

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ИМЕНИ И. К. АХУНБАЕВА**

На правах рукописи  
УДК 616.61:616.1(575.2)(043)

**САГЫНБАЕВА ГУЛЗИРА АСКАРБЕКОВНА**



**КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ  
КОНТРАСТ – ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ  
КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Калиев Рысбек Рысмамбетович

**Бишкек - 2025**

## СОДЕРЖАНИЕ

	стр. с-по
СОДЕРЖАНИЕ.....	2-3
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	4-6
ВВЕДЕНИЕ.....	7-12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13-36
1.1 Контраст – индуцированная нефропатия. Факторы риска.....	13-22
1.2 Полиморфизм гена eNOS: распространенность и связь с заболеваниями почек .....	22-29
1.3 Контраст – индуцированное острое повреждение почек: профилактика. ....	29-36
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37-48
2.1 Контингент обследованных и общая характеристика работы.....	37-40
2.2 Методы исследования.....	40-47
2.3 Методы статистического анализа.....	47-48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ КОНТРАСТ- ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	49-70
3.1 Частота развития контраст - индуцированной нефропатии у пациентов коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств.....	49-49
3.2 Клинико - функциональная характеристика и спектр назначенных препаратов у пациентов коронарной болезнью сердца с/без контраст-индуцированной нефропатией.....	50-55
3.3 Показатели общего анализа крови у пациентов коронарной	

болезнью сердца с/без контраст – индуцированной нефропатией.....	55-56
3.4 Данные эхокардиографического исследования у больных с/без контраст - индуцированной нефропатией.....	56-57
3.5 Полиморфизм гена eNOS у больных коронарной болезнью сердца с/без контраст - индуцированной нефропатией.....	58-60
3.6 Анализ факторов, ассоциированных с развитием контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств.....	60-70
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ N – АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ В ПРОФИЛАКТИКЕ КОНТРАСТ – ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА .....	
4.1 Клинико - функциональная характеристика и спектр назначенных препаратов у пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии.....	71-77
4.2 Частота развития контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств при использовании N-ацетилцистеина и этилметилгидроксипиридина сукцинат.....	77-79
4.3 Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцинат в профилактике контраст - индуцированной нефропатии после эндоваскулярных вмешательств у больных коронарной болезнью сердца.....	79-84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85-85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	86-86
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	87-109
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 .....	110-111

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВФ	-	артерио - венозные фистулы
АПФ	-	ангиотензин превращающий фермент
АДПЗП	-	аутосомно – доминантное поликистозное заболевание почек
АД	-	артериальное давление
АСТ	-	аспартатаминотрансфераза
АЛТ	-	аланинаминотрансфераза
АСК	-	ацетилсалициловая кислота
АК	-	антагонисты кальция
БАБ	-	бета – адреноблокаторы
БРА	-	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВИР ЛЖ	-	время изоволюмического расслабления левого желудочка
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДН	-	диабетическая нефропатия
ДАД	-	диастолическое артериальное давление
ДАТТ	-	двойная антитромбоцитарная терапия
ЗСЛЖ	-	задняя стенка левого желудочка
ИММ	-	индекс массы миокарда
ИАПФ	-	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
КИН	-	контраст - индуцированная нефропатия
КИОПП	-	контраст - индуцированное острое повреждение почек
КБС	-	коронарная болезнь сердца
КВ	-	контрастное вещество

КАГ	-	коронароангиография
КДРЛЖ	-	конечно – диастолический размер левого желудочка
КСРЛЖ	-	конечно – систолический размер левого желудочка
КСО	-	конечно – систолический объем
КДО	-	конечно – диастолический объем
МЖП	-	межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	-	масса миокарда левого желудочка
НПВС	-	нестероидные противовоспалительные средства
ОПП	-	острое повреждение почек
ОИМ	-	острый инфаркт миокарда
ОСН	-	острая сердечная недостаточность
ОКС	-	острый коронарный синдром
ОТ	-	окружность талии
ОХ	-	общий холестерин
ПЗРЛП	-	передне - задний размер левого предсердия
ПОЛ	-	перекисное окисление липидов
РКИ	-	рентген контрастное исследование
РКС	-	рентгеноконтрастные средства
РААС	-	ренин - ангиотензин –альдостероновая система
СД	-	сахарный диабет
СН	-	сердечная недостаточность
ССЗ	-	сердечно - сосудистые заболевания
САД	-	систолическое артериальное давление
СОЭ	-	скорость оседания эритроцитов

СКФ	-	скорость клубочковой фильтрации
СКФ - СКД EPI	-	скорость клубочковой фильтрации по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
СКФ MDRD	-	скорость клубочковой фильтрации по Modification of diet in renal disease
ТС	-	терминальная стадия
ТИМ	-	толщина интимы медиа
ТГ	-	триглицериды
ФР	-	факторы риска
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ХПН	-	хроническая почечная недостаточность
ХЗП	-	хроническое заболевание почек
ХПТД	-	хроническая почечная трансплантационная дисфункция
ХС-ЛПНП	-	холестерин -липопротеид низкой плотности
ХС-ЛПВП	-	холестерин – липопротеид высокой плотности
ЧКВ	-	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
DT	-	время замедления раннего диастолического наполнения
N АЦЦ	-	N ацетилцистеин
NGAL	-	липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
eNOS,	-	эндотелиальная NO - синтаза

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы диссертации.** Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является ятрогенным заболеванием, возникающим после введения йодсодержащего контрастного препарата при отсутствии других причин [34, с. 730, 145, с. 1237]. КИН является третьей по частоте причиной госпитального острого повреждения почек (ОПП) [151, с. 65] и приблизительно 1% пациентов подвергшихся гемодиализу [73, с. 51].

При коронарной болезни сердца (КБС) проявления КИН, по некоторым данным, ассоциированы наличием уже исходно сочетаний разных риск факторов, а именно, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии, возраста [122, с. 1393, 35, с. 1515].

С целью предупреждения нежелательных эффектов при введении РКС для пациентов с КБС используют специальную прогностическую шкалу Mehran R [122, с. 1393]. На наш взгляд, в связи с отсутствием четких данных о патогенезе КИН, необходимы дальнейшие исследования с целью изучения механизмов ее развития, выявления предикторов, раскрытия особенностей индукции контрастом нефропатии и изменения в последующем прогноза самой КБС.

Открытие эндотелий - зависимого фактора релаксации [67, с. 373], риска развития КИН и маркеров для предупреждения и ранней диагностики данной патологии, а также разработка методов профилактики КИН вызвала интерес к сосудистой эндотелиальной функции, и дало развитие новому направлению исследований – эндотелиальной дисфункции, как основного фактора патогенеза изменений сосудов и необходимости ее терапевтической коррекции при развитии КИН [14, с. 25].

Цитостатическая и/или цитотоксическая активность оксида азота (NO), которая может проявляться при его высоких концентрациях, указывает на его

роль в системе клеточного иммунитета. Эта функция определяет влияние NO на процессы апоптоза и инициирования [12, с. 35, 17, с.9].

Эндотелиальная NO - синтаза (Type III, NOS-3, eNOS), является ключевым ферментом, который участвует в гомеостатическом контроле сосудистого тонуса, гломерулярной микроциркуляции и других процессах [61, с.1121, 62, с. 829]. Дисрегуляция работы данного фермента является одним из факторов развития КИН [74, с. 2880, 43, с. 1650].

Как известно, ген eNOS генерирует вазопротективные молекулы NO [63, с. 1708], локализован в хромосоме 7q35-36, имеет 26 экзонов, 25 интронов и кодирует белок с молекулярной массой 135 кДа, состоящий из 1203 аминокислот [121, с. 388, 64, с. 233]. Полиморфизм гена eNOS считается одним из основных предрасполагающих факторов для эндотелиальной дисфункции, которая наблюдается при КИН [6, с. 42, 162, с. 14]. Однако, роль генетического фактора полиморфизма гена eNOS для развития и тяжести КИН до конца не раскрыт. Изучение данного вопроса принесет новые данные о патогенезе КИН при КБС с идентификацией предрасположенности, тяжести и клинических прогнозов развивающегося осложнения.

Специфического лечения КИН до сих пор не существует и главной целью для клиницистов остается профилактика и симптоматическое лечение.

К настоящему времени проведены исследования для определения способа профилактики КИН с использованием ряда препаратов (N-АЦЦ, бикарбонат натрия, физиологический раствор, триметазидин, статины и др.) [101, с. 48, 161, с. 29, 21, с. 1, 106, с. 56, 44, с. 206, 54, с. 2202, 172, с. 297, 142, с. 3008, 135, с. 698, 143, с. 292, 113, с. 398, 77, с. 55]. Их результаты достаточно противоречивые. В этой связи интересны потенциальные возможности N - ацетилцистеина (N-АЦЦ) и/или этилметилгидроксипиридина сукцинат. Так, прием N-АЦЦ является популярным подходом для снижения риска КИН, поскольку он оказывает вазодилататорный эффект на сосуды почек и обладает свойствами антиоксиданта [106, с. 56, 44, с. 206, 77, с. 55].



Еще одним препаратом, который потенциально может снизить риск развития КИН, является этилметилгидроксипиридина сукцинат. Механизм нефропротекторного действия препарата в профилактике КИН определяется его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. В частности, он эффективно ингибирует перекисное окисление липидов биомембран [75, с. 81] активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов [5, с. 119]. Препарат повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы, ответственных за образование и расщепление перекисей липидов, а также активных форм кислорода [4, с. 272], ингибирует синтез простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простоциклин/тромбоксан А<sub>2</sub> и тормозит образование лейкотриенов (ЛТВ<sub>4</sub> и др.) [19, с. 60]. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, в частности, кальцийнезависимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы [15, с. 40] Указанные эффекты потенциально позволяют влиять на механизмы развития КИН, а, следовательно, оказывают профилактический эффект для предупреждения развития данного осложнения.

**Связь темы диссертации с крупными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Диссертационная работа на тему: «Клинико – функциональные особенности острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца» выполнена инициативно на кафедре факультетской терапии Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

**Цель исследования:** изучить клинико-функциональные особенности и роль полиморфизма гена эндотелиальной NO - синтазы в развитии острой

контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца для выяснения целесообразности применения N-ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцинат при разработке методов профилактики.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить клинико - функциональные особенности острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца
2. Выявить связь полиморфизма гена эндотелиальной NO - синтазы с развитием контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца
3. Оценить возможности N-ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцинат для предупреждения контраст индуцированной нефропатии

#### **Научная новизна работы.**

- Впервые изучены клинико – функциональные особенности острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца при проведении чрескожного коронарного вмешательства с использованием неионизированного, низкоосмолярного трийодированного контрастного вещества – иопромид.
- Выявлены не описанные ранее ассоциации ряда показателей с развитием острой контраст – индуцированной нефропатии.
- Впервые обнаружена взаимосвязь развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца с носительством TT генотипа гена эндотелиальной NO – синтазы.
- Оценены возможности N-ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцината для предупреждения контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.

#### **Практическая значимость полученных результатов.**

1. Для улучшения стратификации риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после

проведения эндоваскулярных вмешательств рекомендуется использование следующих показателей: повышенный уровень палочкоядерных лейкоцитов и триглицеридов, высокая частота сердечных сокращений и наличие ТТ генотипа эндотелиальной NO - синтазы.

2. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, позволили определить наличие выраженной тенденции к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств при профилактическом назначении этилметилгидроксипиридина сукцинат, однако его влияние на риск развития контраст – индуцированной нефропатии носило лишь характер тенденции (95% ДИ 0,18-1,27,  $p>0,05$ ). Поэтому для уточнения роли препарата в профилактике контраст – индуцированной нефропатии необходимо проведение более масштабных исследований.

Результаты исследования внедрены в практику Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (от 19.04.2022г).

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

1. У больных коронарной болезнью сердца при проведении эндоваскулярных вмешательств частота развития острой контраст – индуцированной нефропатии оказалась несколько больше расчетной.

2. Развитие острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца ассоциировалось с воспалительными изменениями в общем анализе крови, повышенным уровнем триглицеридов, учащением частоты сердечных сокращений.

3. Генотип ТТ гена eNOS ассоциировалось с развитием острой контраст -индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств.

4. На фоне профилактического применения N - ацетилцистеина не было выявлено значимого снижения риска развития контраст – индуцированной

нефропатии у больных коронарной болезнью сердца. При превентивном применении этилметилгидроксипиридина сукцинат у больных коронарной болезнью сердца отмечалась выраженная тенденция к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии.

**Личный вклад соискателя.** Анализ данных литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организация выполнения исследования, сбор первичного материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов, написание научных статей и диссертации выполнены лично автором. Участвовала в определении генетического полиморфизма эндотелиальной нитроксидсинтазы.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты работы доложены и обсуждены на онлайн мастер - классе в рамках школы нефролога для интернов, резидентов, докторантов, профессоров, преподавателей Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, Рязанского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова в некоммерческом акционерном обществе «Медицинский Университет Семей» (Алматы, 2020г).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По теме диссертации опубликовано пять научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Национальной аттестационной комиссией при Президенте Кыргызской Республики.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, списка сокращений, 4 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материал диссертации изложен на 111 страницах машинописного текста, иллюстрирован 15 таблицами и 8 рисунками. Библиографический указатель содержит 182 источника, из них 163 автора дальнего зарубежья.

## ГЛАВА 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1 Контраст – индуцированное острое повреждение почек. Факторы риска.**

В настоящее время наблюдается рост частоты использования контрастных средств при разнообразных диагностических и лечебных процедурах. По данным Американской ассоциации сердца, только в 2003 г. было проведено примерно 1 млн. 414 тыс. коронарной ангиографии (АНА HDSS 2006) [157, с. 85]. Параллельно с этим отмечается увеличение случаев развития КИН.

КИН является третьей по частоте причиной госпитального ОПП [151, с. 65]. Она проявляется острым нарушением почечной функции, в виде подъема концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) более чем на 25 % от исходного уровня или более чем на 0.5 мг/дл (44.2 мкмоль/л) и падения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после введения йодированного контрастного агента в течение 48 - 72 часов при отсутствии других причин [34, с. 730, 145, с. 1237].

По данным клиники Мауо, частота развития КИН среди 7586 пациентов, перенесших ЧКВ, составила 3.3% [146, с. 2259]. В то же время в относительно небольшом исследовании McCullough P.A. и соавт. [127, с. 368], где были проанализированы данные 1826 пациентов, подвергавшихся ЧКВ, КИН была зарегистрирована в 14.5% случаев, а гемодиализ в этих двух исследованиях потребовался в 0.7% и 0.3%, соответственно.

Частота развития КИН за последнее время снизилась с 15% до 7% в США, во многом благодаря улучшению методов профилактики, разработке менее токсичных контрастных веществ (КВ) и лучшей информированности медицинского персонала [35, с. 1515]. У пациентов с исходно нарушенной

функцией почек риск развития данной патологии выше, а у больных с несколькими факторами риска (ФР) вероятность развития КИН может возрастать до 50% и более [129, с. 27, 80, с. 1].

Контраст - индуцированное острое повреждение почек (КИ - ОПП) является причиной увеличения продолжительности пребывания больного в стационаре, роста осложнений, смертности и затрат на лечение [18, с. 47, 13, с. 136, 93, с. 118].

Подъем уровня креатинина в сыворотке крови достигает своего пика на 3-5 день, возвращаясь к исходному уровню в течение 10 – 14 дней [23, с. 1]. В некоторых случаях КИН может вызвать более тяжелое нарушение функции почек с олигурией (<400 мл / 24 часа), что требует проведения гемодиализа.

Клиническая характеристика и лечение КИН такие же, как и при ОПП иной этиологии [44, с. 206, 26, с. 91]. В большинстве наблюдений КИН манифестирует как неолигурическое и бессимптомное транзиторное острое снижение функции почек [24, с. 1134, 117, с. 615]. В некоторых случаях возникает олигурическая ОПН и может потребоваться гемодиализ. Пик концентрации креатинина в сыворотке крови при олигурической ОПН обычно сохраняется на протяжении 5–10 дней и возвращается к базовому уровню через 14–21 день [96, с. 297]. Летальность в этой группе пациентов существенно выше, чем при неолигурической ОПН [24, с. 1134].

Перед проведением рентгеноконтрастных исследований (РКИ) необходимо определять группы пациентов, имеющих факторы риска развития КИН. Наиболее важными факторами риска развития КИН, связанными с пациентом, являются: исходная почечная недостаточность, СД, возраст старше 70 лет, гиповолемия, гипотензия, низкий сердечный выброс, сердечная недостаточность, пересадка почки в анамнезе, гипоальбуминемия (< 35 г/л), анемия и прием нефротоксичных лекарств.

Из факторов, связанных с вмешательством, особенно нужно выделить высокую осмолярность контрастного вещества (КВ), ее большой объем и

интраартериальное введение, а также повторные рентгенохирургические операции в течение 72 часов. Значимость вышеперечисленных ФР неоднократно обсуждалась и была подтверждена многими исследованиями [146, с. 2259, 127, с. 368, 35, с. 1515, 45, с. 260, 147, с. 283].

