

Колебания уровня сывороточного креатинина и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

О.Ю. Миронова[✉], В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Аннотация

Цель. Изучение влияния различных факторов риска на риск развития контрастиндуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В работу включены пациенты, проходившие лечение в условиях стационара с диагнозом «хроническая ишемическая болезнь сердца», получавшие оптимальную медикаментозную терапию и имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Исследование являлось открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим. Протокол зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

Результаты. В работу включены 1023 пациента. Большинство являлись лицами мужского пола в возрасте $61,7 \pm 10,1$ года с повышенной массой тела и страдали артериальной гипертензией. КИ-ОПП развилось у 132 (12,9%) больных. При проведении анализа частоты КИ-ОПП в соответствии с определением, подразумевающим абсолютное повышение сывороточного креатинина, частота КИ-ОПП составила всего 18 (1,8%) больных. В полученной модели логистической регрессии статистически значимыми оказались исходные значения сывороточного креатинина, исходная скорость клубочковой фильтрации, и наиболее статистически значимой стала разница между уровнями креатинина до и после введения контрастного вещества. Площадь под кривой (area under the curve – AUC) составила 0,984 (95% доверительный интервал 0,969–0,999; $p < 0,0001$).

Заключение. Среди проанализированных факторов риска в логистической регрессионной модели наиболее значимыми являлись исходные уровни креатинина, скорость клубочковой фильтрации и разница между уровнями креатинина до и после введения контраста.

Ключевые слова: контрастиндуцированное острое повреждение почек, контрастиндуцированная нефропатия, контрастассоциированное острое повреждение почек, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, креатинин.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Фомин В.В. Колебания уровня сывороточного креатинина и контрастиндуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 72–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200358

Original Article

Serum creatinine level changes and contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease

Olga Iu. Mironova[✉], Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]mironova_o_yu@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim. The aim of our study was to assess the influence of different risk factors on the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in patients with stable coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. Patients, who were receiving optimal medical therapy and had indications to coronary angiography and possible coronary angioplasty, with stable CAD were included in the study. We conducted an observational open prospective cohort study, which was registered in clinicaltrials.gov with ID NCT04014153.

Results. We included 1023 patients with chronic CAD. Most of the patients, included in the study, were males aged 61.7 ± 10.1 years with arterial hypertension and overweight. The rate of CI-AKI in this group was 12.9% (132 patients). The rate of CI-AKI using the absolute creatinine rise definition was 1.8% cases (18 cases). A logistic regression model was created, where baseline creatinine, baseline glomerular filtration rate and delta between baseline creatinine and creatinine level after contrast media administration were the most statistically significant risk factors. The AUC was 0.984 (95% CI 0.969–0.999; $p < 0.0001$).

Conclusion. The most significant risk factors in the logistic regression model created were baseline creatinine, baseline glomerular filtration rate and delta between baseline creatinine and creatinine level after contrast media administration were the most statistically significant risk factors.

Key words: contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, contrast-associated acute kidney injury, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, contrast, creatinine.

For citation: Mironova O.Iu., Fomin V.V. Serum creatinine level changes and contrast-induced acute kidney injury in patients with stable coronary artery disease. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 72–75. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200358

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) вследствие разных причин является важным и распространенным клиническим синдромом [1]. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что даже незначительное повышение уровня сывороточного креатинина может приводить к увеличению смертности [2–4], прогрессированию в хроническую болезнь почек [5] и даже развитию терминальной болезни почек [6, 7].

Многие годы исследователи разрабатывали критерии ОПП – RIFLE, AKIN [8], а затем и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [9]. Однако необходимость в разработке современных биомаркеров, позволяющих определить развитие повреждения различных структур почек еще до повышения уровня сывороточного креатинина, остается актуальной задачей, которая пока не решена [10].

Несмотря на наличие принятого KDIGO определения понятия контрастиндуцированной нефропатии, роль колебаний уровня креатинина, а также степени исходного повышения уровня сывороточного креатинина остается не вполне ясной. В нашей работе мы изучили влияние различных факторов риска на риск развития контрастиндуцированного ОПП (КИ-ОПП), в том числе различий в исходном уровне сывороточного креатинина и его значениях после проведения исследований или вмешательств с введением йодсодержащих контрастных веществ.

