

Каретникова В. Н.¹, Калаева В. В.², Евсеева М. В.¹, Груздева О. В.², Зыков М. В.², Кашталап В. В.², Барбараш О. Л.²

¹ – ФГБОУ ВО «КемГМА» МЗ РФ, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

² – ФГБНУ «НИИ КПССЗ», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОДВЕРГНУТЫХ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО NGAL

DOI: 10.18087/рнж.2017.3.2344 УДК 616.127-005.8-06:616.61]-07

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нефропатия, NGAL, инфаркт миокарда

Ссылка для цитирования: Каретникова В. Н., Калаева В. В., Евсеева М. В., Груздева О. В., Зыков М. В., Кашталап В. В. и др.

Контраст-индуцированная нефропатия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам: диагностическая роль сывороточного NGAL. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16 (3):177–184

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Традиционные диагностические критерии острого почечного повреждения, в том числе вызванного рентгеноконтрастными препаратами, учитывают отклонения в концентрации сывороточного креатинина и объема выделяемой мочи. Однако эти показатели являются достаточно «поздними» и не обеспечивают эффективной диагностики развивающейся контраст-индуцированной нефропатии (КИН). **Цель.** Оценка значения сывороточного липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (NGAL), для ранней диагностики КИН у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам (РКВ). **Материалы и методы.** В исследование включено 954 пациента с ИМпСТ, из них 696 (73%) подверглись рентгеноконтрастным процедурам (коронароангиография и/или чрескожное коронарное вмешательство) в сроки до 24 часов от начала развития симптомов. КИН диагностирована при повышении концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 25% или на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) по сравнению с первоначальными показателями в течение 48–72 часов после внутрисосудистого введения контраста и при отсутствии альтернативной причины. Определение концентрации сывороточного NGAL проводилось у 107 пациентов на 1-е и 12–14-е сутки ИМ. На госпитальном этапе проводилась оценка конечных точек – сердечно-сосудистых событий. **Результаты.** КИН диагностирована у 61 (8,8%) больного, подвергнутого РКВ. Выявлено значительное увеличение числа неблагоприятных исходов – как фатальных (19,7 против 7,4%; $p < 0,001$), так и не смертельных (50,8 против 23,8%, $p < 0,001$) среди пациентов с КИН. В группе пациентов с КИН как при поступлении, так и к окончанию госпитального периода медианы концентрации NGAL составили 1,9 [1,8–2,4] нг/мл и 3,4 [2,9–3,6] нг/мл соответственно и были значимо выше, чем у пациентов без признаков КИН (1,28 [0,3–1,9] и 1,61 [1,25–2,36] нг/мл). Наличие хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе в 1,7 раза увеличивало риск развития КИН ($p = 0,013$), снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар – в 3,7 раза ($p = 0,039$), уровень NGAL $\geq 1,33$ нг/мл, определенный на 1-е сутки после РКВ, увеличивал риск ее выявления в 5,5 раза ($p = 0,041$). **Заключение.** КИН регистрируется в 8,8% случаев проведения РКВ у больных острым ИМпСТ и ассоциируется с неблагоприятным течением госпитального периода лечения, независимыми ФР развития которой являются ХБП в анамнезе, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар, а также повышение концентрации сывороточного NGAL $\geq 1,33$ нг/мл на 1-е сутки после РКВ.

Karetnikova V. N.¹, Kalaeva V. V.², Evseeva M. V.¹, Gruzdeva O. V.², Zykov M. V.², Kashtalap V. V.², Barbarash O. L.²

¹ – Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical Academy"

the Ministry of Health of the Russian Federation, Voroshilova 22a, Kemerovo 650029

² – Federal State Budgetary Science Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo 650002

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WHO HAD UNDERGONE INTERVENTIONS USING RADIOCONTRAST AGENTS: A DIAGNOSTIC ROLE OF SERUM NGAL

KEYWORDS: NEPHROPATHY, NGAL, MYOCARDIAL INFARCTION

For citation: Karetnikova V. N., Kalaeva V. V., Evseeva M. V., Gruzdeva O. V., Zykov M. V., Kashtalap V. V. et al.