Mehran R. и соавт. в 2004 году разработали и валидизировали прогностическую шкалу риска КИН у больных, перенесших ЧКВ [122, с. 1393], которые имели не один, а несколько ФР развития данного осложнения.

**Исходная почечная недостаточность.** Установлено, что наличие хронической болезни почек (ХБП) с СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наиболее важный фактор риска КИН [127, с. 368, 35, с. 1515, 122, с. 1393, 45, с. 260, 160, с. 283].

Повышение уровня сывороточного креатинина – критический ФР развития КИН. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты исследования Hall К.А. и соавт. [78, с. 317]. Так, при исходном уровне креатинина менее 1,2 мг/дл после ангиографии КИН развилась всего в 2%, в то же время у пациентов с содержанием креатинина сыворотки крови от 1,4 до 1,9 мг/дл частота развития КИН возрастала до 10,4%, а у лиц с креатинином более 2,0 мг/дл – до 62%.

Вместе с тем, знание одного уровня креатинина сыворотки крови недостаточно для оценки риска развития КИН, так как его величина может широко варьировать в зависимости от пола, возраста, мышечной массы больного и не всегда отражает степень почечной дисфункции. Для более точной оценки ренальной функции необходимо определять и другие показатели, в частности, данные клиренса креатинина. Так, было показано [124, с. 10], что пациенты с нормальным уровнем креатинина, но с низкой скоростью клубочковой фильтрации имели более высокий риск развития нефропатии.

Шульженко Л.В. и соавт. [18, с. 7], исследуя 1159 больных, перенесших ЧКВ с имплантацией стандартного металлического стента, показали, что

частота развития ОПП значительно возрастала по мере падения СКФ и не зависела от типа установленных стентов.

**Сахарный диабет.** В многочисленных исследованиях [146, с. 2259, 35, с. 1515, 122 с. 1393, 137, с.143] СД определен как один из значимых и независимых факторов риска развития КИН. Частота возникновения данного осложнения у больных СД колеблется от 5,7 до 29,4% [126, с. 143, 37, с. 161, 103, с. 674]. Учитывая высокую распространенность диабета в общей популяции и его способность вызывать широкий спектр сердечно-сосудистой патологии, пациенты, страдающие СД, часто подвергаются различным контрастным исследованиям с целью диагностики и определения тактики лечения. Интересно отметить, что вероятность КИН у больных СД возрастает даже при сохраненной функции почек [33, с. 549]. По данным Dangas G. et al., [49, с. 13] среди 7230 пациентов с или без ХБП, которым впервые проводилось ЧКВ поражение почек было обнаружено у 19,2% пациентов с ХБП и 13,1% пациентов без ХБП. При этом отмечено, что не только длительность пребывания в стационаре, частота осложнений, но и однолетняя смертность была значительно выше у пациентов с исходно сниженной СКФ, одновременно страдающих СД, дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью.

Наличие других ФР, таких как почечная недостаточность или протеинурия, у больных СД еще больше увеличивает шанс развития КИН. По данным Berns A.S. [34, с. 730] КИН выявлена у 27% больных, страдающих СД с исходным уровнем креатинина от 2,0 до 4,0 мг/дл и у 81% - с исходным уровнем креатинина более 4,0 мг/дл. Toprak O. и соавт. [160, с. 283], разделив пациентов по уровню глюкозы отмечает, что КИН обнаружена у 5,5% пациентов с нормальным уровнем глюкозы и у пациентов с преддиабетом 11,4% случаев, а у больных с СД ее выявляемость составила 20% случаев. Таким образом, сочетание СД и почечной недостаточности прогностически оказывается более неблагоприятным.



Также артериальная гипертензия (АГ) у больных СД повышает риск развития КИН. Rухaras S. A. et al., выявили, что гипертония и сахарный диабет могут быть независимыми предикторами КИН [140, с. 3073]. В то время как Goussot S. et al. [72, с. 865] обнаружили, что сочетание сахарного диабета и гипертензии не является фактором риска развития КИН.

Huan He et al., провели мета-анализ, в который были включены 12 статей, 6342 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших ЧКВ. Общая объединенная частота КИН составила 13,3% (95% ДИ: 10,4-17,1). Частота развития КИН у пациентов с ИМпST, перенесших ЧКВ, была тесно связана с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе [83, с. 1].

**Застойная сердечная недостаточность и нестабильность гемодинамики.** Наличие сердечной недостаточности III-IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца характеризуется повышенным риском появления КИН [45, с. 260, 122, с. 1393, 146, с. 2259, 137, с. 143].

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) передней локализации, так же как гипотония во время ангиографии, использование внутриаортальной баллонной контрпульсации были независимыми причинами возникновения КИН у пациентов во время первичного ЧКВ [122, с. 1393, 118, с. 1780].

Jin Wi et al., [90, с. 46] провели исследование, целью которого было оценить прогностическую шкалу риска КИН по Мехран R. и отдаленные клинические результаты у пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ при дисфункции почек. Результаты показали, что у пациентов в группах повышенного риска значительно чаще наблюдались сердечно-сосудистые и цереброваскулярные осложнения, включая повторный инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, инсульт и внезапную смерть в течение двух лет после КИН.

В исследовании Рухарас S.A. et al., 644 пациентам с ОИМ и острой сердечной недостаточностью было проведено ЧКВ и оценена связь между фракцией выброса левого желудочка и СКФ [140, с. 3073]. Первичной конечной точкой исследования были неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, развившиеся в течение первого года после процедуры (внезапная смерть, повторный инфаркт миокарда, кровотечение). Показано, что у лиц ОИМ без острой левожелудочковой сердечной недостаточности с КИН кардиоваскулярные осложнения в течение года выявлялись лишь в 7% случаев, в то время как у больных с осложненным течением ОИМ - у 38%. Таким образом, снижение насосной функции сердца служит причиной развития КИН, а шкала риска КИН по Mehran R. имеет большое прогностическое значение для пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ при дисфункции почек.

**Пожилой возраст** ассоциируется с постепенным спадом функции почек, что по некоторым данным также является независимым фактором развития КИН [122, с. 1393, 70, с. 1542].

**Анемию** относят к общепринятым факторам риска угрозы КИН. В исследовании Nikolsky E. и соавт. состоящем из 6773 больных, последовательно перенесших ЧКВ, при многофакторном регрессионном анализе исходно низкий гематокрит был определен, как независимый предиктор возникновения КИН [132, с. 706]. При этом также выявлено, что частота развития КИН увеличивалась по мере снижения СКФ. Следовательно, низкие базовые уровни СКФ и гемоглобина являются независимыми предикторами КИН.

Faruk Ertas et al., [57, с. 458] изучили в ретроспективном исследовании отношения фибриногена к альбумину как независимый фактор риска КИН после каротидной ангиографии у 264 пациентов. КИН развилась у 39 (15,8%) пациентов. Отношения нейтрофилов к лимфоцитам и фибриногена к альбумину в группе КИН были выше, чем в группе без КИН ( $P < 0,001$ ). Таким образом, многофакторный анализ показал, что соотношение тромбоцитов и

лимфоцитов и отношение фибриногена к альбумину были независимыми факторами риска (ФР) развития КИН.

**Состояние после трансплантации почки.** Ahuja T.S. с соавт. ретроспективно оценили результаты исследований с введением контраста у 144 пациентов с функционирующим почечным аллотрансплантатом. Оказалось, что в целом по группе частота КИН составила 21,2% и была особенно высока (42,8%) среди тех, кто не имел адекватной гидратации перед контрастным исследованием [22, с. 11].

В противоположность вышеприведенным данным в исследовании Haider M. и соавт. ретроспективно проанализировали 124 пациента с пересаженными почками в период с января 2002 года по декабрь 2013 года. Из 124 пациентов у 7 (5,64%) обнаружена КИН. Частота КИН у реципиентов почечного трансплантата была низкой (5,6%). Это низкая частота может быть связана с высоким базовым уровнем СКФ и использованием низкоосмолярного КВ. Таким образом, вопрос остается спорным, необходимо дальнейшее изучение состояния после трансплантации почек как фактора риска КИН [80, с. 379].

**Объем вводимого при исследовании КВ** имеет первостепенное значение в развитии КИН (Bagshaw S.M. et al., 2006) [36, с. 109]. Это главный, поддающийся изменению, фактор риска КИН. Однако, рост сложности коронарных вмешательств неизбежно вызывает увеличение объема использования контрастных агентов во время процедуры, и, следовательно, увеличивает риск КИН. Корреляционная связь между величиной вводимого КВ и частотой КИН была зарегистрирована во многих исследованиях, как правило, суммарное количество, введенного пациентам индикатора, у которых в последствии развилась КИН, было больше, чем у больных которым вводили меньшее количество контраста [109, с. 1489, 122, с.1393, 112, с. 338, 66, с. 1068]. Существует правило, объем контрастного вещества (в мл), не должен превосходить СКФ более чем в два раза, то есть пациентам с тяжелой ХБП при проведении коронарной ангиографии (КАГ) целевым количеством вводимого

КВ будет не более 30 мл, а при последующем проведении не более 100 мл. Таким образом, объем контрастных средств служит независимым предиктором КИН. Согласно данным McCullough P.A. и соавт. [127, с. 368], риск КИН минимален у больных, получивших менее 100 мл контрастного материала.

**Тип контрастного вещества.** Используемые в настоящее время контрастные средства, представляют собой производные бензойной кислоты, которые имеют существенные различия в химических свойствах, включая количество молекул йода, содержание натрия и осмолярные свойства состава. Эти свойства определяют такие характеристики КВ, как осмотическая концентрация раствора, степень ионизации и вязкость. Контрастные материалы классифицируют в зависимости от их осмолярности. Ионные высокоосмолярные КВ, например, диатризоат, йоталамат, йокситаламат, от 1500 до 1800 мОсм / кг, что в 5-8 раз больше осмолярности плазмы. Неионные с низким уровнем контрастности вещества, например: иогексол и иопромид, имеют осмолярность от 600 – 850 мОсм/кг, что в 2-3 раза больше осмолярности плазмы. Неионные изоосмолярные КВ (например, иодиксанол) имеют приблизительно 290 мОсм/кг, что соответствует осмолярности плазмы. [23, с. 1, 10, с. 90].

К настоящему времени проведено много изысканий, сравнивавших различные контрастные материалы. Barrett V.J. и соавт. еще в 1993 году опубликовали метаанализ 31 рандомизированного исследования, где показано, что у больных с исходной почечной недостаточностью использование низкоосмолярных КВ более предпочтительнее [39, с. 171]. В рандомизированной многоцентровой работе Rudnick M.R. с соавт. [147, с. 254] сравнили низкоосмолярный неионный контраст йогексол и высокоосмолярный ионный маркер диатризоат у 1196 больных, перенесших коронарную ангиографию. Острое токсическое повреждение почек наблюдалось у 7% больных, получивших диатризоат, по сравнению с 3% у больных, получивших йогексол ( $P < 0.002$ ). В ходе анализа данных 16 рандомизированных

контролируемых исследований, включивший в себя 2727 пациентов, сопоставлена нефротоксичность у изоосмолярного контрастного препарата йодиксанола и низкоосмолярных контрастных агентов [129, с. 27]. Пик подъема креатинина в течение трех дней после введения контрастного раствора был значительно меньше среди больных, получивших йодиксанол и соответственно у данной категории больных КИН возникла значительно реже. В двух исследованиях RECOVER [91, с. 924] и ICON [124, с. 10] пациенты с ХБП были рандомизированы в отношении введения изоосмолярного йодиксанола и низкоосмолярного йоксаглата. Частота КИН в работе RECOVER оказалась значительно ниже в группе больных, получивших йодиксанол – 7,9% по сравнению с 17,0% в группе йоксаглата ( $P=0,021$ ), но в проекте ICON разница к меньшей частоте КИН в группе йодиксанола не достигла уровня значимости (16,2% против 24,2% в группе йоксаглата,  $P = 0,285$ ). В рекомендациях Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с ОКС/ХБП также рекомендуют использовать изоосмолярные вещества (класс I, уровень доказательности A) (ACC/ANA 2007) [25, с. 652]. Таким образом, использование изоосмолярного КВ йодиксанола реже приводит к развитию КИН.

Также, одним из важных факторов риска КИН является **путь введения**. До настоящего времени исследований, прямо сравнивающих внутривенные и внутриартериальные пути введения, не проводили, но отмечается более высокая частота развития почечных осложнений после внутриартериального нагнетания КВ. Необходимо учитывать, что внутривенно КВ назначают при выполнении компьютерной томографии пациентам со стабильной гемодинамикой и количество введенного КВ меньше, чем при ангиографии. Соответственно, почки получают меньшую нагрузку КВ. Концентрация КВ успевает снизиться вследствие разведения при внутривенной инъекции к моменту прохождения через почки. Так, в работе Katzberg R.W. и соавт. лишь

у 5% пациентов с ХБП I - III стадии при проведении компьютерной томографии развилась КИН [97, с. 789].

При внутриаартериальном применении КВ, по различным данным, частота проведения процедур, направленных на замещение функции почек выше и составляет 0,7% [37, с. 161] у пациентов в общей популяции, до 7% у больных с ХБП [137, с.143]. Следовательно, риск развития КИН значительно ниже при внутривенном попадании КВ.

Риск развития КИН, ассоциированный с использованием нефротоксичных препаратов, сложно поддается точной оценке. Эксперты единогласно не рекомендуют назначить нефротоксичные средства накануне применения КВ и впервые 48 ч после него [118, с. 1780].

## **1.2 Полиморфизм гена eNOS: распространенность и связь с заболеваниями почек.**

Открытие эндотелий - зависимого фактора релаксации, который в 1980 году был осуществлен Furchgott R.F. [67, с. 373], как оксид азота (NO), определило интерес к сосудистой эндотелиальной функции, а также развитие нового направления исследований - эндотелиальной дисфункции, как основного фактора патогенеза изменений сосудов и необходимости ее терапевтической коррекции [14, с. 25].

NO обладает широким спектром биологического действия: участвует в работе центральной и вегетативной нервной систем, в регуляции сердечно-сосудистой деятельности, в функционировании желудочно - кишечного и мочеполового трактов, в работе секреторных тканей и органов дыхания. Цитостатическая и/или цитотоксическая активность NO, которая может проявляться при его высоких концентрациях, указывает на его роль в системе клеточного иммунитета. Эта функция определяет влияние NO на процессы апоптоза и инициирования [12, с. 35].

Выработка NO идет в двух режимах: базальном и стимулированном. Базальный режим в физиологических условиях поддерживает тонус сосудов и препятствует адгезии форменных элементов крови на сосудистый эндотелий. В случае стимулированной секреции – синтез NO усиливается при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. [17, с. 9].

Синтез NO из L – аргинина осуществляется под действием трех основных изоформ фермента NO – синтаз (NOS): нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS). В активной форме все три изоформы представляют собой гомодимеры с молекулярной массой 130 (iNOS), 135 (eNOS) и 160 (nNOS) кДа [12, с. 35, 27, с. 521]. nNOS и eNOS являются конститутивными, то есть постоянно транскрибируются в нейрональных и эндотелиальных клетках соответственно. В частности, eNOS организует базальную секрецию NO [139, с. 684], уровень и активность которого зависят от аллельного варианта генов eNOS. NO - это термодинамически неустойчивая молекула, (период) продолжительность жизни которой в крови человека менее пяти секунд. Вследствие этого, гораздо больший объем NO составляют его производные: нитриты, нитраты, пероксинитриты, тионитриты, время существования которых в организме составляет уже несколько минут (даже часы) и которые определяют их смысл в качестве депо NO в организме [11, с. 35].

В настоящее время накоплен существенный объем данных об ассоциации полиморфизма гена eNOS с разными заболеваниями. Полиморфизм гена является одним из существенных факторов, влияющих на уровень экспрессии eNOS. Частота мутаций в различных популяциях существенно отличается, что может в значительной степени объяснять распространенность той или иной патологии в разных этнических группах и популяциях [8, с. 69].

Ряд мета - анализов посвящен ассоциации полиморфизма ген eNOS и заболеваний почек. Так в 2015 году проведено изучение взаимосвязи Glu298Asp полиморфизма гена eNOS и прогрессирования ХЗП у пациентов с установленной сердечной недостаточностью. Chand S. и соавт. исследовали 140 пациентов, которым проводились магнитно - резонансная томография сердца и тканевая доплеровская эхокардиография. В рамках двух клинических испытаний выявлено, что наличие Glu298Asp rs1799983 полиморфизма гена eNOS является существенным фактором риска прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) среди пациентов с установленной СН [47, с. 1].

В противоположность вышеприведенным данным, Phan N. и соавт. изучили Glu298Asp полиморфизм гена eNOS и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с терминальной стадией ХПН (ТСХПН) и без нее. Когда частота генотипов генов TT и GT сравнивалась между обеими группами, не было обнаружено статистически значимого различия, даже если частота генотипа TT составляла 27 (20,8%) против 17 (26,6%), частота обнаружения генотипа гетерозигот GT была 52 (40%) против 22 (34,4%), а частоту генотипа гомозиготы GG находили между 51 (39,2%) и 25 (39,1%) соответственно ( $p > 0,05$ ). Связи между Glu298Asp полиморфизмом гена eNOS и ТСХПН в исследуемых группах пациентов при различных методах диализа также не наблюдались [86, с. 128].