Материалы и методы

В работу включены пациенты, проходившие лечение в условиях стационара с диагнозом «хроническая ИБС», получавшие оптимальную медикаментозную терапию и

Таблица 1. Клиническая характеристика всех больных, включенных в исследование

Характеристика	Число больных	Число больных, %
Возраст 20–29 лет	4	0,4
Возраст 30–39 лет	21	2
Возраст 40–49 лет	98	9,6
Возраст 50–59 лет	318	31
Возраст 60–69 лет	333	32,6
Возраст 70–79 лет	201	19,6
Возраст 80–89 лет	46	4,5
Возраст старше 90 лет	2	0,2
Возраст, лет	61,7±10,1	
Мужской пол	741	72,4
Масса тела, кг	85,3±16,1	
ИМТ, кг/м ²	29,2±5,5	
Реакция на йод в анамнезе	7	0,7
Аллергия в анамнезе	97	9,5
Бронхиальная астма	26	2,5
Заболевания почек	144	14
Операции на почках	16	1,6
Анемия	83	8,1
Сердечная недостаточность	76	7,4
АГ	863	84,4
Сахарный диабет	217	21,2
Гиперурикемия	32	3,1
Всего больных	1023	100

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, анемия – состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 и 12 г/дл у женщин, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста, массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение.

имеющие показания для проведения коронароангиографии с возможной ангиопластикой. Исследование являлось открытым проспективным наблюдательным когортным клиническим. Протокол зарегистрирован в системе clinicaltrials.gov под номером NCT04014153.

КИ-ОПП в соответствии с рекомендациями KDIGO [1] по ОПП определялось при повышении уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения контрастного вещества. Уровень креатинина определялся всем включенным пациентам до введения контраста и через 48 ч. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI.

АГ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [11] как повышение систолического артериального давления 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше при офисном измерении.

Протеинурией считалось выявление белка в общем анализе мочи свыше 150 мг.

В работу включены 1023 пациента. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство пациентов являлись лицами мужского пола в возрасте 61,7±10,1 года с повышенной массой тела и страдали артериальной гипертензией (АГ).

Перед вмешательством с введением йодсодержащего контрастного вещества всем выполнялись общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, проводились эхокардиография,

Таблица 2. Переменные, вошедшие в модель логистической регрессии

Переменная	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,03	0,98–1,09	0,2
Масса тела	0,98	0,94–1,02	0,35
ИМТ	1,03	0,93–1,1	0,47
Женский пол	2,35	0,75–7,3	0,14
Сердечная недостаточность	2,18	0,4–10,41	0,34
Сахарный диабет	1,1	0,42–2,82	0,85
Заболевания почек	0,47	0,11–1,81	0,29
Протеинурия	3,58	0,3–37,1	0,3
АГ	0,8	0,24–2,75	0,71
Анемия	0,45	0,1–1,79	0,27
Гиперурикемия	7,92	0,77–64,18	0,06
Исходный уровень сывороточного креатинина	0,95	0,91–0,99	0,02
Исходная СКФ	1,04	1,004–1,07	0,03
Δ креатинин до/после	1,4	1,35–1,57	<0,0001

Примечание. Анемия определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 и 12 г/дл у женщин, гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л), СКФ рассчитывалась по формуле CRD-EPI.

общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие исследования в случае необходимости.

Первичной конечной точкой считалось развитие КИ-ОПП в соответствии с критериями KDIGO.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились с использованием Prism 8 for macOS (version 8.4.2; Калифорния, США) и SAS (Statistical Analysis System) 6.12 (Северная Каролина, США).