Contrast-induced nephropathy in patients with myocardial infarction who had undergone interventions using radiocontrast agents: A diagnostic role of serum NGAL. Russian Heart Journal. 2017;16 (3):177–184

SUMMARY

Background. Traditional diagnostic criteria for acute kidney injury (AKI), including AKI induced by radiocontrast agents, take into consideration deviations of serum creatinine concentrations and volume of excreted urine. However, these indexes are quite “late” and do not provide effective diagnostics of developing contrast-induced nephropathy (CIN). **Aim.** To evaluate the significance of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for early detection of CIN in patients with ST segment elevation MI (STEMI) who had undergone interventions using radiocontrast agents (IRA). **Materials and methods.** The study included 954 patients with

STEMI; 696 of them (73%) had undergone procedures using radiocontrast agents (coronary angiography and/or transcatheter coronary intervention) within 24 hours prior to the onset of symptoms. CIN was diagnosed by an increase in serum creatinine by more than 25% or 0.5 mg/dl (44 μmol/l) from baseline within 48–72 h of intravascular administration of a contrast agent in the absence of an alternative cause. Serum NGAL was measured in 107 patients at days 1 and 12–14 of MI. The endpoints of cardiovascular events were evaluated during the hospital stay. *Results.* CIN was diagnosed in 61 (8.8%) patients exposed to IRA. Incidence of unfavorable, both fatal and nonfatal, outcomes was considerably increased in patients with CIN (19.7 vs 7.4%, $p < 0.001$ and 50.8 vs 23.8%, $p < 0.001$, respectively). In the CIN group, both at admission and at the end of hospital stay, median NGAL concentrations were 1.9 [1.8–2.4] ng/ml and 3.4 [2.9–3.6] ng/ml, respectively. These values were significantly higher than those for patients without signs of CIN (1.28 [0.3–1.9] and 1.61 [1.25–2.36] ng/ml). A history of chronic kidney disease (CKD) increased the risk of CIN 1.7 times ($p = 0.013$); a CFR decrease below 60 ml/min/1.73 m² at admission – 3.7 times ($p = 0.039$), and the level of NGAL ≥ 1.33 ng/ml measured at one day following IRA increased the risk of CIN 5.5 times ($p = 0.041$). *Conclusion.* CIN was detected in 8.8% of patients with acute STEMI exposed to IRA and was associated with an unfavorable outcome of the hospital treatment period. Independent risk factors of CIN included a history of CHD, reduced GFR < 60 ml/min/1.73 m² at admission, and an increased serum concentration of NGAL ≥ 1.33 ng/ml at day 1 of IRA.

Использование ранней инвазивной стратегии лечения у пациентов с ИМ в общей популяции снижает риск постинфарктных осложнений и летальных исходов на 30–60% [1], и оно особенно рекомендовано в группах высокого риска [2]. Однако уже на этапе диагностической коронароангиографии (КАГ), по данным ряда авторов, в 2–29,7% случаев развивается острое почечное повреждение (ОПП), индуцированное введением рентгеноконтрастного средства (РКС) – контраст-индуцированная нефропатия (КИН) [3]. Острый ИМ, особенно сопровождающийся снижением систолической функции миокарда, по мнению G. Magenzi с соавт., является одним из независимых предикторов развития КИН [4].

Важно подчеркнуть, что даже при условии восстановления почечной функции КИН у пациентов с ОКС может вызывать как прогрессирование уже имеющейся хронической болезни почек (ХБП), так и развитие ее в будущем [5].

Традиционные диагностические критерии ОПП, в том числе вызванного рентгеноконтрастными препаратами, учитывают отклонения в концентрации сывороточного креатинина и объема выделяемой мочи. Однако эти показатели являются достаточно «поздними» и не обеспечивают эффективной диагностики развивающейся КИН. Поэтому выявление наиболее ранних маркеров почечного повреждения, которые помогут реализовать возможность своевременного лечения и предотвращения последующих необратимых процессов, не теряет свою актуальность на современном этапе. Одним из подобных маркеров является липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов (neutrophil gelatinase – associated lipocalin – NGAL), который стимулирует эпителизацию и регенерацию почечных канальцев, а в случае их повреждения концентрация белка увеличивается как в плазме крови, так и в моче уже через несколько часов [6]. NGAL, являясь одним из высокочувствительных и ранних биомаркеров, перспективен для диагностики ОПП различной этиологии, в том числе связанной с введением РКС [7].