Полиморфизм гена eNOS и его гаплотипы не были связаны с ТСХПН и в работе Marson B.P. и соавт. Они сравнили встречаемость генотипов и гаплотипы трех соответствующих полиморфизмов гена eNOS (T (-786) C в промоторной области, Glu298Asp в экзоне 7 и 4b / 4a в интроне 4 у 110 здоровых и 127 пациентов с ТСХПН. При этом группы обследованных существенно не различались по возрасту, этнической принадлежности и полу. Проведенный авторами анализ показал отсутствие значимых ассоциаций



между полиморфизмами гена eNOS и ТСХПН, т.е. полиморфизмы гена eNOS не имели отношения к генетическому компоненту ХЗП [120, с. 55].

Sener E.F. и соавт. подвергли анализу взаимосвязь тромбоза артериовенозных фистул (АВФ) и полиморфизмов интрона 4 и G894T гена eNOS при ХПН. В исследовании принимали участие 79 пациентов с ХПН, которые были разделены на две группы: 49 без тромбоза и 30 человек с тромбозом АВФ. При этом авторами была продемонстрирована ассоциация между полиморфизмом интрона четвертого гена eNOS и тромбозом АВФ у пациентов с ХПН, где связь между генотипами интрона 4 b / b eNOS составила 98% и 56,7% в соответствующих группах ( $p < 0,05$ ) [149, с. 239].

В 2014 году были опубликованы результаты мета - анализа, включавшего 16 статей (2729 пациентов и 2190 контрольных лиц для 4b / a полиморфизма, 851 пациента и 1171 контроля для G894T полиморфизма, а также 513 опытных и 487 из группы сравнения для T786C полиморфизма), посвященные оценке связи полиморфизма гена эндотелиальной NO синтазы с ТСХПН. Вышеприведенные данные свидетельствовали о том, что полиморфизмы 4 b/a и G894T в гене eNOS ассоциированы с ТСХПН, а носительство аллелей 4a и T предрасполагают к риску развития ХПН в общей популяции [177, с. 987].

Gao J. и соавт. в своем исследовании изучили взаимосвязь полиморфизма гена eNOS и IgA – нефропатии у китайской популяции. С северо – западного Китая был набран 351 пациент с IgA – нефропатией, а 310 человек составили контрольную группу. Было обнаружено, что полиморфизм rs1799983 был связан с уменьшением шанса развития IgA-нефропатии. Анализ гаплотипов показал, что аллельный вариант Trs1799983Crs2070744 является защитным фактором против IgA – нефропатии (OR = 0,62, 95% CI = 0,42 - 0,92). Полиморфизм гена eNOS rs1799983 и гаплотип Trs1799983Crs2070744 могут снизить вероятность развития IgA – нефропатии среди китайской популяции [68, с. 608].

Исследование Li X. и соавт. показало взаимосвязь между риском развития волчаночной нефропатии и последовательными вариациями как гена АПФ (А-5466С, Т-3892С, А-240Т, С1237Т, G2215А и А2350G), так и гена eNOS (Т-786С и G894Т) в китайской популяции [111, с. 94].

Kerkeni M. и соавт. изучили взаимоотношение полиморфизма генов eNOS и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с наличием и тяжестью ХЗП у тунисских пациентов с сердечно - сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Полиморфизмы MTHFR C677T и A1298C не сопровождалась заболеваниями почек. Однако, полиморфизм eNOS G894T ассоциирован наличием и тяжестью ХЗП у пациентов с ССЗ [99, с. 958].

Zintzaras E. et al. опубликовали результаты метаанализа по отношению полиморфизмов гена eNOS (G894T (Glu289Asp), 4b/a, Т-786С) с СД и диабетической нефропатией (ДН), которые показали, что G894T полиморфизм весомо влиял на возникновение выраженной ДН у лиц с СД 2 типа в Восточной Азии [179, с.695].

El-Din Bessa S.S. et al. изучили воздействие полиморфизма Glu298Asp гена eNOS на развитие ТСХПН у жителей Египта с СД 2-го типа. Исследование включало 80 пациентов с СД 2-го типа с продолжительностью более 10 лет и 20 здоровых. Результаты показали, что ТТ-генотип гена eNOS может предрасполагать к повышению риска развития ХПН у больных СД 2 типа, проживающие на территории Египта [56, с. 878].

В 2014 году проведено изучение эффекта полиморфизмов гена eNOS интрон 4 и рецептора ангиотензина II типа 1 и 2 на прогноз почечного аллотрансплантата. Обследовали 106 пациентов, из них 71 мужчина и 35 женщин, которым была проведена ренальная трансплантация и оценивались развития интерстициального фиброза и канальцевой атрофии, а также выживаемость трансплантата в течение трех и пяти лет. У пациентов с bb-аллелем интрона 4 гена eNOS в течение трех лет была низкая частота посттрансплантационных событий (12,6% и 38,5%,  $p = 0,005$ ) и в течение пяти

лет интерстициального фиброза и канальцевой атрофии, (46,6% и 82,3% соответственно,  $p = 0,02$ ), а также регистрировался более низкий уровень пяти-летнего отторжения трансплантата (35,4% и 55,6% соответственно,  $p < 0,005$ ) [163, с. 223].

Однако, Аксау А. и соавт., предоставили данные об ассоциации генетических полиморфизмов ренин - ангиотензиновой системы и эндотелиальной синтазы оксида азота с хронической почечной трансплантационной дисфункцией (ХПТД). Также они изучили значимость полиморфизмов генов ангиотензин - превращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена, рецептора ангиотензина II типа 1 и 2 и eNOS на инициацию ХПТД. При этом генотипирование проводили у 125 пациентов, перенесших трансплантацию почек, для полиморфизмов ACE I / D, AGT M235T, ATR1 A1166C, ATR2 C3123A и eNOS intron 4a / b. Соотношения генотипов были для: АПФ II / ID / DD 12%, 33,6%, 54,4%; ангиотензиногена MM / MT / TT 33%, 65,2%, 1,9%; рецепторов ангиотензина II типа 1 AA / AC / CC 68,6%, 30,7%, 0,7% и типа 2 CC / CA / AA 57,9%, 27,5%, 14,4%, а для eNOS aa / ab / bb 6,4%, 22%, 71,6%, соответственно. Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что DD-вариант полиморфизма гена АПФ связан с повышенным риском развития ХПТД. В то же время на функцию трансплантата не влияли полиморфизмы генов ангиотензиногена, рецептора ангиотензина II типа 1 и 2 и eNOS [29, с. 892]. Azarpira N. и соавт. изучили эффект однонуклеотидного полиморфизма T-786C (rs 2070744) в гене eNOS на возможность острого отторжения почек у пациентов после трансплантации. В исследование было включено 60 реципиентов почек (30 с эпизодами острой потери и 30 без потери) в период 2008 - 2010 гг. Распределение генотипов TT / TC / CC в группах с гибелью и без гибели почек составило 60%, 33,4%, 6,6% и 43%, 46,7%, 13,3%, соответственно, ( $p = 0,28$ ). Частота T - аллеля встретилось в 76,7% и 66,3%, а C - аллеля в 66,6% и 33,3% среди лиц с отторжением и без отторжения почек, соответственно, ( $p = 0,09$ ). Между этими полиморфизмами

и острым и хроническим отторжением аллотрансплантата почки не было никаких явных ассоциаций. Не было выявлено существенной корреляции между полиморфизмом в T-786C гена eNOS и появлением острой потери почек [30, с. 87].

Данные Хие С. и соавт. о действии полиморфизма гена eNOS на прогрессирование ХПН при аутосомно - доминантном поликистозном заболевании почек (АДПЗП) показали, что носители GG генотип варианта Glu298Asp гена eNOS характеризовались медленным прогрессированием почечной недостаточности, в то время как у людей с аллелями варианта 4b / a был повышен риск возникновения ХПН [173, с. 630].

Аддитивный эффект полиморфизмов гена eNOS на атеросклероз у больных на программном гемодиализе изучили Spoto B. et al. Они проверили взаимосвязь между толщиной интима – медиа (ТИМ) сонных артерий и тремя полиморфизмами eNOS (G894T, T-786C и 27 - bp повторением в интроне 4) среди этнически и географически однородной группы из 147 пациентов с ХПН. ТИМ сонных артерий была значительно больше ( $P = 0,01$ ) у пациентов с генотипом TT (полиморфизм G894T), чем у пациентов с генотипами TG или GG, и аналогичная ассоциация наблюдалась для полиморфизма T-786C ( $P = 0,02$ ). Таким образом, у пациентов на гемодиализе полиморфизмы G894T и T-786C гена eNOS предрасполагают к атеросклерозу сонных артерий [154, с. 758].

Учитывая большую значимость возникновения ренокардиального синдрома, особое внимание уделяется выявлению влияния полиморфизма eNOS на выраженность кардиоренальных нарушений. Так, наличие аллельного варианта 894G>T eNOS3 изучалось у 311 пациента с различной стадией нефропатии в течение 38 месяцев. При этом оценивали три конечные точки: прогрессирование ДН, большие кардиоваскулярные события и все случаи смерти за время наблюдения. Оказалось, что наличие генотипа 894G>T eNOS3

является существенным фактором риска не только прогрессирования ДН (ОШ = 1,843), но и больших кардиоваскулярных событий (ОШ = 2,515) [102, с. 92].

### **1.3 Контраст - индуцированное острое повреждение почек: профилактика.**

Чтобы минимизировать и стратифицировать риск КИН предложены несколько шкал. Так, Mehran R. и соавт. создали достаточно простую шкалу оценки риска по 4-м классам для прогнозирования возникновения КИН и потребности в гемодиализе после ЧКВ с «весовыми» коэффициентами для каждого из групп факторов риска при КИН [122, с. 1393].

Пациенты, у которых развивается КИН, должны получать такую же терапию, как и любой пациент с ОПП - мониторинг и коррекцию электролитных нарушений, метаболического ацидоза и контроль баланса жидкости. Поэтому не существует специфического лечения КИН, а главной целью для клиницистов остается профилактика и симптоматическое лечение. Установлено, что гидратация пациента снижает риск развития КИН [35, с. 1515]. Обычно используется изотонический физиологический раствор (0,9 % NaCl). Применение бикарбоната натрия ( $\text{NaHCO}_2$  1,4 % или  $\text{NaHCO}_3$  от 154 до 166 мг-экв/л) также представляет интерес, так как он уменьшает выработку свободных радикалов, снижает кислотность и проявления окислительного стресса на уровне собирательных трубочек [101, с. 48]. Результаты исследований, сравнивающих физиологический раствор с бикарбонатом натрия (154 мг-экв/л в 5 % декстрозе), дали противоречивые результаты [41, с. 1038]. Однако, недавний метаанализ показал преимущество использования бикарбоната натрия [101, с. 48]. Гидратация обычно выполняется с помощью катетеризации периферической артерии, со скоростью инфузии 1 мл/кг/ч в течение 12 часов до и после КАГ исследования [131, с. 16].

В противоположность вышеприведенным данным Shavit L и соавт. провели проспективное одноцентровое исследование 93 пациентов с ХБП III-

IV стадии. В данной работе в 1-ой группе - 42 больным, в целях профилактики острой КИН проводилась внутривенная инфузия 0,9 % хлорида натрия и прием N-ацетилцистеина (N-АЦЦ) внутрь, а во 2-ой группе - 51 больному назначили внутривенную инфузию бикарбоната натрия 154 мг-экв/л. Результаты показали, что гидратация бикарбоната натрия не более эффективна, чем гидратация хлоридом натрия и пероральным приемом N-АЦЦ для профилактики КИН [150, с. 556].

Trivedi H.S. и соавт. продемонстрировали большую эффективность парентеральной гидратации, в сравнении с пероральной, в отношении снижения частоты КИН [161, с. 29]. Однако, их результаты не были подтверждены исследованиями Agarwal S.K. и соавт., где обнаружена равная эффективность двух указанных методов гидратации [21, с. 1].

В ряде ситуаций массивная гидратация является неприемлемой, например, при состояниях, связанных с задержкой жидкости, в частности, при застойной сердечной недостаточности. В этой связи Gu G. и соавт. отметили, что применение фуросемида в дополнение к гидратации изотоническим раствором не обеспечивает значительного профилактического эффекта после РКИ [76, с. 387]. Тем не менее авторы рекомендуют использовать данную схему для снижения риска сердечной декомпенсации после солевой гидратации.

Но в противоположность вышеизложенным данным Tongtao C., et al. и Nijssen E.C. показывают, что массивная гидратация не снижает риск развития КИН после экстренного ЧКВ, может даже увеличить [159, с. 660, 133, с. 1312].

Qian G. et al., для профилактики КИН применили гидратацию в сочетании с изосорбидом динитрата у пациентов с ХБП и ХСН. 394 пациента были рандомизированы на группы с адекватной гидратацией в сочетании с изосорбидом динитрата и группа больных с внутривенной инфузией изотонического физиологического раствора со скоростью 1,5 мл/кг/ч. Результаты показали, что гидратация с нитратами может безопасно и

эффективно снизить риск КИН у пациентов с ХБП и ХСН (12,8% против 21,2%;  $P = 0,018$ ) [141, с. 21]

Помимо гидратационной профилактики, применение N-АЦЦ является вторым по популярности подходом в отношении снижения риска КИН. При этом исходят из предположений, о том, что препарат оказывает вазодилататорный эффект на сосуды почек и обладает свойствами антиоксиданта. Lee H.C. et al. рассмотрели воздействие на стволовые клетки почек человека трех различных контрастных веществ: ионный высокоосмолярный - йокситаламат, неионный низкоосмолярный - иопромид и изоосмолярный, неионный - иодиксанола. Все три контрастных индикатора через 24 часа привели к значительному снижению жизнеспособности клеток. В то же время отмечалось улучшение, когда они предварительно были обработаны N-АЦЦ [106, с. 56]. Briguori C. и соавт. оценили эффективность различных доз N-АЦЦ в профилактике КИН [44, с. 206]. Авторы провели проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены 224 пациента с уровнем  $SCr \geq 1,5$  мг/дл и/или СКФ  $< 60$  мл/мин. При этом было отмечено, что двойная доза перорального N-АЦЦ более эффективна, нежели стандартная дозировка препарата. Xin K. и соавт. продемонстрировали действенность N-АЦЦ у больных с ХПН, но не при сахарном диабете [172, с. 297].

Wenchao Xie и соавт. в своем метаанализе оценили частоту развития КИН и эффективность N-ацетилцистеина после ангиографии [170, с. 105]. Результат показал, что N - ацетилцистеин значительно снижает частоту развития КИН (соотношение рисков: 0,78, 95% ДИ: 0,68-0,90,  $I^2 = 37,3\%$ ) и уровень креатинина сыворотки крови (стандартизованная разность средних: - 0,53, 95% ДИ: от -0,93 до - 0,12,  $I^2 = 91,5\%$ ) после ангиографии по сравнению с контрольной группой. В целом, использование N-ацетилцистеина у пациентов после ангиографии было связано со значительным снижением случаев КИН и уровня креатинина сыворотки крови.

С другой стороны рядом авторов не было выявлено нефропротективного свойства N-АЦЦ в предотвращении КИН при воздействии РКС. Так, Durham J.D. и соавт. оценивали эффективность N-АЦЦ для профилактики острой КИН у 79 пациентов с  $SCr > 1,7$  мг/дл, которым проводилось КАГ исследование. Все больные были разделены на три группы: 1-ая группа – гидратация, 2-ая группа - N-АЦЦ 1200 мг за один час до и вторая доза через три часа после ангиографии; 3-я группа - плацебо. Острая КИН выявлена у 24,0 % субъектов при гидратации, у 26,3 % больных в группе N-АЦЦ и 22,0 % в группе плацебо ( $P = NS$ ) [55, с. 2202]. Итак, к настоящему времени существует недостаточно доказательств о возможности N-АЦЦ для профилактики КИН, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований.

Применение статинов может быть одним из альтернативных способов предупреждения КИН. Так, в одной из работ было показано, что прием 80 мг аторвастатина за 24 часа до введения контраста пациентам низкого и среднего риска, снижало развитие КИН на 4,5 % (13,3 % в группе контроля), что связывают с плеiotропным качеством препарата [142, с. 3008]. В то же время в обзоре Zhaug H. и соавт. сообщается, что терапия статинами продолжительностью более одной недели снижала риск развития КИН, в то время как более короткие курсы высокими дозами статинов такого влияния не показали [180, с. 526, ]Однако, эти результаты должны интерпретироваться с осторожностью в связи с неоднородностью статинов в схемах лечения (разные статины, дозы и продолжительность лечения) [92, с. 1, 107, с. 792]. В противоположность вышеприведенным данным Yang Y. и соавт. провели мета-анализ рандомизированных исследований для оценки нефропротективной действенности розувастатина при КИН. Мета-анализ показал, что терапия розувастатина перед РКИ может значительно снизить заболеваемость острой КИН, но, тем не менее, не предотвращает контраст-индуцированное ОПШ у пациентов с ХБП [175, с. 1226]. Таким образом, вопрос остается спорным, необходимо дальнейшее изучение нефропротективного свойства статинов.