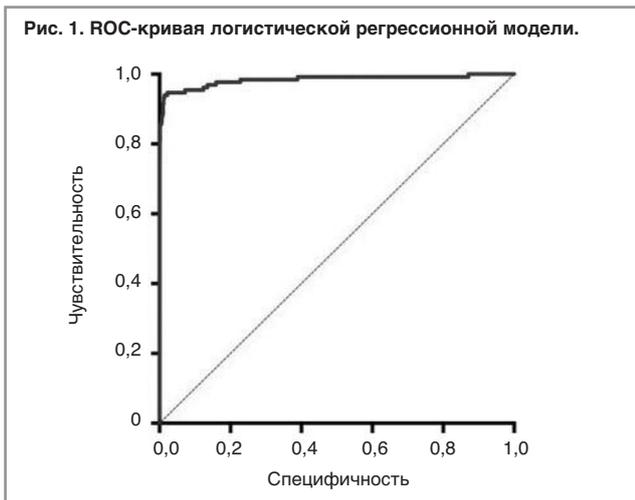
Описательная часть проводимого статистического анализа подразумевала определение средних значений и стандартного отклонения величин, 95% доверительных интервалов (ДИ), расчет отношения шансов (ОШ), абсолютные и относительные частоты (в процентах). Количественные переменные описывались числом пациентов, процентным отношением, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (Δ), 25 и 75-м перцентилем, медианой в зависимости от количества наблюдений. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением ОШ. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Для проведения анализа данных таблиц сопряженности использовался точный тест Фишера, учитывая небольшой объем данных в некоторых группах. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Нормальность распределения количественных переменных определялась с использованием теста Колмогорова–Смирнова.

Логистический регрессионный анализ выполнен с применением метода наименьших квадратов.

Для определения наиболее значимых факторов риска выполнен логистический регрессионный анализ с анализом ROC-кривых и площади под кривой (area under the curve–AUC). При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась, а модель признавалась корректной.

Построена логистическая регрессионная модель для выявления статистически наиболее значимых факторов риска, а также для определения роли колебаний уровня креатинина и его исходного уровня как предикторов развития КИ-ОПП.



Результаты

Определение КИ-ОПП по критериям KDIGO учитывает как относительный прирост уровня сывороточного креатинина (на 25% от исходного), так и абсолютный (на 44 мкмоль/л), в связи с этим нами выявлена частота развития этого осложнения по обоим критериям.

КИ-ОПП развилось у 132 (12,9%) больных. При проведении анализа частоты КИ-ОПП в соответствии с определением, подразумевающим абсолютное повышение сывороточного креатинина, частота КИ-ОПП составила всего 18 (1,8%) больных, что подчеркивает значимость подсчета именно прироста уровня сывороточного креатинина относительно исходных значений.

Поскольку первичная конечная точка, выбранная в исследовании, является бинарной, построена логистическая регрессионная модель, чтобы выявить наиболее значимые факторы риска развития КИ-ОПП. Данные о них представлены в табл. 2. Зависимой переменной стала частота развития КИ-ОПП, определенная как повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного. Как и указано в табл. 2, статистически значимо влияли на вероятность развития КИ-ОПП женский пол, наличие протеинурии, а также исходный уровень креатинина.

На рис. 1 изображена ROC-кривая полученной модели, на рис. 2 – ее предсказательная сила. АUC составила 0,984 (95% ДИ 0,969–0,999; $p < 0,0001$). Общее количество верно классифицированных случаев с использованием модели составило 97,75%. Прогностичность отрицательного результата – 98,3%, а прогностичность положительного результата – 93,6%.

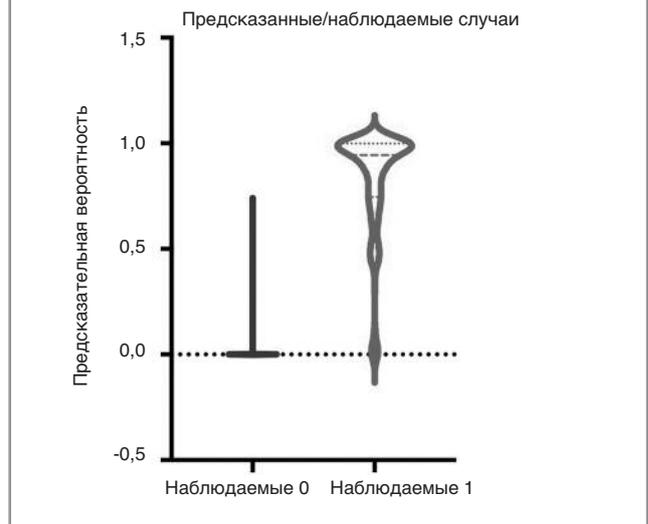
Основные факторы риска КИ-ОПП, вошедшие в модель логистической регрессии, приведены в табл. 2.