Цель исследования: оценить значение сывороточного NGAL для ранней диагностики КИН у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам (РКВ).

Материалы и методы

В исследование включено 954 пациента с ИМпST, из них были выбраны 696 (73%) больных, подвергшихся рентгеноконтрастным процедурам [КАГ и/или чрескожному коронарному вмешательству – (ЧКВ)] в сроки до 24 часов от начала развития симптомов. Исследование проводилось в период с 2008 по 2010 г. на базе Кемеровского кардиологического диспансера по принципу добровольного информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, установленный согласно критериям ВНОК 2007 г. и рекомендациям Европейского общества кардиологов 2008 г., диагноз ИМпST давностью до 24 часов, проведение рентгеноконтрастного коронарного вмешательства – КАГ или КАГ с последующим ЧКВ.

Все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера.

Критериями исключения из исследования явились: возраст пациента моложе 18 лет, сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания), ИМ, осложнившийся ЧКВ или коронарное шунтирование.

Всем пациентам проводились: клинико-анамнестическое обследование, включающее выявление потенциальных ФР КИН, определение медикаментозной терапии на догоспитальном и госпитальном этапах наблюдения, физикальное обследование, запись ЭКГ в 16-ти отведениях, ЭхоКГ исследование с оценкой ФВ ЛЖ и зон нарушения локальной сократимости.

Определение уровня тропонина Т, креатинфосфокиназы общей и ее МВ-изоформы в крови, а также уровня гемоглобина, глюкозы, общего ХС и липидного спектра, наличие протеинурии проводилось при поступлении. Уровень креатинина в сыворотке крови определяли при поступлении, на 2–3-и сутки после проведения КАГ/ЧКВ и на 10–14-е сутки госпитализации с определением процента увеличения/уменьшения его концентрации.

С учетом уровня креатинина в вышеобозначенные сроки произведен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ.

Случаи нефропатии, вызванной рентгеноконтрастными веществами, диагностированы при повышении концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 25% или на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) по сравнению с первоначальными показателями в течение 48–72 часов после внутрисосудистого введения контраста и при отсутствии альтернативной причины [8]. Также определялись вид и количество используемого при рентгеноконтрастном вмешательстве РКС и дозы облучения.

Для определения клинического и прогностического значения маркера повреждения почек – NGAL – у 107 пациентов проводилось исследование венозной крови на 1-е и 12–14-е сутки ИМ. Для исследования использовался набор реактивов Нусcult biotech (Нидерланды). Методом твердофазного иммуоферментного анализа проводилось количественное определение липокалина-2/NGAL.

С целью определения референсных значений изучаемого показателя была исследована кровь 35 добровольцев от 45 до 65 лет (медиана возраста составила 62,7 [61,8–63,6] года) без признаков инфекционных заболеваний, ССЗ и заболеваний почек. Из них 13 (37,1%) женщин возрастной медианы 61,3 [59,7–62,9] года, и 22 (62,9%) мужчины, медиана возраста – 59,9 [57,6–61,7]. Референсные значения сывороточного NGAL составили 0,037–0,106 нг/мл.

Консервативное лечение включало назначение антикоагулянтов, дезагрегантов, иАПФ, β-АБ, статинов (при отсутствии противопоказаний); нитратов, антагонистов кальциевых каналов, диуретиков, инотропных и антиаритмических препаратов (по показаниям).

На госпитальном этапе проводилась оценка конечных точек: сердечно-сосудистых событий [летального исхода, ранней постинфарктной стенокардии (РПИС), рецидива ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения], степени острой СН (по классификации Killip I–IV).