В ряде пилотных исследований **триметазидин** – препарат, обладающий выраженными качествами антигипоксанта и обеспечивающий сохранение энергетических ресурсов (АТФ) в клетках, подвергшихся гипоксии, снижал частоту развития КИН у больных с уже существующей почечной дисфункцией [135, с. 698]. Однако, малочисленность наблюдений в представленных исследованиях не позволяет уверенно судить об его возможности у данной категории пациентов.

Для профилактики КИН перспективными представляются применение некоторых других препаратов (теофиллин/аминофиллин, аскорбиновая кислота, илопрост), но для решения вопроса об их практическом применении необходимо проведение крупных рандомизированных исследований [101, с. 48, 42, с. 279, 87, с. 2747, 153, с. 1793, 58, с. 530, 130, с. 338].

Эффективным методом удаления контрастных веществ из кровеносного русла является гемодиализ. В то же время рандомизированные исследования показали, что его превентивное применение не вызывает урежения частоты развития КИН, как при одновременном назначении с процедурой ЧКВ или в течение 60 минут после нее. Frank H. и соавт. проводили одновременно пациентам гемодиализ и коронарографию [59, с. 176]. При этом на фоне гемодиализа существенно снизилась концентрация красящего препарата в сыворотке крови, однако риск развития КИН не изменялся через одну и восемь недель после процедуры.

У пациентов с повышенным риском развития КИ - ОПП, комитет по оценке безопасности контрастных веществ рекомендует отменять нефротоксичные препараты, как минимум за сутки до их введения. К таковым, в частности, относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), нефротоксичные антибиотики, химиотерапевтические препараты.

Еще одним препаратом, который потенциально может снизить риск развития КИН, является этилметилгидроксипиридина сукцинат. Механизм нефропротекторного действия препарата в профилактике КИН определяется

его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. В частности, он эффективно ингибирует перекисное окисление липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов [75, с. 81, 5, с. 119]. Препарат повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы, ответственных за образование и расщепление перекисей липидов, а также активных форм кислорода, ингибирует синтез простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простациклин/тромбоксан A<sub>2</sub> и тормозит образование лейкотриенов (ЛТВ<sub>4</sub> и др.) [4, с. 1, 19, с. 60]. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, в частности кальцийнезависимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы [15, с. 40]. Указанные эффекты потенциально позволяют влиять на механизмы развития КИН, а, следовательно, оказывать профилактический эффект для предупреждения развития данного осложнения. Препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат нашел применение, как нейропротективное, антигипоксическое, антиоксидантное и антистрессорное средство [9, с. 1024, 7, с. 112, 16, с. 21]. Возможное выявление ренопротекторных свойств откроет новые перспективы его использования для предупреждения КИН.

В исследовании Боровкова Н.Ю. и соавт. (2017) изучена эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината при почечном повреждении у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Обследовано 55 больных с ОИМпST. Определяли острое почечное повреждение (ОПП) по критериям базального (расчетного) креатинина, сывороточному креатинину, скорости клубочковой фильтрации, цистатину С и NGAL. Лицам с ОПП к стандартной схеме лечения ОИМпST добавляли антиоксидант (цитопротектор) этилметилгидроксипиридина сукцинат с 1-го по 10-й день в дозе 750 мг/сут парентерально (внутривенно). Оценивали показатели ОПП в результате

лечения этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Среди 55 больных с ОИМпСТ зарегистрировано 36 пациентов с признаками ОПП. Проводимая терапия с добавлением мексидола в схему лечения показала положительный результат в виде достоверного снижения маркеров почечного повреждения (креатинина, цистатина С и NGAL мочи) уже через 48 ч [2, с. 38].

А в исследовании Глыбочко П.В. и соавт. (2009) оценивали возможность коррекции перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при нефролитиазе путем применения пентоксифиллина и этилметилгидроксипиридина сукцинат. В исследование вошло 158 пациентов с конкрементами почек, которым выполнялась дистанционная ударно-волновая литотрипсия. Всем пациентам исследован состав конкрементов и состояние антиоксидантной системы. Пациенты были разделены на три группы: контрольную, группу пентоксифиллина, который назначался в дооперационном периоде и на протяжении всего времени наблюдения в дозе 100 мг, три приема в день и группу этилметилгидроксипиридина сукцинат в таблетированной форме в стандартной дозировке 125 мг 3 раза в день, что составило примерно 5-10мг/кг в сутки. Препарат назначался в таблетированной форме в стандартной дозировке 125 мг 3 раза в день, что составило примерно 5-10мг/кг в сутки. Применение пентоксифиллина способствует более быстрой нормализации ряда клинических симптомов и большинства изучаемых биохимических показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Более выраженный эффект наблюдается у пациентов с оксалатным и фосфатным нефролитиазом. Применение этилметилгидроксипиридина сукцинат улучшило антиоксидантную защиту, что особенно заметно было у пациентов с фосфатным нефролитиазом [3, с. 505].

## **Резюме обзору литературных данных**

Определение пациентов группы высокого риска и максимальная коррекция модифицируемых факторов риска позволит значительно снизить количество контраст - индуцированных осложнений. Так как NO является важнейшим регулятором сосудистого гомеостаза, а определенные геномные фенотипы и соответствующие функциональные изменения эндотелия могут дать информацию о возможности оптимального терапевтического воздействия в каждом конкретном случае, что создает широкие перспективы для изучения клиничко - функциональных особенностей и роли полиморфизма гена эндотелиальной NO - синтазы в развитии острой контраст-индуцированной нефропатии при коронарной болезни сердца.

Разработка различных методов предупреждения КИН и сегодня остается одной из главных задач врачей и интервенционных хирургов, так как, несмотря на большое количество клинических исследований, посвященных этой проблеме, пока еще нет надежных способов ее предотвращения.

## ГЛАВА 2.

### МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Контингент обследованных лиц и общая характеристика работы

Для выполнения поставленных в работе цели и задач были обследованы 184 пациента, проходивших стационарное лечение в клинических отделениях Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Возраст больных колебался от 30 до 70 лет (средний возраст  $55,2 \pm 8,5$  лет). Из числа обследованных мужчин было 132 (71,7%), а женщин – 52 (28,3%). Диагноз КБС верифицировался по общепринятым критериям, основанным на данных клинического обследования, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, велоэргометрическую пробу, а также данные КАГ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Кыргызской Государственной медицинской академии имени академика И.К. Ахунбаева. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

- **Критерии включения в исследование:** мужчины и женщины с КБС в возрасте до 70 лет, которым проведено ЧКВ, ИМТ от 15 до 40 кг/м<sup>2</sup>

Пациенты имели различные формы КБС, которые представлены в таблице табл. 2.1. Из них ОКС был отмечен у 130 (70,6 %) пациентов (104 - нестабильная стенокардия, 26 - острый инфаркт миокарда); стабильные формы КБС отмечались реже – 54 пациента (29,3%), хроническая сердечная недостаточность у 26 больных (14,1%). Наиболее частой сопутствующей патологией являлись артериальная гипертензия (64,1%), ожирение (32,6%), кисты почек (13,0%), курение (28,3%), подагра (2,2%).

- **Критерии исключения из исследования:** из исследования были исключены пациенты старше 70 лет, больные со вторичными формами артериальной гипертензии (АГ), гипертонической болезнью (ГБ) с поражением органов мишеней, пациенты с сердечной недостаточностью (функциональный класс (ФК) III-IV NYHA), имеющие клинические и лабораторные признаки печеночной недостаточности, ХБП С3б и С5, с нефротическим синдромом, заболеваниями крови (анемия и др.), онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, инсулинозависимый, диабетической нефропатией, гиперурикемией, применяющих НПВС, циклоспорин, аминогликозиды, амфотерицин и другие нефротоксические препараты, а также имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на рентгенконтраст.

Таблица 2.1 – Формы коронарной болезни сердца среди обследованных пациентов

Формы КБС	n	%
Стабильная стенокардия напряжения	52	28,3%
Нестабильная стенокардия	104	56,5%
Вазоспастическая стенокардия	2	1,1%
Острый инфаркт миокарда	26	14,1%
Ишемическая кардиомипатия	2	1,1%
Постинфарктный кардиосклероз	24	13,0%
Хроническая аневризма сердца	10	5,4%
ХСН	26	14,1%

На первом этапе исследования нами была изучена частота развития и особенности контраст-индуцированной нефропатии у больных с КБС при проведении эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастного агента – иопромид («Ультравист»). Тип исследования: случай-контроль.

Возникновение КИН диагностировали по общепринятым критериям, а именно при повышении концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr)

более чем на 25% от исходного уровня или более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) или уменьшении СКФ после введения йодконтрастного агента в течение 48-72 часов при отсутствии других причин ухудшения функции почек (Berns 1989, Rich M.W.,1990) [34, с. 730, 145, с. 1237]. У подавляющего большинства обследуемых больных не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому определение почасового диуреза было затруднено.

Группу без КИН составили 152, а с КИН - 32 пациента. Пациентам обеих групп было проведено полное общеклиническое обследование с выяснением жалоб, анамнеза заболевания и объективного осмотра, антропометрические и биохимические исследования, включая определение спектра липидов, сахара, креатинина, трансаминаз, электролитов сыворотки крови, а также тропонина и клиренса креатинина по формуле СКД-EPI (Andrew S.L., 2009) [108, с. 604]. Изучен полиморфизм гена eNOS, проведено электрокардиографическое, эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и КАГ. Кроме того, у всех пациентов был рассчитан риск развития КИН по шкале Mehran R (Mehran R., 2004) [122, с. 1393].

На втором этапе исследования мы изучили эффективность профилактики острой КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств. Тип исследования: когортное со вмешательством. В зависимости от метода профилактики КИН пациенты были рандомизированы на три группы. 1-ю группу составили 60 пациентов, которые получали N-ацетилцистеин по 600 мг 2 раза в день за 2 дня до и 2 дня после КАГ исследования. Во 2-ю группу вошли 60 больных, которые получали этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг по 1 таб 2 раза в день за 2 дня и 2 дня после КАГ исследования. В 3-ю группу (контрольную) вошли 64 пациента, не получающих препаратов для профилактики КИН. В выделенных группах оценивалась частота развития КИН, а также проводился анализ эффективности применяемых методов профилактики данного осложнения.

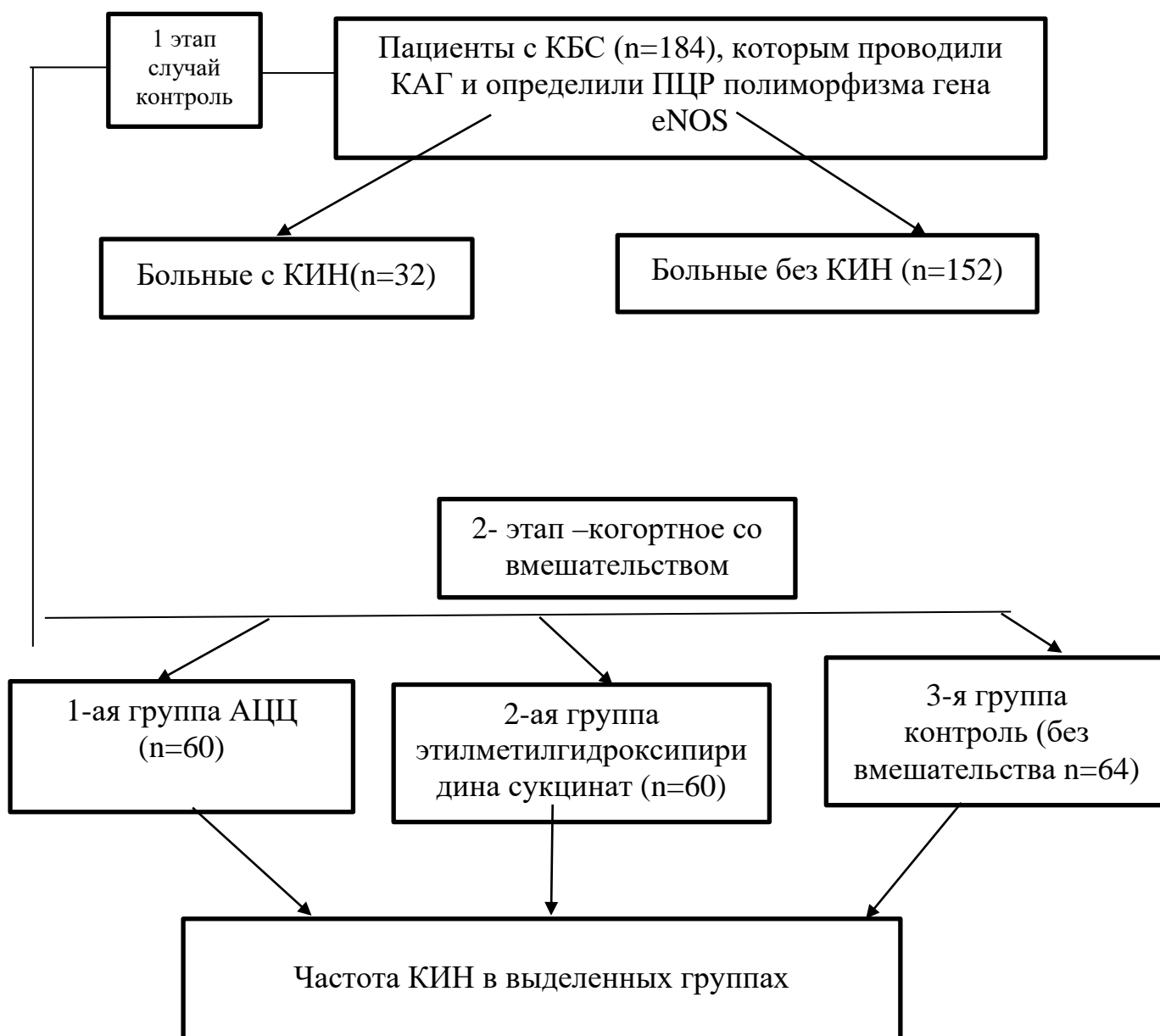


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования.

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1 Клинико-антропометрические исследования.

Всем больным были проведены измерения роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью anerоидного сфигмоманометра в положении пациента сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (1986



guidelines for the treatment of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting).

Для определения индекса и наличия избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах с последующим расчетом индекса массы тела по Кетле:  $\text{вес(кг)}/\text{рост(м}^2\text{)}$ . Для выявления лиц с абдоминальным ожирением производилось измерение ОТ на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

### **Биохимические исследования.**

Всем больным были определены уровни глюкозы, креатинина сыворотки крови и расчет его почечного клиренса, концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), тропонина, уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеида высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ).

Кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-ти часового ночного перерыва между приемами пищи. Содержание глюкозы, АЛТ, АСТ, тропонина, креатинина, электролитов, ОХ, ТГ и ЛПВП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sinhron CX4- DELTA («Beckman», США). При этом концентрация ЛПНП вычислялась по формуле Friedewald (1972) (Friedewald W.T., 1972):  $\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2) - \text{ЛПВП}$ . Креатинин сыворотки крови определяли до и после КАГ через 48-72 часа, клиренс креатинина рассчитывался по формуле СКД-ЕРІ (Andrew S. L., 2009) с помощью электронного калькулятора [108, с. 604].

## 2.2.2 Оценка риска развития контраст-индуцированной нефропатии

Mehran R. и соавт. (Mehran R., 2004) разработали и валидизировали прогностическую шкалу риска КИН у больных, перенесших ЧКВ, у которых имеется не один, а несколько факторов риска развития данного осложнения [122, с. 1393]. Алгоритм расчета риска по шкале Mehran R представлен в табл. 2.2.

Таблица 2.2 – Шкала риска развития контраст-индуцированной нефропатии после чрескожного коронарного вмешательства

Факторы риска	Индекс по шкале
Гипотензия	5
Применение ВАБК	5
Застойная сердечная недостаточность	5
Возраст более 75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем контрастного вещества	1 на каждые 100 мл
Креатинин сыв. крови более 1.5 мг/дл или СКФ (по MDRD) менее 60 мл/мин/1.73м <sup>2</sup>	4 2 при СКФ от 40 до 60 4 при СКФ от 20 до 40 6 при СКФ менее 20
	Все набранные индексы суммируются

### Оценка риска по шкале

Суммарный индекс	Риск КИН	Риск гемодиализа
Низкий ( $\leq 5$ баллов)	7,5%	0,04%
Средний (6 – 10 баллов)	14%	0,12%
Высокий (11 – 15 баллов)	26,1%	1,09%
Очень высокий ( $\geq 16$ баллов)	57,3%	12,6%

Примечание: ВАБК-внутриаортальная баллонная контрпульсация; СКФ (по MDRD) – скорость клубочковой фильтрации (по Modification of Diet in Renal Disease Study).

### **2.2.3 Стандартная электрокардиография**

Запись ЭКГ производилась в 12 стандартных отведениях с помощью струйно-пишущего аппарата ЭКЗТ – 01 – «Р-Д» (Россия). Калибровка прибора соответствовала 1 мВ = 1 см, лентопротяжный механизм функционировал со скоростью 50 мм/сек. Анализ ЭКГ включал оценку ритма сердца, числа сердечных сокращений, продолжительности и амплитуды зубцов. Учитывались признаки нарушений ритма и проводимости сердца. Для оценки гипертрофии отделов сердца использовались общепринятые критерии гипертрофии предсердий и желудочков (Миррахимов М.М. и соавт., 1984; Reichek N., 1973) [144, с. 491].