Таким образом, в разработанной модели логистической регрессии статистически значимыми оказались исходные значения сывороточного креатинина, исходная СКФ, и наиболее статистически значимой являлась разница между уровнями креатинина до и после введения контрастного вещества.

Обсуждение

Частота КИ-ОПП в нашем исследовании составила 12,9%, что согласуется с данными других авторов [12]. Вполне закономерным остается и то, что в наблюдательном исследовании большую часть пациентов со стабильной ИБС составляли мужчины старше 60 лет с избыточной массой тела, а частота АГ в нашей выборке была высокой (84,4%). Сопутствующие факторы риска, очевидно, повышали риск развития КИ-ОПП, однако в логистической регрессионной модели статистически значимыми оказались именно исходные уровни сывороточного креатинина и СКФ, а также разница в значении креатинина до и после введения контрастного вещества.

Рис. 2. Предсказанные и наблюдаемые случаи развития КИ-ОПП с использованием полученной логистической регрессионной модели.



Таким образом, крайне важную роль играет оценка исходной информации о больном помимо подсчета баллов по традиционным шкалам R. Mehran и соавт. [13], M. Maioli и соавт. [14] и др. Значительные колебания уровня сывороточного креатинина также важный прогностический фактор, требующий своевременного выявления.

Исследователи много лет обращают внимание на то, что механизм развития ОПП у пациентов после плановой ангиопластики с введением контрастного вещества является многокомпонентным. Непосредственное нефротоксичное влияние контрастного агента – лишь одно из многих звеньев патогенеза этого опасного осложнения рентгендоваскулярных вмешательств. Однако невозможность проведения исследований без введения контрастных веществ не позволяет спланировать истинное рандомизированное исследование с контрольной группой без введения йодсодержащих веществ.

Проведенное нами исследование являлось проспективным, что можно отнести к его достоинствам. Большая АUC демонстрирует статистическую значимость построенной модели логистической регрессии. Однако нерандомизированные наблюдательные исследования позволяют оценить реальную клиническую практику, но не всегда дают однозначный ответ о влиянии того или иного фактора на риск наступления изучаемого события. Кроме того, требуется проведение дальнейших исследований с учетом водного баланса пациентов, ведь помимо объема вводимого контраста крайне важно оценивать гемодинамику и водный баланс у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью.

Заключение

Среди проанализированных факторов риска в логистической регрессионной модели наиболее значимыми оказались исходные уровни креатинина, СКФ и разница между уровнями креатинина до и после введения контраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. KDIGO Working Group. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (Suppl.)* 2012; 2 (1): 124–38. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO_AKI_Guideline.pdf
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (11): 3365–70.

3. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6): 1597–605.
4. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10 (3): 1–10.
5. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S et al. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76 (10): 1089–97. DOI: 10.1038/ki.2009.332
6. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: An integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012; 82 (5): 516–24. DOI: 10.1038/ki.2012.208
7. Ronco C, Levin A, Mehta RL et al. Improving outcomes from acute kidney injury: Report of an initiative. *Int J Artif Organs* 2007; 30 (5): 373–6.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): 1–8.
9. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015; 87.
10. Srisawat N, Kellum JA. The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin* 2020; 36 (1): 125–40. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.010
11. Williams B, Mancia G, De Backer G et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2018; 25 (6): 1105–87.
12. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2146–55. DOI: 10.1056/NEJMra1805256
13. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (7): 1393–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
14. Maioli M, Toso A, Gallopin M et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med* 2010; 11 (6): 444–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Olga Iu. Mironova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Viktor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020