Основные клинико-anamnestические характеристики больных представлены в таблице 1. Медиана возраста в общей группе составила 59,0 (53,0–67,0) лет. Из них большую часть – 518 (74,4%) составляли муж-

Таблица 1. Общая клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМпСТ, подвергшихся рентгеноконтрастному вмешательству (n=696)

Показатели	Значения N (%) / медиана 25 и 75 процентиля
Медиана возраста, лет	59,0 (53,0–67,0)
Женщины	178 (25,6%)
Медиана возраста женщин, лет	64,0 (57,0–71,0)
Мужчины	518 (74,4%)
Медиана возраста мужчин, лет	57 (51–63)
Семейный анамнез ИБС	192 (27,6%)
Заболевания почек в анамнезе	306 (44,0%)
СД	118 (17,0%)
Курение	374 (53,7%)
Инсульт в анамнезе	60 (8,6%)
ИМ в анамнезе	143 (20,6%)
Артериальная гипертензия в анамнезе	603 (86,6%)
Стенокардия в анамнезе	362 (52,0%)
ХСН в анамнезе	170 (24,4%)
Гиперхолестеринемия в анамнезе	202 (29,0%)
ИМТ более 25 кг/м ²	506 (72,7%)
Передняя локализация ИМ	368 (52,9%)
Классы острой СН по Killip:	
• I	570 (81,9%)
• II–IV	126 (18,1%)
ФВ ЛЖ менее 40%	138 (19,8%)
Средняя продолжительность госпитализации, койко-дней	15,0 (13,0–18,0)
Коронароангиография	160 (23,0%)
Чрескожное коронарное вмешательство	536 (77,0%)
Контраст-индуцированная нефропатия	61 (8,8%)

чины. Большинство пациентов курили – 374 (53,7%), имели АГ – 603 (86,6%), заболевания почек в анамнезе – 306 (44%) человек. КИН с учетом диагностических критериев (динамики уровня креатинина) выявлена у 61 (8,8%) больного (табл. 1).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Статистический анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Для описания данных производился расчет медианы, нижней и верхней квартилей, 95%-х доверительных интервалов. Для анализа данных использовались методы непараметрической статистики. Для анализа различий частот использовался метод Пирсона. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались

Таблица 2. Клинико-anamнестические и инструментальные характеристики пациентов с ИМпСТ, подвергшихся рентгенконтрастным процедурам, в зависимости от наличия контраст-индуцированной нефропатии (n=696)

Показатели	С контраст-индуцированной нефропатией, n=61 (8,8%)	Без контраст-индуцированной нефропатии, n=635 (91,2%)	P
Женский пол, n (%)	19 (31,2)	159 (25,0)	0,753
Мужской пол, n (%)	42 (68,9)	476 (75,0)	0,671
Возраст, лет, Me [LQ-UQ]	61 [56-68]	59 [53-67]	0,096
Возраст старше 60 лет, n (%)	32 (52,5)	274 (43,2)	0,171
СД, n (%)	17 (27,9)	101 (15,9)	0,013
Курение, n (%)	31 (50,8)	343 (54,0)	0,344
Инсульт в анамнезе, n (%)	7 (11,5)	53 (8,4)	0,343
ИМ в анамнезе, n (%)	11 (18,0)	132 (20,8)	0,668
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	56 (91,8)	547 (86,1)	0,070
Стенокардия в анамнезе, n (%)	31 (50,8)	331 (52,1)	0,920
ХСН в анамнезе, n (%)	10 (16,4)	160 (25,2)	0,174
Хроническая болезнь почек в анамнезе, n (%)	31 (50,8)	275 (43,3)	0,001
ИМТ, кг/м ² , Me [LQ-UQ]	28,3 [25,1-31,2]	27,7 [24,7-31,1]	0,777
Передняя локализация ИМ, n (%)	26 (42,6)	342 (53,9)	0,093
ФВ ЛЖ, Me [LQ-UQ], %	47,5 [41,5-55,9]	50,0 [44,0-56,0]	0,189
Класс острой СН II-IV по Killip, n (%):	16 (26,2)	110 (17,3)	0,160

переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли менее 0,1. Многофакторный анализ выполнялся пошагово методом исключения. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

КИН диагностирована у 61 (8,8%) больного, подвергнутого рентгенконтрастным вмешательствам. В зависимости от наличия КИН пациенты распределены в две группы, сравнительная характеристика которых представлена в таблице 2.