### **2.2.4 Эхокардиографическое исследование**

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sequoia-512 («Acuson», США) в положении больного на спине и на левом боку. Сканирование сердца проводилось с помощью конвексного широкополосного датчика с диапазоном излучаемых частот 2,5-7 мГц. Визуализация сердца проводилась в стандартных кардиальных позициях: из парастернального доступа по длинной и короткой осям сердца; из верхушечного доступа оценивалась четырехкамерная и двухкамерные позиции. Изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью видеомэгнитофона Sony-SVNS. Сканирование в В - режиме проводилось из парастернального доступа по длинной оси, после чего в М- режиме в срезе перпендикулярном к задней стенке левого желудочка оценивались конечно – диастолический размер и конечно – систолический размер полости левого желудочка (ЛЖ), конечно – систолический (КСО) и конечно – диастолический (КДО) объемы ЛЖ, толщину ЗСЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП). Систолическая функция ЛЖ оценивалась по методу Симпсона (Teichholz, L.E., 1976) [156, с. 7]. Масса миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывалась по формуле, предложенной

Devereux и Reichek (1977) [54, с. 613]. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ определялся отношением ММ к площади поверхности тела. Наличие гипертрофии ЛЖ признавалось в случае, если ЗСЛЖ и/или МЖП составляла 12 мм и более, а величина ИММ равнялась или превышала 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> у женщин (ЕОК/ЕОАГ, 2013) (Giuseppe Mancía., 2013) [116, с. 1281].

О состоянии диастолической функции ЛЖ судили по трансмитральному кровотоку в четырехкамерной позиции с помощью импульсно - волнового доплера (доплерэхокардиографическая приставка Sequoia - 512, фирмы “Acuson” (США)). Рассчитывали следующие показатели: максимальную скорость раннего диастолического наполнения – пик Е; максимальную скорость позднего диастолического наполнения – пик А; соотношение скоростей трансмитрального кровотока (Е/А); переднезадний размер левого предсердия (ЛП); время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ, время замедления раннего диастолического наполнения (DT). В позиции по короткой оси проводилось доплерографическое измерение среднего легочного артериального давления в миллиметрах ртутного столба.

#### **2.2.5 Методика проведения коронароангиографического исследования и принцип расчета объема вводимого контрастного вещества**

Коронароангиография (КАГ) проводилась в отделении рентгенхирургии НЦКТ на аппарате “TOSHIBA INFINIX” фирмы «TOSHIBA» (Япония). Исследование проводилось после стандартной премедикации. КАГ выполнялась по методике М. Judkins диагностическими катетерами 4F-6F (USCI, Cordis, Bard) радиальным доступом. Перед пункцией артерии у всех больных проводили пробу Аллена для исключения катетеризации лучевой артерии в случае ведущего

или единственного сосуда, кровоснабжающего кисть. Контрастное вещество йопромид – неионное, низкоосмолярное. Доза вводимого РКС рассчитывалась из расчета 2 мл/кг веса пациента и составила в среднем  $164 \pm 26$  мл. Расчет вводимого объема контрастного вещества проводилось по рекомендациям KDIGO 2012 и ESC/EACTS 2014 [98, с. 69, 134, с. 830, 105, с. 584, 119, с. 170, 32 с. 491, 91, с. 924, 152, с. 3189, 171, с. 2541]. Когда отношение полного объема введенного контраста (в мл) к скорости клубочковой фильтрации (в мл/мин) превышает 3,7, риск КИН значительно увеличивается.

### **2.2.6 Методика определения генетического полиморфизма эндотелиальной нитрооксидсинтазы**

Исследование полиморфного локуса гена e-NOS проводили в НИИ молекулярной биологии и медицины при НЦКТ имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

**Забор крови и выделение геномной ДНК.** Для молекулярно - генетических исследований использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из венозной крови, содержащей в качестве антикоагулянта 0,5М ЭДТА. ДНК из крови выделяли стандартным методом фенол-хороформной экстракции. К 5 мл цельной крови добавляли 9 объемов сахарозного буфера (0,32 М сахарозы, 10 мМ Трис-НСl рН 8,0, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1% Тритон X-100), инкубировали 40 мин. на льду. Ядра лейкоцитов осаждали при 5000 об./мин., промывали два раза буфером (10 мМ Трис-НСl рН 8,0, 75 мМ NaCl). Осадок ресуспендировали в 1 мл буфера (75 мМ NaCl, 24 мМ ЭДТА) с добавлением SDS до 0,5% и 200 ед. протеиназы К, инкубировали при 37°C в течение ночи. Белковые компоненты после обработки лизирующими буферами удаляли путем стандартной фенол-хлороформной экстракции: 1 обработка

равным объемом фенола, 2 - фенол-хлороформной смесью (1:1), 1 - хлороформом. ДНК из водной фазы осаждали добавлением 2,5 объемов 96% этанола, осадок ДНК промывали 70% раствором этанола, высушивали на воздухе и растворяли в бидистиллированной воде.

### **Полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ).**

Генотипирование пациентов по полиморфным локусам С789Т гена e-NOS осуществляли методом ПЦР-ПДФ. Реакцию ПЦР проводили в объеме 20 мкл в термоциклере Px2 Thermal Cycler (Thermo Electron Corporation, USA). В состав реакционной смеси входили: GoTaq-полимераза (Promega, USA); 5x Green ПЦР-буфер, pH=8,5, 7,5 мМ раствор MgCl<sub>2</sub> (финальная концентрация ионов Mg<sup>2+</sup> – 1,5 мМ); 2,0 мМ раствор смеси дНТФ (Promega); смесь прямого и обратного праймеров в концентрации 5,0 мкМ (Promega).

Продукты рестрикции разделяли в 3% агарозном геле в течение 50 минут при постоянном напряжении 120V в растворе 1xTBE. Для визуализации фрагментов ДНК в агарозном геле использовали раствор бромистого этидия. Анализ электрофоретического разделения продуктов ПЦР осуществляли гель-документирующей системой Gel-Doc-It, UVP (Bio-Rad, USA).

**Определение генотипов и аллелей полиморфного локуса С789Т гена e-NOS.** Для амплификации полиморфного локуса Т786С гена eNOS использовались праймеры: 5`-GGTGTACCCACCTGCATTCT 3` и 5`-CACCCACCCCTGTCATTCT –3`. ПЦР продукты амплификации обрабатывались эндонуклеазой Turbo NAE.

Результаты ПЦР и рестрикции детектировали в 3% агарозном геле и фотографировали гель-документирующей системой Gel-Doc-It,UVP (Bio-Rad) (рисунок 2.2).

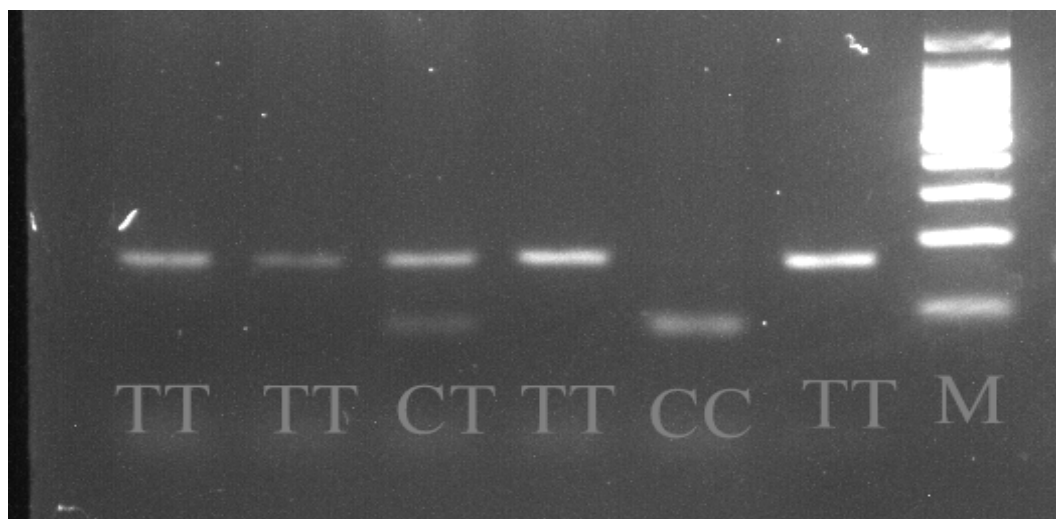


Рисунок 2.2 – Электрофоретическое разделение генотипов полиморфного локуса T786C гена eNOS в 3%-м агарозном геле, где генотипу TT соответствуют фрагмент ДНК длиной 164 п.н., CT – 164 и 82 п.н., CC – 82 п.н. M – ДНК-маркер молекулярных весов 100–1000 п. н.

### 2.3 Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$  при нормальном распределении признака и в виде  $Me$  (25 и 75 процентиль) – при ассиметричном распределении. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. При множественных сравнениях использовались критерии Крускала-Уолиса и дисперсионный анализ с вычислением коэффициента F и последующим post-hoc анализом с использованием LCD теста. Для оценки качественного признака использованы таблицы сопряженности. Качественные данные представлены в виде абсолютного числа больных с данным признаком и процента от их количества в группе. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям равновесия Харди-Вайнберга и для сравнения частот

генотипов и аллелей в выборках больных и здоровых использовался критерий  $\chi^2$ . Ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к заболеванию оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки прогностической значимости различных факторов в развитии контраст-индуцированной нефропатии применялся логистический регрессионный анализ. Различия считались значимыми при достижении вероятности  $p < 0,05$ .



## ГЛАВА 3.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ КОНТРАСТ- ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ КРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

#### **3.1 Частота развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств**

На первом этапе исследования нами была изучена частота развития контраст-индуцированной нефропатии у больных с КБС при проведении эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастного агента – йопромид. При этом оказалось, что развитие КИН согласно приведенным в главе «Методология и методы исследования» критериям, имело место у 32 пациентов из 184 больных, включенных в исследование, т.е. частота развития КИН в обследованной группе составила 17,2%. При этом ни в одном случае для коррекции почечных нарушений не потребовалась заместительная почечная терапия (0%). Расчетная частота развития КИН у обследованных пациентов по шкале Мехрана составляла: для развития контраст-индуцированного ОПП –  $8,2 \pm 2,6\%$ , для ОПП, потребовавшего гемодиализа –  $0,06 \pm 0,11\%$ .

Таким образом, частота развития КИН у больных с КБС при проведении эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастного агента – йопромид в нашем исследовании оказалась несколько больше расчетной и составила 17,2%.

### 3.2 Клинико-функциональная характеристика и спектр назначенных препаратов у пациентов коронарной болезнью сердца с/без контраст-индуцированной нефропатией

Для дальнейшего изучения особенностей КИН и факторов риска её развития все обследованные пациенты с КБС были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 32 пациента, у которых после проведения эндоваскулярного вмешательства по поводу КБС развилась контраст-индуцированная нефропатия (КИН). Во 2-ю группу были включены 152 больных без развития КИН.

Таблица 3.1 – Сравнительная частота встречаемости различных форм коронарной болезни сердца среди пациентов с/без контраст-индуцированной нефропатией

Формы КБС	КИН+	КИН -	p
Стабильная стенокардия напряжения	12 (37,5%)	40 (26,3%)	н/з
Нестабильная стенокардия	10 (31,3%)	94 (62%)	<0,001
Вазоспастическая стенокардия	2 (6,3%)	0 (0%)	н/з
Острый инфаркт миокарда	8 (25%)	18 (11,8%)	<0,05
Атеросклеротический кардиосклероз	2 (6,3%)	4 (2,6%)	н/з
Постинфарктный кардиосклероз	4 (12,5%)	26 (17,1%)	н/з
Хроническая аневризма сердца	4 (12,5%)	6 (3,9%)	<0,05
ХСН	8 (25%)	46 (30,2%)	н/з

Примечание: н/з – различия между группами не значимы

При анализе особенностей встречаемости форм КБС в выделенных группах были получены следующие данные. Оказалось, что пациенты, перенесшие КИН, значительно чаще страдали острым коронарным синдромом в

том числе острым инфарктом миокарда (25% против 11,8%,  $p < 0,05$ ). В то же время при наличии острых форм КБС, в данной группе пациентов выявлялось менее тяжелое их течение в виде нестабильной стенокардии (31,3% против 62% в группе без КИН,  $p < 0,001$ ). По частоте встречаемости других форм КБС выделенные группы существенно не различались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.2 – Сравнительная частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с/без контраст-индуцированной нефропатии

Факторы риска	КИН+	КИН -	p
Пол, муж, %	28 (87,5%)	104 (68,4%)	<0,05
Возраст, лет	53,7±10,8	55,7±7,9	н/з
САД, мм рт.ст.	141±27	138±25	н/з
ДАД, мм рт.ст.	88±13	85±14	н/з
ЧСС, уд/мин	84±21	72±12	<0,01
АГ, %	14 (43,7%)	104 (68,4%)	<0,01
Сахарный диабет, %	4 (12,5%)	4 (2,6%)	<0,05
Сахар крови, моль/л	5,29±0,73	5,12±0,75	н/з
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1±6,4	28,6±3,6	н/з
ОТ, см	100±15	99±8	н/з
Ожирение, %	12 (37,5%)	48 (31,5%)	н/з
Дислипидемия, %	24 (75%)	106 (69,7%)	н/з
ОХС, ммоль/л	4,41±1,37	4,50±1,15	н/з
ТГ, ммоль/л	2,08±1,45	1,56±0,80	<0,005
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,94	1,22±0,52	н/з
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,38±1,01	2,56±0,96	н/з
Калий, ммоль/л	4,0±0,42	4,10±0,62	н/з
Кальций, ммоль/л	1,38±0,41	1,33±0,46	н/з
Курение, %	12 (37,5%)	40 (26,3%)	н/з
Подагра, %	0 (0%)	4 (2,6%)	н/з
Кисты почек, %	4 (12,5%)	20 (13,2%)	н/з

Примечание: н/з – различия не значимы; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОХС – общий холестерин; ТГ - триглицериды

При анализе частоты встречаемости гемодинамических и метаболических факторов риска у больных с/без КИН были получены следующие данные. Оказалось, что среди пациентов с КБС, у которых после эндоваскулярных вмешательств развилась КИН, преобладали мужчины, регистрировалась меньшая частота артериальной гипертензии (43,7% против 68,4%,  $p < 0,01$ ) и большая встречаемость сахарного диабета (12,5% против 2,6%,  $p < 0,05$ ). Хотя частота дислипидемий в целом в выделенных группах значимо не отличалась, у пациентов с КИН регистрировались более высокие уровни ТГ сыворотки крови ( $2,08 \pm 1,45$  ммоль/л против  $1,56 \pm 0,80$  ммоль/л в группе без КИН,  $p < 0,005$ ). Кроме этого, обращала на себя внимание большая ЧСС в группе пациентов с КИН ( $84,3 \pm 21,7$  уд/мин против  $72,9 \pm 12,8$  уд/мин,  $p < 0,025$ ), которая в настоящее время считается независимым фактором риска развития осложнений у больных с КБС [53, с. 736, 95, с. 1489, 71, с. 172, 20, с. 168, 69, с. 2375].

В то же время нами не было выявлено значимых различий между группами по уровням САД и ДАД, индексу массы тела, частоте ожирения, подагры, курения, а также содержанию электролитов сыворотки крови ( $p > 0,05$ ).

При анализе исходного состояния функции почек и их фильтрационной способности оказалось, что группы пациентов с/без КИН не отличались по уровню креатинина ( $p > 0,05$ ), а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ( $p > 0,05$ ) (рисунок 3.1). Так, у больных с КИН уровень креатинина сыворотки крови составлял  $94 \pm 15$  мкмоль/л, а у больных без КИН -  $90 \pm 15$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ). Аналогично показатели СКФ в указанных группах составили соответственно  $77 \pm 24$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  и  $80 \pm 13$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $p > 0,05$ ).

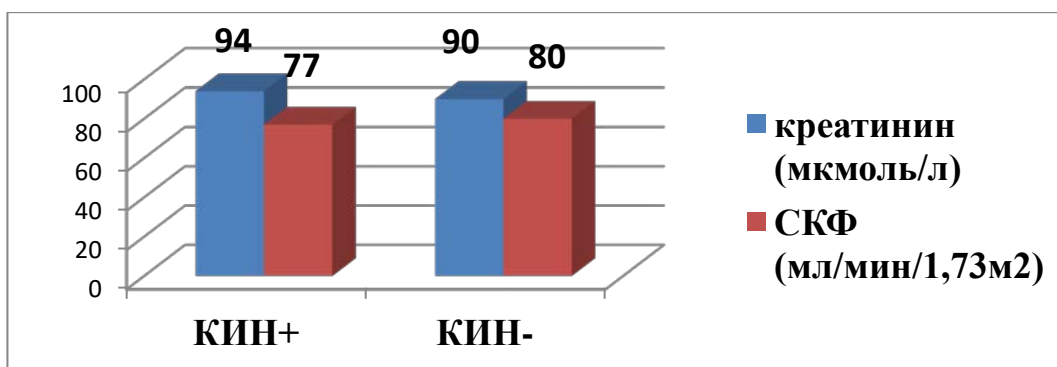


Рисунок 3.1 – Состояние исходной фильтрационной функции почек у больных КБС с/без развития контраст-индуцированной нефропатии ( $p < 0,05$ ).

