательства сывороточной концентрации NGAL выше 502,25 и TIMP-2 выше 58,5 нг/мл всегда рассматривать внутривенную профилактику КИ-ОПП с максимально допустимым объёмом физиологического раствора.
3. При наличии у пациента с ОКСбпСТ до рентгенэндоваскулярного вмешательства сывороточной концентрации NGAL выше 385 и TIMP-2 выше 40,5 нг/мл всегда рассматривать внутривенную профилактику КИ-ОПП с максимально допустимым объёмом физиологического раствора.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Хильчук, А.А.** Современные представления о контраст-индуцированном остром почечном повреждении. Взгляд интервенционного радиолога / **А.А. Хильчук, С.В. Власенко, С.Г. Щербак, А.М. Сарана, А.М. Бабунашвили** // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 407-417.
2. **Агарков, М.В.** Трансторакальное ультразвуковое доплеровское исследование передней межжелудочковой артерии как альтернатива определения мгновенного безволнового соотношения при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентки пожилого возраста / **М.В. Агарков, Д.А. Воробьевский, А.М. Осадчий, Н.Е. Павлова, С.В. Власенко, К.Л. Козлов, О.П. Мамаева, А.А. Хильчук, С.Г. Щербак, А.М. Сарана, С.В. Лебедева, И.Ю. Белокопытов, Е.А. Курникова** // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 53-59.
3. **Хильчук, А.А.** Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств / **А.А.Хильчук, С.А. Абугов, С.В. Власенко, С.Г. Щербак, А.М. Сарана, М.В. Агарков, Е.Г. Кармазанашвили** // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 301-311.
4. **Хильчук, А.А.** Методы снижения частоты контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств / **А.А. Хильчук, С.А. Абугов, С.Г. Щербак, Д.В. Гладышев** // Русский медицинский журнал. – 2021. – Т. 29, № 1. – С. 43-48.
5. **Хильчук, А.А.** Ранняя диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST / **А.А. Хильчук, С.А. Абугов, С.Г. Щербак, Д.В. Гладышев, С.В. Апалько, Д.Н. Лазакович** // Эндоваскулярная хирургия. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 159–174.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ИБС	– ишемической болезнью сердца
КАГ	– коронароангиография
КИ-ОПП	– контраст-индуцированное острое почечное повреждение
мБС	– мгновенное безволновое соотношение
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъёма ST
ОПП	– острое почечное повреждение
РКС	– рентгеноконтрастные средства
СД	– сахарный диабет
СКр	– сывороточный креатинин
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФРК	– фракционный резерв кровотока
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХКС	– хронический коронарный синдром
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
$\alpha$ 1М	– $\alpha$ -1-микроглобулин
$\beta$ 2М	– $\beta$ -2-микроглобулин
CysC	– цистатин С
IGFBP-7	– белок-7, связывающий инсулиноподобный фактор роста
IL-6	– интерлейкин-6
IL-8	– интерлейкин-8
KDIGO	– Kidney Disease Improving Global Outcomes – Международная организация по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек
NGAL	– нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин
TIMP-2	– тканевой ингибитор металлопротеиназ-2