Результаты сравнительного анализа групп больных ИМпСТ, подвергшихся РКВ, в зависимости от наличия КИН демонстрируют значимые различия: среди пациентов с нефропатией отмечена бóльшая частота выявления СД (на 12%), ХБП (на 7,5%) по сравнению с лицами без острого повреждения почек. В отношении других ФР ССЗ, возраста, гендерной принадлежности пациентов, а также тяжести острой СН (по Killip), систолической функции сердца в группах сравнения различий не выявлено.

При исследовании биохимических показателей (табл. 3) существенных различий по количеству случаев анемии, верифицированной при поступлении, показателям липи-

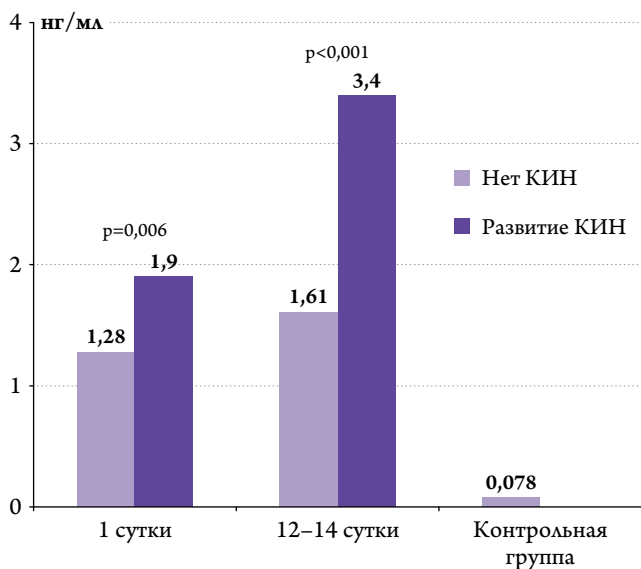
Таблица 3. Лабораторные показатели пациентов с ИМпСТ, подвергшихся рентгенконтрастным процедурам в зависимости от наличия контраст-индуцированной нефропатии (n=696)

Показатели	С контраст-индуцированной нефропатией, n=61 (8,8%)	Без контраст-индуцированной нефропатии, n=635 (91,2%)	P
Анемия, n (%)	12 (19,7)	104 (16,4)	0,513
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л, Me [LQ-UQ]	7,9 [6,2-12,2]	7,7 [6,3-9,9]	0,247
Общий ХС, ммоль/л, Me [LQ-UQ]	5,4 [4,4-6,1]	5,3 [4,5-6,2]	0,471
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л, Me [LQ-UQ]	96 [77-119]	92 [80-108]	0,126
Уровень креатинина через 48-72 часа после РКВ, мкмоль/л, Me [LQ-UQ]	158 [135-195]	104 [93-119]	<0,001
Уровень креатинина на 10-14-е сутки, мкмоль/л, Me [LQ-UQ]	116 [99-153]	92 [78-104]	<0,001
Протеинурия, n (%)	10 (16,4)	55 (8,7)	0,021
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² при поступлении, n (%)	18 (29,5)	178 (28,0)	0,263
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м ² , Me [LQ-UQ]	65 [52-85]	72 [58-86]	0,025
СКФ через 48-72 часа после РКВ, мл/мин/1,73 м ² , Me [LQ-UQ]	37 [27-46]	60 [50-71,8]	<0,001
СКФ на 10-14-е сутки после РКВ, мл/мин/1,73 м ² , Me [LQ-UQ]	55 [39-71]	75 [62-89]	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , на 10-14-е сутки после РКВ, n (%)	31 (50,8)	133 (20,9)	<0,001

РКВ – рентгенконтрастное вмешательство, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 4. Неблагоприятные исходы госпитального этапа у больных ИМпST в зависимости от наличия контраст-индуцированной нефропатии (n=696)

Конечные точки госпитального периода	С контраст-индуцированной нефропатией, n=61 (8,8%)	Без контраст-индуцированной нефропатии, n=635 (91,2%)	P
Несмертельные осложнения, n (%)	31 (50,8)	151 (23,8)	<0,001
Рецидив ИМ в стационаре, n (%)	14 (23,0)	43 (6,8)	<0,001
Инсульт в стационаре, n (%)	0 (0)	4 (0,6)	0,573
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	12 (19,7)	71 (11,2)	0,006
Летальные исходы в госпитальном периоде, n (%)	12 (19,7)	47 (7,4)	<0,001
Комбинированная конечная точка (летальный исход + несмертельные осложнения), n (%)	43 (70,5)	198 (31,2)	<0,001