При анализе состояния функции почек и их фильтрационной способности через 48-72 часа после КАГ оказалось, что группы пациентов с/без КИН отличались по уровню креатинина ( $p < 0,05$ ), а также скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.2). Так, у больных с КИН уровень креатинина сыворотки крови составлял  $131 \pm 41$  мкмоль/л, а у больных без КИН -  $90 \pm 16$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Аналогично показатели СКФ в указанных группах составили соответственно  $56 \pm 19$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и  $75 \pm 13$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

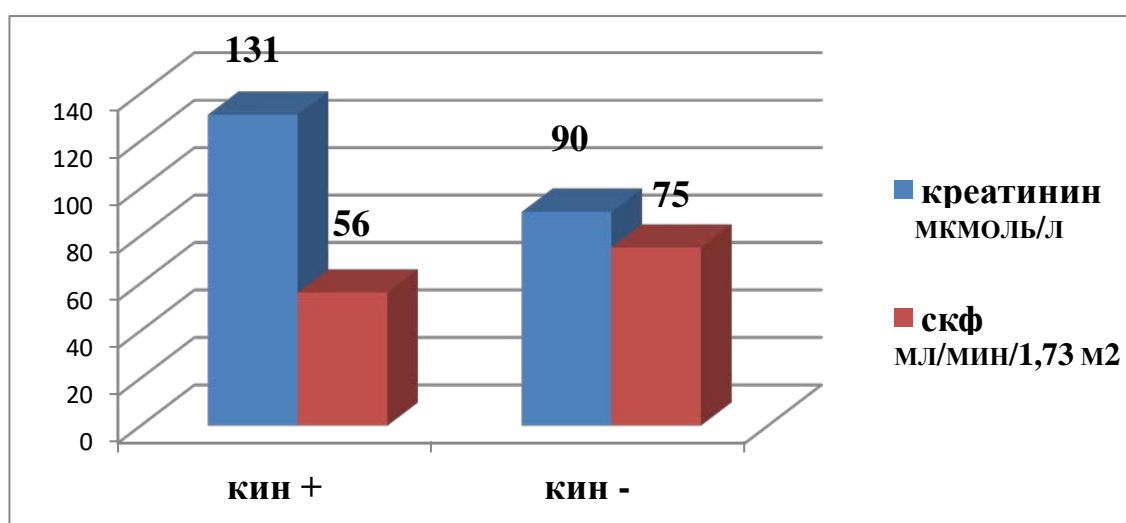


Рисунок 3.2 – Состояния функции почек и их фильтрационной способности через 48-72 часа после КАГ ( $p < 0,05$ ).

Интересные данные были получены при анализе уровней тропонина I сыворотки крови у больных КБС с/без КИН. Так, уровень данного биомаркера был значительно выше у пациентов, у которых после проведения эндоваскулярного вмешательства развилась КИН ( $0,14 \pm 0,31$  нг/мл против  $0,01 \pm 0,05$  нг/мл,  $p < 0,01$ ) (рисунок 3.3), что подтверждало наличие ассоциации между развитием КИН и ОИМ.

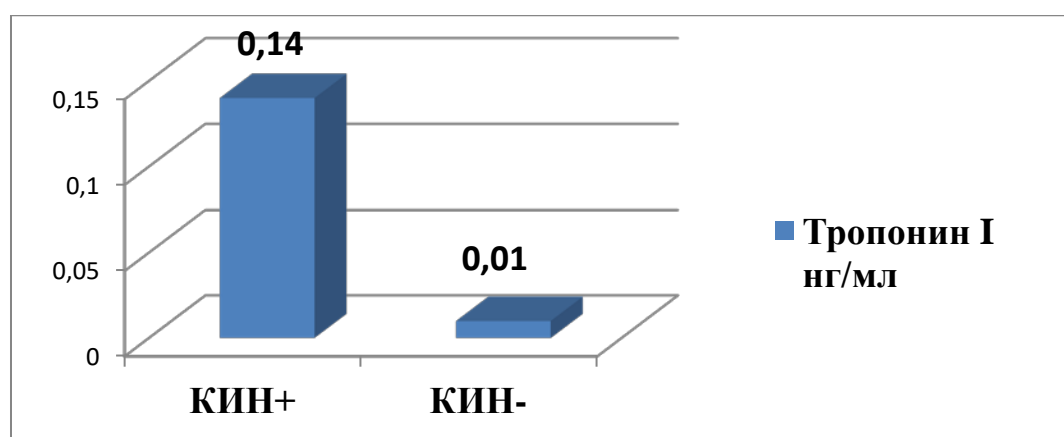


Рисунок 3.3 – Уровень тропонина I сыворотки крови у больных КБС с/без развития контраст-индуцированной нефропатии.

Примечание: \* -  $p < 0,01$ .

Далее нами была проанализирована частота применяемых лекарственных препаратов в выделенных группах пациентов. Как следует из данных, представленных в таблице 3.3, больные с развившейся КИН существенно реже принимали препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) (75% против 92,1%,  $p < 0,005$ ). По частоте применения других препаратов, в том числе антагонистов кальция, блокаторов системы РАС, двойной антитромбоцитарной терапии, а также статинов анализируемые группы значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.3 – Перечень принимаемых лекарственных препаратов среди пациентов с/без контраст-индуцированной нефропатии

Препарат	КИН+	КИН -	p
АСК, %	24 (75%)	140 (92,1%)	<0,005
Клопидогрел, %	20 (62,5%)	108 (71,1%)	н/з
ДАТТ, %	18 (56,3%)	100 (65,7%)	н/з
БАБ, %	32 (100%)	124 (81,5%)	<0,01
АК, %	14 (43,7%)	90 (59,2%)	н/з
БРА, %	8 (25%)	36 (23,7%)	н/з
иАПФ, %	14 (43,7%)	44 (28,9%)	н/з
Метформин, %	2 (6,2%)	2 (1,3%)	н/з
Статины, %	32 (100%)	142 (93,4%)	н/з

Примечание: н/з – различия не значимы; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; БАБ – бета-адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция; БРА – блокаторы к ангиотензину II; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Итак, проведенный анализ показал, что у пациентов с КБС после эндovasкулярных вмешательств развитие КИН ассоциировалось с мужским полом, наличием сахарного диабета, инфаркта миокарда, аневризмы сердца, высоким уровнем тропонина и триглицеридов, а также более редким использованием АСК.

### **3.3 Показатели общего анализа крови у пациентов коронарной болезнью сердца с/без контраст-индуцированной нефропатией**

Данные сравнительного анализа исходных показателей общего анализа крови представлены в таблице 3.4. Как из нее следует, у больных КБС с/без КИН выявляются существенные различия показателей как красной, так и белой крови. Так, у больных с КИН выявлялся более высокий уровень гемоглобина ( $p < 0,05$ ), эритроцитов ( $p < 0,01$ ) и гематокрита ( $p < 0,01$ ) в сравнении с пациентами без КИН (таблица 3.4). Кроме того, у больных с КИН значительно чаще регистрировались воспалительные изменения в общем анализе крови. Так, уровень лейкоцитов крови у пациентов с КИН составил  $8,36 \pm 2,47 \times 10^9/\text{л}$ , что было существенно выше, чем у пациентов без КИН ( $6,90 \pm 2,02 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ). Причем наиболее выраженные различия наблюдались в содержании молодых форм (палочкоядерных) лейкоцитов, количество которых у больных с КИН достигало  $6,5 \pm 2,4\%$  (против  $4,4 \pm 3,1\%$  у больных без КИН,  $p < 0,01$ ).

Таблица 3.4 – Сравнительный анализ показателей общего анализа крови среди пациентов с коронарной болезнью сердца с/без контраст-индуцированной нефропатии

Факторы риска	КИН+	КИН -	p
Гемоглобин, г/л	156±14	148±17	<0,05
Эритроциты, x 10 <sup>12</sup> /л	5,2±0,47	4,78±0,48	<0,01
Гематокрит, %	48,5±3,8	44,5±5,1	<0,01
Тромбоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	248±49	262±57	н/з
Лейкоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	8,36±2,47	6,90±2,02	<0,001
Палочкоядерные,%	6,5±2,4	4,4±3,1	<0,01

*Продолжение таблицы 3.4*

Сегментоядерные,%	59±10	57±9	н/з
Эозинофилы,%	1,9±1,8	1,9±1,8	н/з
Лимфоциты,%	26±9	30±10	н/з
Моноциты,%	6,0±2,9	5,7±2,3	н/з
СОЭ, мм/ч	8,3±5,6	7,7±6,3	н/з

Примечание: н/з – различия не значимы

Итак, по данным проведенного исследования у пациентов с КБС после эндоваскулярных вмешательств развитие КИН ассоциировалось с повышенным содержанием гемоглобина и эритроцитов, а также воспалительными изменениями в общем анализе крови, т.е. активацией лейкоцитарного роста кроветворения.

### **3.4 Данные эхокардиографического исследования у больных с/без контраст-индуцированной нефропатии**

При сравнительном анализе данных эхокардиографии оказалось, что выделенные группы больных КБС значимо не различались по размерам полостей сердца, толщины его стенок и сократительной способности левого желудочка (таблица 3.5). Так, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) в 1-ой группе пациентов составил 5,09±0,40 см, а конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ) - 3,54±0,42 см,



что значимо не отличалось от значений аналогичных показателей больных 2-ой группы ( $5,08 \pm 0,41$  см и  $3,42 \pm 0,46$  см соответственно,  $p > 0,05$ ). Фракция выброса левого желудочка (ФВ) в 1-ой и 2-ой группах больных составила соответственно  $55 \pm 10\%$  и  $56 \pm 8$  ( $p > 0,05$ ). Не отмечалось значимых различий и в толщине стенок левого и правого желудочков ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Показатели эхокардиографического исследования у пациентов с коронарной болезнью сердца с/без контраст-индуцированной нефропатии

Показатели	КИН+	КИН -	p
КДРЛЖ, см	$5,09 \pm 0,40$	$5,08 \pm 0,41$	н/з
КСРЛЖ, см	$3,54 \pm 0,42$	$3,42 \pm 0,46$	н/з
ФВ, %	$55 \pm 10$	$56 \pm 8$	н/з
МЖП, см	$1,00 \pm 0,12$	$0,97 \pm 0,11$	н/з
ЗСЛЖ, см	$0,91 \pm 0,23$	$0,96 \pm 0,10$	н/з
ПЖ, см	$2,29 \pm 0,24$	$2,27 \pm 0,28$	н/з
ПСПЖ, см	$0,41 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,08$	н/з
ПЗР ЛП, см	$4,01 \pm 0,38$	$3,72 \pm 0,54$	$< 0,025$
Е/А, ед	$1,16 \pm 0,78$	$0,86 \pm 0,28$	$< 0,05$

Примечание: н/з – различия не значимы

В то же время у пациентов с КИН регистрировался существенно больший передне-задний размер левого предсердия (ПЗР ЛП) ( $4,01 \pm 0,38$  см против  $3,72 \pm 0,54$  см у больных без КИН,  $p < 0,025$ ). При этом у больных 1-ой группы величина соотношения Е/А оказалась выше ( $p < 0,05$ ) в сравнении с аналогичным показателем 2-ой группы) и, составляя  $1,16 \pm 0,78$  см, находилась в диапазоне нормальных значений. По нашему мнению, подобное повышение соотношения Е/А на фоне дилатации левого предсердия у пациентов 1-ой группы, свидетельствует о наличии у них диастолической дисфункции по псевдонормальному типу.

Таким образом, у пациентов с КБС после эноваскулярных вмешательств развитие КИН ассоциировалось с наличием более выраженных нарушений диастолической функции левого желудочка, чаще по псевдонормальному типу.

### **3.5 Полиморфизм гена eNOS у больных коронарной болезнью сердца с/без контраст-индуцированной нефропатией**

Как следует из данных, представленных на рисунке 3.4, полученное нами распределение аллелей гена eNOS демонстрирует значимое преобладание частоты встречаемости Т-аллеля (Т-аллель – 84,2%, С-аллель – 15,8%).



Рисунок 3.4 – Частота встречаемости аллелей (в%) гена эндотелиальной нитрооксидсинтазы среди обследованных пациентов общей группы.

Представленность генотипов гена eNOS среди обследованных нами пациентов составила для генотипа ТТ – 72,8%, для генотипа ТС – 22,8%, для генотипа СС – 4,4%. Наблюдаемое распределение генотипов находилось в равновесии Харди-Вайнберга (рисунок 3.5).



Рисунок 3.5 – Частота встречаемости генотипов (в%) гена эндотелиальной нитроксидсинтазы среди обследованных пациентов общей группы.

Проведенный сравнительный анализ частот встречаемости аллелей гена eNOS среди пациентов с КБС с/без КИН продемонстрировал наличие ассоциации данных аллельных вариантов с развитием КИН после эндоваскулярных вмешательств ( $\chi^2=5,28$ ,  $p=0,02$ ). Так, частота аллеля Т в группе пациентов с КИН составила 93,75% и была значимо выше частоты этого аллеля в группе больных КБС без КИН (82,2%,  $p=0,02$ ). Напротив, частота аллеля С у больных с КИН оказалась значимо ниже (6,25% против 17,8%,  $p=0,02$ ).

Таблица 3.6 – Частота встречаемости аллелей и генотипов гена эндотелиальной нитрооксидсинтазы у пациентов с коронарной болезнью сердца с/без контраст-индуцированной нефропатии

Аллели и генотипы	КИН+	КИН -	$\chi^2$	p
Аллель Т	60 (93,75%)	250 (82,2%)	$\chi^2=5,28$ , $p=0,02$	=0,02
Аллель С	4 (6,25%)	54 (17,8%)		=0,02
ТТ	28 (87,5%)	106 (69,7%)	$\chi^2=4,21$ , $p=0,04$	<0,05
ТС	4 (12,5%)	38 (25%)		н/з
СС	0	8 (5,3%)		н/з

Примечание: н/з – различия не значимы

Анализ частотного распределения генотипов в выделенных группах также продемонстрировал наличие ассоциации с развитием КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств ( $\chi^2=4,21$ ,  $p=0,04$ ). В частности, частота встречаемости генотипа ТТ среди пациентов с КИН составил 87,5%, оказалась значимо выше, чем у пациентов без КИН (69,7%,  $p<0,05$ ). Распространенность других генотипов (ТС и СС) в сравниваемых группах значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

Итак, носительство аллеля Т в гомозиготном варианте (генотип ТТ) ассоциируется с развитием контраст-индуцированной нефропатии у больных с КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств.

### **3.6 Анализ факторов, ассоциированных с развитием контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств**

Для выявления независимых предикторов развития КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств нами использовался метод логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовалось наличие КИН. В качестве независимых переменных в модель вошли факторы, продемонстрировавшие в нашем исследовании взаимосвязь с КИН, а именно: возраст, пол, наличие ТТ-генотипа гена нитрооксидсинтазы, инфаркта миокарда на момент исследования, хронической аневризмы сердца, сахарного диабета, уровень гемоглобина, триглицеридов, лейкоцитов, а также величина ЧСС (таблица 3.7).

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами, ассоциирующимися с развитием КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств, являются: наличие острого инфаркта миокарда на момент исследования (ОР – 3,98; 95%ДИ 1,05-16,6), сахарного диабета (ОР – 5,47; 95%ДИ 2,9-10,1), повышение уровня ТГ (ОР – 2,12; 95%ДИ

1,18-3,82), лейкоцитов (ОР – 1,33; 95%ДИ 1,02-1,74), ЧСС (ОР – 1,10; 95%ДИ 1,04-1,17), а также ТТ – генотип гена eNOS (ОР – 1,64; 95%ДИ 1,12-2,56) (таблица 3.7). В то же время пол, возраст, уровень гемоглобина и наличие хронической аневризмы сердца значимого влияния на риск развития КИН в исследуемой группе пациентов не оказывали ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.7 – Факторы, ассоциированные с развитием контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств (логистическая регрессия)

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Пол	0,88	0,13-5,83	н/з
Возраст	0,96	0,90-1,02	н/з
ТТ-генотип гена eNOS	1,64	1,12-2,56	<0,01
ИМ в анамнезе	3,98	1,05-16,6	<0,05
ХАС	1,26	0,15-10,7	н/з
Гемоглобин	1,02	0,97-1,07	н/з
ТГ	2,12	1,18-3,82	<0,025
Лейкоциты	1,33	1,02-1,74	<0,05
ЧСС	1,10	1,02-1,74	<0,01
Сахарный диабет	5,47	2,9-10,1	<0,01

Примечание: eNOS – эндотелиальная нитроксидсинтаза; ИМ – инфаркт миокарда; ХАС – хроническая аневризма сердца; ТГ – триглицериды; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; н/з – не значимо

Итак, независимыми факторами риска развития контраст-индуцированной нефропатии у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств явились наличие острого инфаркта миокарда на момент исследования, сахарного диабета, повышение уровня ТГ, лейкоцитов, ЧСС, а также ТТ – генотип гена eNOS.