Медиана уровня NGAL в контрольной группе составила 0,078 [0,063–0,089] нг/мл. КИН – контрастиндуцированная нефропатия

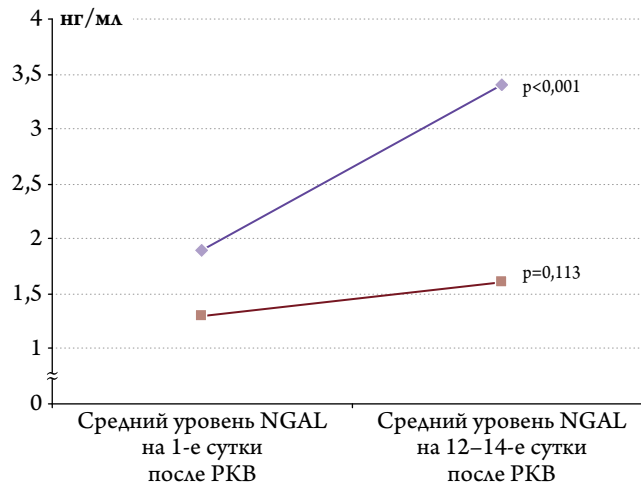
Рисунок 1. Концентрации (средние значения) липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, на 1-е и 12–14-е сутки после проведения рентгеноконтрастного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (n=107)

1,9 [1,8–2,4] нг/мл и 3,4 [2,9–3,6] нг/мл соответственно и были значимо выше, чем у пациентов без признаков КИН (1,28 [0,3–1,9] и 1,61 [1,25–2,36] нг/мл (рис. 1).

Согласно проведенному анализу в группе с развившейся нефропатией происходило увеличение концентрации NGAL на 12–14-е сутки госпитального периода ($p<0,001$), чего не прослеживалось в группе сравнения ($p=0,113$) (рис. 2).

Для определения диагностически значимого уровня NGAL для развития КИН проведено разделение значений концентрации маркера на диапазоны (табл. 5).

На основании вышеописанного распределения проведен ROC-анализ с целью определения значимости различных концентраций NGAL для развития КИН после проведенного вмешательства. Площадь под ROC-кривой для $NGAL \geq 1,33$ нг/мл составила 0,676 (0,535–0,817; $p=0,042$), что свидетельствует о среднем качестве модели (рис. 3).



КИН – контраст-индуцированная нефропатия, РКВ – рентгеноконтрастное вмешательство, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Рисунок 2. Динамика концентрации NGAL в госпитальном периоде

Таблица 5. Диапазон концентраций липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у больных ИМпST, подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам

Диапазон значений	Концентрация NGAL в сыворотке крови, нг/мл
I	< 0,36
II	$0,36 \leq$ и $< 1,33$
III	$1,33 \leq$ и $< 1,91$
IV	$\geq 1,91$

Для дополнительного анализа по определению факторов, ассоциированных с развитием КИН, помимо клинико-anamnestических факторов (возраста, пола, коморбидной патологии, тяжести ОЧН, значения ФВ ЛЖ и других показателей), были включены значения концентрации NGAL, проведен логистический регрессионный анализ (табл. 6).

Согласно полученным результатам наличие ХБП в анамнезе в 1,7 раза увеличивало риск развития КИН, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар – в 3,7 раза, также маркером КИН