### **Заключение по третьей главе**

В настоящее время наблюдается рост частоты использования контрастных средств при разнообразных диагностических и лечебных процедурах. По данным Американской ассоциации сердца, только в 2003 г. было проведено примерно 1 млн. 414 тыс. коронарной ангиографии (АНА HDSS 2006) [157, с. 85]. Параллельно с этим отмечается увеличение случаев развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

На первом этапе исследования была изучена частота и факторы риска развития КИН у больных с КБС при проведении эндоваскулярных вмешательств.

Для диагностики КИН использовались критерии, предложенные рабочей группой KDIGO 2012 [98, с. 69] и описанные в разделе «Методология и методы исследования». Расчетная частота КИН по шкале Мехрана в нашем исследовании составляла: для развития контраст-индуцированного ОПП –  $8,2 \pm 2,6\%$ , для ОПП, потребовавшего гемодиализа –  $0,06 \pm 0,11\%$ . В то же время реальная частота развития КИН в нашем исследовании составила 17,2%.

В этом отношении обращает внимание несколько большая частота развития КИН в нашем исследовании в сравнении с предыдущими публикациями. Так, по данным клиники Mayo, частота развития КИН среди 7586 пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), составила 3.3% [146, с. 2259]. В то же время в относительно небольшом исследовании McCullough P.A. и соавт. (1997), где были проанализированы данные 1826 пациентов, подвергавшихся ЧКВ, КИН была зарегистрирована в 14.5% случаев, а гемодиализ в этих двух исследованиях потребовался в 0.7% и 0.3%, соответственно [145, с. 1237].

Как отмечается многими исследователями, различия в частоте встречаемости КИН могут быть обусловлены и модифицированы имеющимися у пациентов факторами риска. Предшествующее нарушение функции почек – наиболее значимый фактор риска развития КИН [38, с. 297]. Об этом

свидетельствуют, в частности, результаты исследования Hall К.А. и соавт. (1992). Так, при исходном уровне креатинина менее 1.2 мг/дл после ангиографии КИН развилась всего в 2%, в то же время у пациентов с содержанием креатинина сыворотки крови от 1.4 до 1.9 мг/дл частота развития КИН возрастала до 10.4%, а у лиц с креатинином более 2.0 мг/дл – до 62% [ 78, с. 317].

А согласно исследованию Hu WS et al. (2017) [85, с. 19] ХБП, как предиктор сердечно-сосудистой смертности при минимальной протеинурии (ОШ =2,27) и протеинурии (ОШ =4,70), явилась, согласно настоящему исследованию, значимым предиктором МАССЕ (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events), что указывала на очень высокий риск развития КИН, рассчитанный по шкале R. Mehran:  $\geq 11$  баллов; ОШ =2,15; ДИ (0,995-4,632) (p=0,049).

К менее значимым, но существенным факторам риска развития КИН относят сахарный диабет, артериальную гипертензию, ХСН, пожилой возраст, дегидратацию, нестабильность гемодинамики, анемию, одновременное применение нефротоксических препаратов, большой объем или высокую осмолярность, рентгенконтрастных средств [81, с. 843, 1, с. 36, 167, с. 57, 110, с. 1128, 82, с. 381].

Значимость указанных факторов риска в развитии КИН была подтверждена и в нашем исследовании. Так, при оценке клинико-функционального состояния пациентов, включенных в исследование, оказалось, что развитие КИН ассоциировалось с наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, аневризмы сердца, диастолической дисфункцией миокарда, а также повышенным уровнем тропонина, триглицеридов в сыворотке крови, лейкоцитов, учащением ЧСС.

В частности, в многочисленных исследованиях [137, с. 143, 146, с. 2259, 35, с. 1515, 122, с. 1393] СД определен как один из значимых и независимых факторов риска развития КИН. Частота возникновения данного осложнения у

больных СД колеблется от 5,7 до 29,4% [137, с. 143, 103, с. 674, 37, с. 161, 160, с. 283]. Интересно отметить, что вероятность КИН у больных СД возрастает даже при сохраненной функции почек [33, с. 549]. Нами также было показано, что наличие сахарного диабета значимо ассоциируется с развитием КИН у больных с КБС. При этом проведение логистического регрессионного анализа показало, что СД более, чем в 5 раз повышает риск развития КИН (ОР-5,47; 95%ДИ 2,9-10,1).

В нашем исследовании было показано, что наличие инфаркта миокарда с повышением тропонина, хронической аневризмы сердца с явлениями сердечной недостаточности ассоциировались с увеличением риска развития КИН. Сходные данные приводят Marenzi G и соавт. (2004) [118, с. 1780], Mehran R и соавт. (2004) [122, с. 1393], которые показали, что ОИМ, особенно передней локализации, как хорошо известный фактор ухудшения гемодинамики, так же как гипотензия во время ангиографии, использование внутриаортальной баллонной контрпульсации были независимыми причинами возникновения КИН у пациентов во время первичного ЧКВ. В 2019 году He et al. [83, с. 1] опубликовали мета-анализ 12 рандомизированных исследований, включивший 6342 пациента с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). В результате проведенного мета-анализа КИ-ОПП составила 13,3% (95% ДИ: 10,4-17,1) и была тесно связано с артериальной гипертонией, сахарным диабетом, инфарктом миокарда в анамнезе, пожилым возрастом, поражением левой передней нисходящей артерии, низкой фракцией выброса левого желудочка. А в работе О.В. Арсеничева и соавт. [1, с. 36] которые изучили факторы риска КИ - ОПП у больных с ОКСпST, КИН значимо чаще развивалась при наличии возраста старше 75 лет, сахарного диабета, хронической и острой сердечной недостаточности, трехсосудистого поражения венечного русла. Watabe H. et.al (2014) [167, с. 57] в многоцентровом реестре оценили связь КИН с отдаленными сердечно - сосудистыми событиями у пациентов с ОКС и ХБП, перенесших ЧКВ. Было обнаружено, что КИН



является значимым инкрементальным предиктором сердечно-сосудистых событий на каждой стадии ХБП у пациентов с ОКС.

Следует обратить внимание, что в нашем исследовании были выявлены не описанные ранее ассоциации ряда показателей с развитием КИН. В частности, у больных с КИН регистрировалась более высокая ЧСС, чем у пациентов без развития данного осложнения. На наш взгляд существуют два объяснения данного факта. Во-первых, более высокая ЧСС может быть следствием наличия ХСН у пациентов, которая в свою очередь является фактором риска КИН. Во-вторых, к настоящему времени показано, что повышение ЧСС является независимым фактором риска развития осложнений при АГ, ОКС, стабильной КБС и включена в стратификационные шкалы риска при данных патологиях. Поэтому вполне можно предположить самостоятельное влияние высокой ЧСС на риск развития КИН у пациентов с КБС после эндоваскулярных вмешательств. В пользу этого предположения свидетельствуют данные логистического регрессионного анализа, который продемонстрировал независимую от других вмешивающихся факторов роль высокой ЧСС в развитии КИН у пациентов с КБС (ОР-1,10; 95%ДИ 1,02-1,74;  $p < 0,01$ ).

Также нами выявлена ассоциация частоты развития КИН у пациентов с КБС после эндоваскулярных вмешательств с повышенным уровнем лейкоцитов в общем анализе крови, в первую очередь палочкоядерных. По данным логистического регрессионного анализа повышение уровня лейкоцитов ассоциировалось с возрастанием риска развития КИН на 33% (ОР-1,33; 95%ДИ 1,02-1,74;  $p < 0,05$ ). В последние годы появились единичные клинические исследования, подтверждающие роль исходного иммунологического статуса в развитии КИН. В частности, в исследовании Yuan Y и соавт. (2017) [176, с. 719], включавшем 1061 пациента после ЧКВ, было продемонстрировано, что независимыми факторами риска развития КИН явились повышение уровня высокочувствительного С - реактивного белка

(вчСРБ), количества лейкоцитов и нейтрофилов крови, а также соотношение нейтрофилов/лимфоцитов. Авторы делают заключение о важной роли предшествующей активации неспецифического иммунитета для возникновения КИН при проведении рентген-контрастных процедур.

Сходные данные были получены в исследовании Zorlu C и Koseoglu C (2020) [182, с. 249], которые при наблюдении за 654 пациентами после ЧКВ выявили КИН у 62 больных (частота развития КИН составила 9,5%). При этом одним из независимых риск-факторов развития данного осложнения явилось повышение соотношения нейтрофилы/лимфоциты.

Обращают на себя внимание, также некоторые исследования, в которых у пациентов с ОКС после ЧКВ соотношение тромбоцитов / лимфоцитов (коэффициент ТЛК) было высокое в группе с КИН. Таким образом, коэффициент ТЛК оказался также независимым предиктором данной патологии [28, с. 289, 100, с. 964, 166, с. 419, 84, с. 847, 155, с. 71].

О возможной роли повышенной активности неспецифического воспаления в развитии КИН свидетельствуют исследования Jiang J. и соавт. (2019) [88, с. 1] и Hudzik В. и соавт. [84, с. 847].

В то же время следует отметить, что необходимо проведение более масштабных и специально спланированных исследований.

Одной из основных задач нашего исследования явилось изучение взаимосвязи С789Т гена e-NOS с развитием КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств.

Открытие эндотелий - зависимого фактора релаксации, который в 1980 был идентифицирован как оксид азота (NO) Furchgott R.F., et al (1980), определило интерес к сосудистой эндотелиальной функции, а также развитие нового направления исследований - эндотелиальной дисфункции, как основного фактора патогенеза изменений сосудов и необходимости ее терапевтической коррекции [67, с. 373]. Оксид азота синтезируется в эндотелии сосудов под действием фермента синтазы оксида азота (NOS) [110, с. 1128]

Данный фермент катализирует превращение L-аргинина в оксид азота. Синтез проводится в два этапа. Во-первых, фермент работает как аргинина гидроксилаза, а во второй реакции он действует как гидроксиаргинин - монооксигеназа. В этой реакции происходит чистый перенос пяти электронов, четыре из которых необходимы для восстановления O<sub>2</sub> из НАДФ - оксидазы и из аргинина. В первой реакции НАДФ отдает два электрона, которые окисляют азот гуанидиновой группы аргинина. На втором этапе НАДФ отдает электрон, а N-гидроксиаргинин подвергается окислению трех электронов с образованием цитруллина и оксида азота [82, с. 381, 104, с. 220].

Таким образом, синтез NO из L – аргинина осуществляется под действием трех основных изоформ фермента NO – синтаз (NOS): нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS). В активной форме все три изоформы представляют собой гомодимеры с молекулярной массой 130 (iNOS), 135 (eNOS) и 160 (nNOS) кДа [12, с. 35, 27, с. 521] nNOS и eNOS являются конститутивными, то есть постоянно транскрибируются в нейрональных и эндотелиальных клетках соответственно. При этом уровень и активность фермента зависят от аллельного варианта генов eNOS.

NO обладает широким спектром биологического действия: участвует в работе центральной и вегетативной нервной систем, в регуляции сердечно-сосудистой деятельности, в функционировании желудочно - кишечного и мочеполового трактов, в работе секреторных тканей и органов дыхания. Цитостатическая и/или цитотоксическая активность NO, которая может проявляться при его высоких концентрациях, указывает на его роль в системе клеточного иммунитета. Эта функция определяет влияние NO на процессы апоптоза и инициирования [12, с. 35].

Почечный оксид азота выполняет несколько гемодинамических функций в почечных клубочках. Тем не менее, его наиболее важным эффектом является продвижение диуреза и натрийуреза, а также регуляция секреции ренина.

eNOS экспрессируется в больших количествах в эндотелии почечных сосудов (включая афферентные и эфферентные артериолы). Это также выражено в проксимальных канальцах, толстой части восходящей петли Генле и собирающих канальцах. Точная роль оксида азота в проксимальных канальцах неизвестна; однако в исследовании, проведенном на мышах, где экспрессия этого фермента была отменена, наблюдалась повышенная реабсорбция NaCl, что вызывало повышенную СКФ, способствующую возникновению гипертонии [136, с. 628].

При заболеваниях почек выработка оксида азота уменьшается либо за счет уменьшения субстрата фермента (L-аргинина), либо за счет увеличения биодоступности асимметричного диметиларгинина-ингибитора фермента (ADMA), что, в свою очередь, снижает синтез оксида азота. Механизм обратной связи. Было обнаружено, что этот механизм ускоряет прогрессирование ранее существовавшего заболевания почек [52, с. 1].

Ряд мета - анализов посвящен ассоциации полиморфизма ген eNOS и заболеваний почек. Так в 2015 году проведено изучение взаимосвязи Glu298Asp полиморфизма гена eNOS и прогрессирования ХЗП у пациентов с установленной сердечной недостаточностью (СН). Chand S. и соавт. (2015) исследовали 140 пациентов, которым проводились магнитно - резонансная томография (МРТ) сердца и тканевая доплеровская эхокардиография. В рамках двух клинических испытаний выявлено, что наличие Glu298Asp rs1799983 полиморфизма гена eNOS является существенным фактором риска прогрессирования ХПН среди пациентов с установленной СН [47, с.1]. Также, присутствие Т аллеля (аспарагиновой кислоты) было связано с развитием ХБП в нескольких популяциях, особенно в азиатской в исследовании Zhou T.B. и соавт, (2013) [181, с. 573]. Это было отмечено в другом исследовании, проведенном в Индии у больных с ХБП, вследствие диабетической нефропатии, где повышение уровня креатинина было обнаружено у пациентов с аллелем asp298 [158, с. 102].

Однако, в исследовании Vasudevan R et al. (2014) никакой связи между этими генетическими маркерами и ХБП не обнаружили [164, с. 37]. Противоположные данные также приводят Pham N. и соавт. (2016). Они изучили Glu298Asp полиморфизм гена eNOS и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ТСХПН и без нее и не выявили связи между Glu298Asp полиморфизмом гена eNOS и ТСХПН в исследуемой группе пациентов [86, с. 128]. В работе Marson В.Р. и соавт. (2011) полиморфизм гена eNOS и его гаплотипы также не были связаны с наличием ТСХПН [120, с.55]

Bellini М.Н. et al. (2007) [40, с. 289] изучили связь полиморфизма интрона 4 гена eNOS с ТСХПН. Статистический анализ показал, что генотип 4aa значительно чаще встречалась у пациентов с ТСХПН по сравнению с контрольной группой ( $P = 0,016$ ,  $OR = 2,07$ ,  $CI\ 95\%: 1,14-3,74$ ), была также статистически значимая разница в отношении носителей аллеля «а» ( $P = 0,004$ ;  $OR = 2,26$ ;  $CI\ 95\%: 1,29-3,96$ ), указывающая на ассоциацию с заболеванием почек. Тем не менее, в другом исследовании, проведенном в Швеции и Финляндии у больных с ХЗП, наблюдалась низкая частота встречаемости аллеля «а» и связи с ХЗП не наблюдалось [126, с. 522].

Полиморфизм T786C связан с уменьшением экспрессии гена eNOS, так как он снижает скорость транскрипции гена на 50%. Считается, что он может связываться с белком репликации A1, который участвует в нескольких клеточных процессах, в том числе и в транскрипции [46, с. 921, 125, с. 2629].

В исследовании, проведенном в популяции индейцев с ХБП, Ahluwalia TS и соавт. (2008) была обнаружена высокая частота полиморфизмов аллелей asp298, -T786C и 4a, и уровни их нитритов были ниже по сравнению с контрольной группой. Таким образом, было установлено, что существует связь между этими полиморфизмами и ХЗП [32, с. 9].

Однако, в исследовании бразильской популяции, не было никакой связи между этими полиморфизмами и ХБП (2011) [148, с. 353].

Следует отметить, что до настоящего времени взаимосвязь полиморфных вариантов гена eNOS с развитием КИН не изучалась. Поэтому абсолютно новым в нашем исследовании является обнаружение взаимосвязи развития контраст-индуцированной нефропатии у больных с КБС с носительством ТТ генотипа гена eNOS. Так, частота встречаемости генотипа ТТ среди пациентов с КИН составил 87,5%, оказалась значимо выше, чем у пациентов без КИН (69,7%,  $p < 0,05$ ). В то же время распространенность других генотипов (ТС и СС) в сравниваемых группах значимо не различалась ( $p > 0,05$ ). При этом проведенный логистический анализ продемонстрировал независимость ассоциации ТТ – генотипа гена eNOS с развитием КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств (ОР – 1,64; 95%ДИ 1,12-2,56).

## ГЛАВА 4.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ КРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Как указывалось в главе «Методология и методы исследования», на втором этапе исследования мы изучили эффективность профилактики острой КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств. Тип исследования: когортное исследование с вмешательством. В зависимости от метода профилактики КИН пациенты слепым методом были рандомизированы на 3 группы. 1-ю группу составили 60 пациентов, которые получали N-ацетилцистеин по 600 мг 2 раза день за 2 дня до и 2 дня после КАГ исследования. Во 2-ю группу вошли 60 больных, которые получали этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг по 1 таб 2 раза в день за 2 дня и 2 дня после КАГ исследования. В контрольную группу вошли 64 пациента, не получающих препаратов для профилактики КИН. В выделенных группах оценивалась частота развития КИН, а также проводился анализ эффективности применяемых методов профилактики данного осложнения.