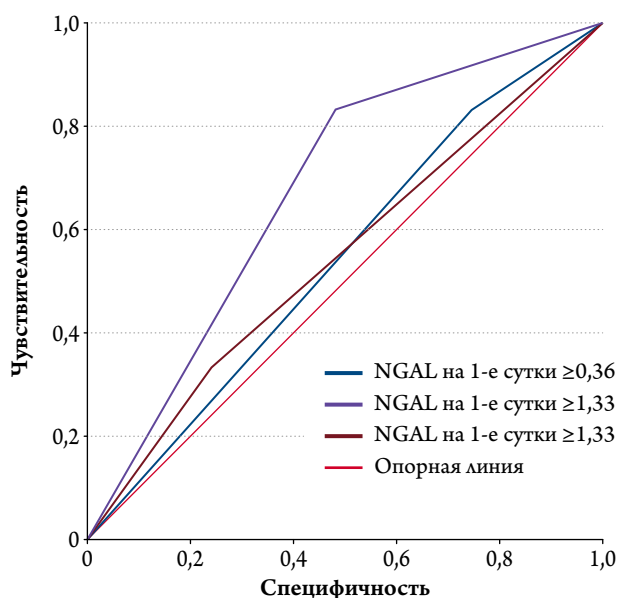


Рисунок 3. ROC-кривые сравнительной оценки прогностической значимости различных концентраций NGAL, ассоциированных с развитием нефропатии, у больных ИМпСТ после РКВ

Таблица 6. Факторы, влияющие на развитие контраст-индуцированной нефропатии, у больных ИМпСТ после эндоваскулярных вмешательств

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Хроническая болезнь почек в анамнезе	1,7	1,4–20,9	0,013
NGAL $\geq 1,33$ нг/мл	5,5	1,0–28,5	0,041
Скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ² при поступлении в стационар	3,7	1,0–13,8	0,039

явился уровень NGAL $\geq 1,33$ нг/мл, определенный на 1-е сутки после РКВ, увеличивая риск ее выявления в 5,5 раза.

Обсуждение

Благодаря разработке и внедрению новых неионных и низкоосмолярных контрастных средств, выявлению и устранению ФР нефропатии, начиная с середины 90-х годов XX века, отмечено снижение частоты КИН в общей популяции с 15 до 7% [9]. Тем не менее последствия от введения РКС остаются третьей по частоте причиной ОПН, развивающейся в стационаре, и составляют, по данным К. Nash с соавт., до 11% всех случаев острой почечной недостаточности [10].

Распространенность ОПП, развивающегося у больных ИмпСТ после первичного ЧКВ, ассоциированного с введением РКС, составляет от 2,2 до 16,5% и является самостоятельным предиктором как несмертельных, так и фатальных осложнений в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения [11, 12]. У пациентов с ИМ частота

развития КИН может достигать 19% от всех РКВ, а степень риска нефропатии напрямую зависит от выраженности почечной дисфункции и достигает 40% при исходном снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [13]. Так, в настоящем исследовании КИН диагностирована у 8,8% пациентов с ИМ, подвергшихся РКВ, и была ассоциирована с такими неблагоприятными клинико-анамнестическими характеристиками, как СД, ХБП в анамнезе и снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар.

Пациенты с ХБП наиболее уязвимы в отношении развития КИН, вероятно, в связи с уже имеющимся даже минимальным снижением фильтрационной функции почек и большей распространенностью СД среди этих лиц [14].

Важно отметить, что в данном исследовании в группе пациентов с ХБП без учета уровня СКФ при поступлении частота КИН в 1,6 раза превышала показатель группы с отсутствием патологии почек в анамнезе. Наибольшая частота встречаемости КИН отмечена среди лиц с ХБП, не получающих перитонеальный диализ при поступлении. Можно предположить, что данный факт обусловлен отсутствием адекватной профилактики ОПП после РКВ у пациентов с исходно сохранной почечной функцией.

Также установлено негативное влияние КИН на течение госпитального периода лечения больных ИмпСТ с увеличением числа летальных исходов в 2,7 раза, а нефатальных неблагоприятных событий – в 2,1 раза по сравнению с пациентами без признаков ОПП.

До сих пор весьма актуальным остается вопрос ранней, а точнее, своевременной диагностики КИН, которая традиционно основана на выявлении отклонений в концентрации сывороточного креатинина и объема выделяемой мочи. Однако эти показатели меняются при развивающемся ОПП достаточно поздно и характеризуются низкой практической и прогностической ценностью. Повышенный уровень креатинина сыворотки – показатель, достаточно инертный и весьма неинформативный как в отношении транзиторных функциональных нарушений, так и для определения тяжести клубочкового или канальцевого повреждения [15]. Совершенствование методов диагностики ОПП заключается в поиске биомаркеров, ассоциированных с ранней стадией почечного повреждения и не зависящих от фильтрационной функции почек. В частности, в проведенном исследовании изучаемый маркер почечного повреждения – NGAL в концентрации 1,33 нг/мл и более продемонстрировал свое диагностическое значение для верификации КИН уже на 1-е сутки после РКВ. Увеличение концентрации NGAL в биологических средах (сыворотке крови и моче) при ОПП может определяться уже через 2 часа после воздействия повреждающего агента, тогда как повышение уровня креатинина отмечается только спустя 48–72 часа [16].

Кроме того, рядом исследований (в том числе и в проведенном нами) доказано прогностическое значение NGAL для оценки неблагоприятных исходов госпитального периода у пациентов с ССЗ [17] – указанные факты свидетельствуют об универсальности данного маркера.

Также в пользу возможности широкого применения NGAL в качестве скрининговой методики свидетельствует относительная простота его использования, так как концентрацию NGAL можно определять в небольших количествах биологических сред при иммуноферментном анализе в течение 15–30 мин с помощью автоматизированных лабораторных систем (систем ARCHИТЕКТ для определения концентрации липокалина в моче и TRIAGE – для исследования его концентрации в сыворотке крови).

Следует отметить, что применение «раннего» биомаркера КИН – сывороточного NGAL может усовершенствовать диагностику ОПП и способствовать оптимизации прогнозирования не только риска развития почечной недостаточности, но и потребности в почечно-заместительной терапии, а также оценке риска неблагоприятного течения постинфарктного периода.

Таким образом, КИН развивается в 8,8% случаев проведения РКВ у больных острым ИМпСТ и ассоциируется с неблагоприятным течением госпитального периода лечения. Независимыми ФР развития КИН у больных ИМпСТ являются наличие ХБП в анамнезе, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар, а также повышение концентрации сывороточного NGAL ≥1,33 нг/мл на 1-е сутки после РКВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(7):1319–25. DOI:10.1016/j.jacc.2006.06.050.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116(7):e148–304. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181940.
3. Wi J, Ko Y-G, Kim J-S, Kim B-K, Choi D, Ha J-W et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011;97(21):1753–7. DOI:10.1136/hrt.2010.218677.
4. Marenzi G, Cabiati A, Bertoli SV, Assanelli E, Marana I, De Metrio M et al. Incidence and Relevance of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(6):816–22. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.11.046.
5. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Lauri G, Marana I et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Critical Care Medicine*. 2010;38(2):438–44. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b.
6. Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R. Instability of Urinary NGAL During Long-Term Storage. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53(3):564–5. DOI:10.1053/j.ajkd.2009.01.009.
7. Nickolas TL. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(11):810. DOI:10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00003.
8. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*. 1999;9(8):1602–13.
9. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1515–9. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.03.008.
10. Palevsky PM. Epidemiology of Acute Renal Failure: The Tip of the Iceberg. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;1(1):6–7. DOI:10.2215/CJN.01521005.
11. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(15):1419–28. DOI:10.1016/j.jacc.2007.12.035.
12. Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Short- and Long-Term Implications. *Seminars in Nephrology*. 2011;31(3):300–9. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.05.009.
13. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-Induced Nephropathy. *Journal of Interventional Cardiology*. 2008;21(1):74–85. DOI:10.1111/j.1540-8183.2007.00318.x.
14. Alpert MA. Do Statins Reduce the Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography or Percutaneous Coronary Interventions? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(1):80–2. DOI:10.1016/j.jacc.2013.07.097.
15. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Основы кардиоренальной медицины/ под ред. Кобалава Ж. Д., Моисеева В. С. –М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 256 с [Kobalava Zh. D., Villevall' de S. V., Efremovtseva M. A. Osnovy' kardiorenal' noj medicziny' / pod red. Kobalava Zh. D., Moiseeva V. S. –M.: GE' OTAR-Media; 2014. 256 s].
16. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs*. 2008;31(3):199–200.
17. Glassford NJ, Schneider AG, Xu S, Eastwood GM, Young H, Peck L et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(10):1714–24. DOI:10.1007/s00134-013-3040-7.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 21/01/2017