#### **4.1 Клинико-функциональная характеристика и спектр назначенных препаратов у пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии**

При анализе особенностей встречаемости форм КБС в выделенных группах были получены следующие данные. Оказалось, что пациенты 1-ой группы, профилактически принимающие N - АЦЦ, в сравнении с контролем реже страдали постинфарктным кардиосклерозом (10% против 21,9% соответственно,  $p < 0,05$ ). По встречаемости других форм КБС, в том числе по

частоте стабильной стенокардии напряжения, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, а также по частоте ХСН сравниваемые группы значимо не различались. Пациенты 2-ой группы, профилактически принимающие этилметилгидроксипиридина сукцинат 250 мг/сут, в сравнении с контролем реже страдали острым инфарктом миокарда (6,7% против 21,9% соответственно,  $p < 0,025$ ) и хронической аневризмой сердца (0% против 9,4% соответственно,  $p < 0,025$ ). По частоте встречаемости других форм КБС пациенты 2-ой группы существенно не отличались от группы контроля ( $p > 0,05$ ) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Сравнительная частота встречаемости различных форм коронарной болезни сердца среди пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии

Формы КБС	контроль	1-я группа	2-я группа	p
Число пациентов, n	64	60	60	-
Стабильная стенокардия напряжения	16 (25%)	10 (16,6%)	18 (30%)	н/з
Нестабильная стенокардия	30 (46,8%)	34 (56,6%)	38 (63,3%)	н/з
Острый инфаркт миокарда	14 (21,9%)	8 (13,3%)	4 (6,7%)	$p_{1-3} < 0,025$
Постинфарктный кардиосклероз	16 (25%)	6 (10%)	8 (13,3%)	$p_{1-2} < 0,05$
Хроническая аневризма сердца	6 (9,4%)	4 (6,7%)	0 (0%)	$p_{1-3} < 0,05$
Хроническая сердечная недостаточность	18 (28,1%)	12 (20%)	18 (30%)	н/з

Примечание: н/з – различия между группами не значимы



Сравнительная частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии представлена в табл. 4.2. Как из неё следует, пациенты 1-ой группы, профилактически получающие N-АЦЦ, были старше в сравнении с контролем ( $58,7 \pm 8,0$  лет против  $51,9 \pm 8,1$  лет соответственно,  $p < 0,001$ ), имели более низкий уровень сахара в сыворотке крови ( $4,98 \pm 0,71$  ммоль/л против  $5,35 \pm 0,80$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ), реже курили (20% против 40,6% соответственно,  $p < 0,025$ ) и имели более высокий уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови ( $1,49 \pm 0,74$  ммоль/л против  $1,05 \pm 0,39$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ). В то же время пациенты данной группы не отличались от контроля по уровню систолического и диастолического АД, распространенности АГ, ожирения, сахарного диабета, уровню ОХС, триглицеридов и электролитов крови (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Сравнительная частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии (дисперсионный анализ ANOVA)

Факторы риска	контроль	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, лет	51,9±8,1	58,7±8,0	55,3±8,1	p1-2<0,01; p1-3<0,05
САД, мм рт.ст.	140±27	135±22	139±25	н/з
ДАД, мм рт.ст.	86±14	85±14	85±13	н/з
ЧСС, уд/мин	77±16	75±17	71±9	p1-3<0,05
АГ, %	34 (53,1%)	40 (66,7%)	44 (73,3%)	p1-3<0,01
Сахарный диабет, %	2 (3,1%)	2 (3,3%)	4 (6,7%)	н/з
Сахар крови, ммоль/л	5,35±0,80	4,98±0,71	5,11±0,69	p1-2<0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3±3,4	28,7±4,9	29,3±3,7	н/з
ОТ, см	98±10	99±11	101±8	н/з
Ожирение, %	16 (25%)	16 (26,7%)	28 (46,7%)	p1-3<0,025
Курение, %	26 (40,6%)	12 (20%)	14 (23,3%)	p1-2<0,025; p1-3<0,05
ОХС, ммоль/л	4,28±1,17	4,59±1,30	4,58±1,06	н/з
ТГ, ммоль/л	1,64±0,71	1,52±0,91	1,80±1,24	н/з
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,39	1,49±0,74	1,23±0,63	p1-2<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,45±0,95	2,55±0,96	2,58±1,00	н/з
Калий, ммоль/л	4,10±0,38	4,04±0,80	4,11±0,54	н/з
Кальций, ммоль/л	1,19±0,18	1,31±0,24	1,26±0,17	н/з
Креатинин, мкмоль/л	97,0±12,5	88,1±14,9	87,6±15,9	p1-2<0,001; p1-3<0,001
СКФ, мл/мин	79,8±13,8	77,7±18,6	81,4±15,5	н/з
Риск по шкале Мехрана для ОПП, %	8,1±1,9	8,6±3,7	7,9±1,6	н/з

Примечание: н/з – различия не значимы; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды

Пациенты 2-ой группы, профилактически получающие этилметилгидроксипиридина сукцинат, также были несколько старше в сравнении с пациентами контрольной группы ( $55,3 \pm 8,1$  лет против  $51,9 \pm 8,1$  лет соответственно,  $p < 0,05$ ), имели более низкую ЧСС ( $71 \pm 9$  уд/мин против  $77 \pm 16$  уд/мин соответственно,  $p < 0,05$ ), большую распространенность АГ (73,3% против 53,1% соответственно,  $p < 0,01$ ), ожирения (46,7% против 25% соответственно,  $p < 0,025$ ) и реже курили (23,3% против 40,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). В то же время группы значимо не различались по уровню АД, сахара, липидов и электролитов сыворотки крови, а также частоте встречаемости сахарного диабета ( $p > 0,05$ ) (таблица 4.2).

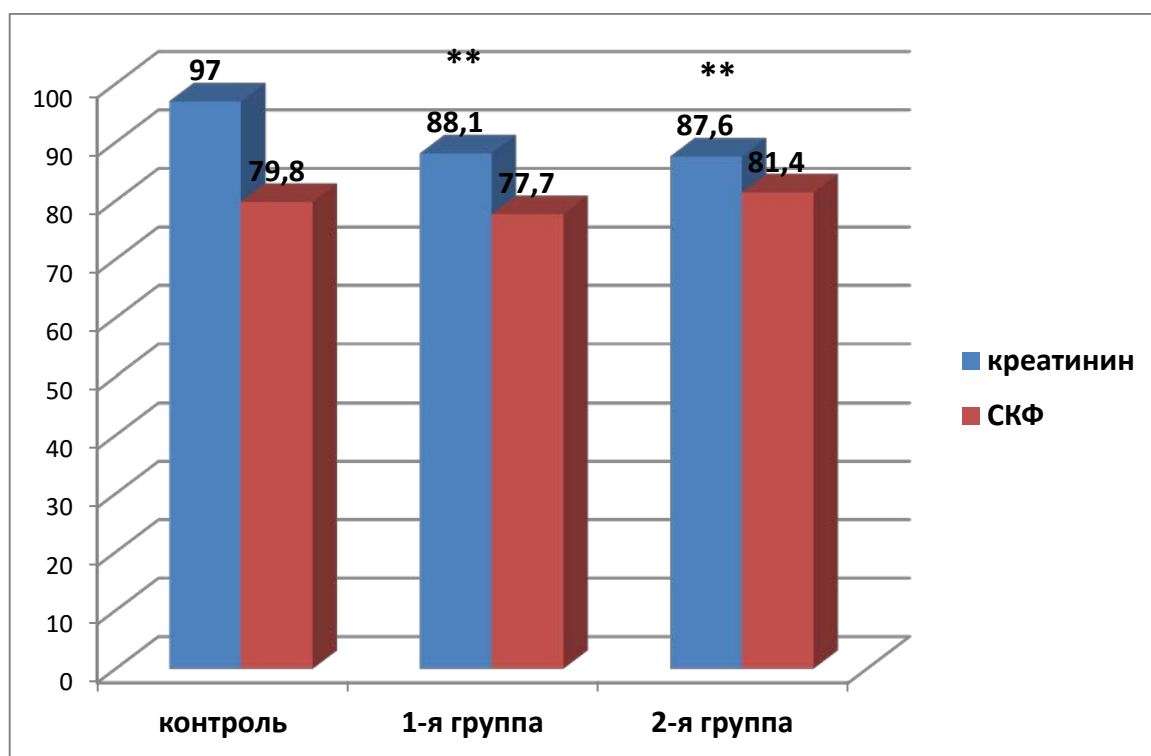


Рисунок 4.1 – Состояние исходной фильтрационной функции почек у больных КБС при различных методах профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии.

Примечание: \*\* -  $p < 0,001$  в сравнении с контролем.

При анализе исходного состояния функции почек и их фильтрационной способности оказалось, что в группе контроля отмечался более высокий уровень креатинина в сравнении с группами вмешательства ( $p < 0,001$ ) (таблица 4.2, рисунок 4.1). Однако расчетная СКФ по креатинину в анализируемых группах значимо не различалась и составила соответственно  $79,8 \pm 13,8$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  в контрольной группе,  $77,7 \pm 18,6$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  в группе пациентов, принимающих АЦЦ, и  $81,4 \pm 15,5$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  в группе пациентов, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат ( $p > 0,05$ ) (рис. 4.1).

Расчетная вероятность развития КИН в выделенных группах была умеренной при отсутствии значимых межгрупповых различий и составляла в группе контроля  $8,1 \pm 1,9\%$ , в группе пациентов, принимающих АЦЦ  $8,6 \pm 3,7\%$  и в группе пациентов, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат  $7,9 \pm 1,6\%$  ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.2).

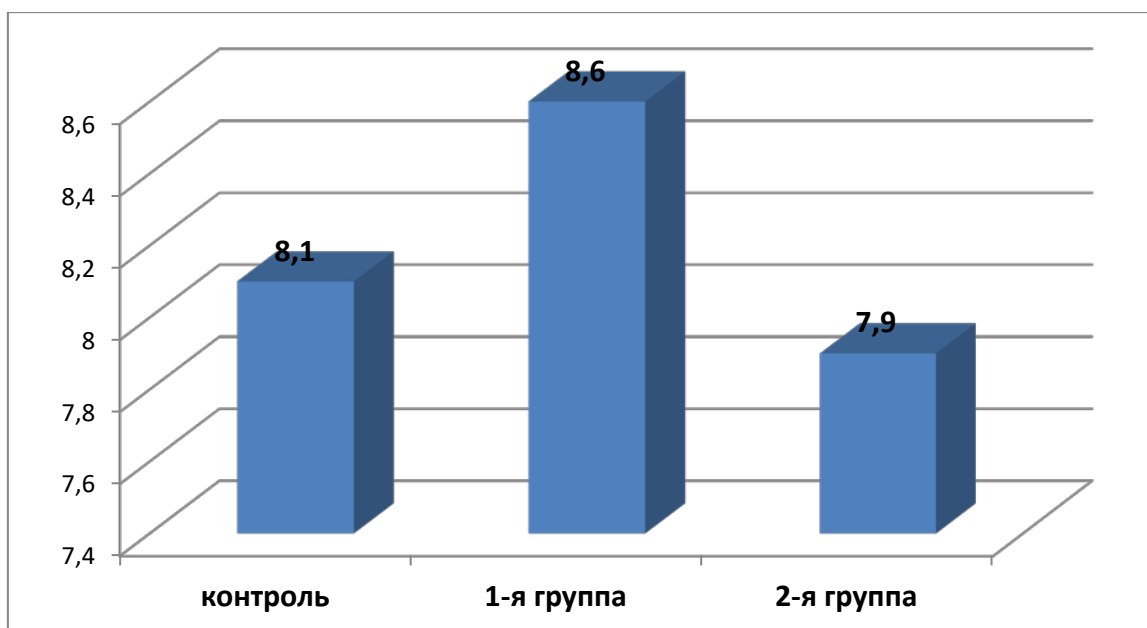


Рисунок 4.2 – Расчетная частота развития контраст-индуцированной нефропатии по шкале Мехрана (в %) у больных КБС при различных методах профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.3 – Перечень принимаемых лекарственных препаратов среди пациентов КБС с различными видами профилактики контраст-индуцированной нефропатии

Препарат	контроль	1-я группа	2-я группа	p
АСК, %	54 (84,3%)	54 (90%)	56 (93,3%)	н/з
Клопидогрел, %	44 (68,7%)	40 (66,7%)	44 (73,3%)	н/з
ДАТТ, %	40 (62,5%)	38 (63,3%)	40 (66,7%)	н/з
БАБ, %	50 (78,1%)	50 (83,3%)	46 (76,6%)	н/з
АК, %	36 (56,2%)	34 (56,6%)	34 (56,6%)	н/з
БРА, %	20 (31,2%)	16 (26,6%)	8 (13,3%)	<0,025
иАПФ, %	18 (28,1%)	22 (36,4%)	18 (30%)	н/з
Статины, %	62 (96,9%)	54 (90%)	58 (96,6%)	н/з

Примечание: н/з – различия не значимы; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; БАБ – бета-адреноблокаторы; АК – антагонисты кальция; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

При анализе применяемых лекарственных препаратов в выделенных группах пациентов обращала на себя внимание меньшая частота применения сартанов в группе пациентов, которым для профилактики КИН был назначен этилметилгидроксипиридина сукцинат (13,3% против 31,2% в контроле,  $p < 0,025$ ). По частоте применения других антигипертензивных, антиишемических, антитромбоцитарных препаратов и статинов выделенные группы значимо не различались (таблица 4.3).

Итак, несмотря на проведенную слепую рандомизацию, исходно выделенные группы пациентов (контрольная и группы вмешательства) несколько отличались друг от друга по формам КБС, возрасту, наличию сердечно-сосудистых факторов риска и частоте применения блокаторов рецепторов ангиотензина II. В то же время необходимо отметить, что расчетный риск развития КИН, оцененный по общепринятой шкале Мехрана, в выделенных группах существенно не различался.

## 4.2 Частота развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств при использовании N-ацетилцистеина и этилметилгидроксипиридина сукцината

Далее нами была изучена частота развития КИН в выделенных группах пациентов с КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастных агентов – иопромид («Ультравист»). Проведенное исследование показало, что в контрольной группе КИН развилась у 16 пациентов (25%), в группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг/сут – у 10 респондентов (16,7%), а в группе больных, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 250 мг/сут – у 6 человек (10%).

Проведенный статистический анализ показал, что в группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин, риск развития КИН снизился на 40% (ОШ – 0,60). Однако указанное снижение риска оказалось незначимым (95%ДИ – 0,26-1,46,  $p>0,05$ ).

Таблица 4.4 – Относительный риск развития КИН в группе пациентов с КБС, принимающих N-ацетилцистеин

Признак	контр оль	1-я группа	ОШ, 95%ДИ, p
КИН+	16	10	ОШ – 0,60; 95%ДИ 0,26-1,46 $p>0,05$
КИН -	48	50	
Всего	64	60	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Иная ситуация отмечалась в группе пациентов, принимающих для профилактики КИН этилметилгидроксипиридина сукцинат. На фоне приема этилметилгидроксипиридина сукцинат нами было отмечено снижение риска развития КИН на 65% (ОШ – 0,35). При этом выявленное снижение риска развития КИН было статистически значимым (95% ДИ – 0,13-0,94;  $p<0,01$ ).

Таблица 4.5 – Относительный риск развития КИН в группе пациентов с КБС, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат

Признак	контр оль	2-я группа	ОШ, 95%ДИ, p
КИН+	16	6	ОШ – 0,35; 95% ДИ 0,13-0,94 p<0,01
КИН -	48	54	
Всего	64	60	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Итак, на фоне профилактического применения N-ацетилцистеина нами не было выявлено значимого снижения риска развития КИН у больных КБС, в то же время профилактическое применение этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 250 мг/сут за 2 дня до и в течение 2 дней после эндоваскулярных вмешательств у больных КБС сопровождалось значимым снижением риска развития КИН (ОШ-0,35; 95%ДИ 0,13-0,94).

#### **4.3 Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцинат в профилактике контраст-индуцированной нефропатии после эндоваскулярных вмешательств у больных коронарной болезнью сердца**

Для нивелирования исходных различий между сравниваемыми группами, т.е. контрольной группой и группой пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, и оценки собственно эффективности препарата для профилактики КИН нами использовался метод логистической регрессии.

В качестве зависимой переменной использовалось наличие КИН. В качестве независимых переменных в модель вошли факторы, продемонстрировавшие в нашем исследовании взаимосвязь с КИН, а именно: возраст, пол, риск по шкале Мехрана, прием этилметилгидроксипиридина сукцинат и сартанов, а также величина ЧСС (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцинат в профилактике контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств с учетом вмешивающихся факторов (логистическая регрессия)

Показатель	ОР	95% ДИ	р
Пол	0,34	0,1-1,23	н/з
Возраст	0,95	0,91-1,01	н/з
Индекс по шкале Мехрана	1,23	1,08-1,41	<0,002
ЧСС	1,04	1,01-1,07	<0,001
Прием этилметилгидроксипиридина сукцинат	0,47	0,18-1,27	н/з
Прием сартанов	0,94	0,37-2,40	н/з

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; н/з – не значимо.

При анализе полученных результатов оказалось, что прием этилметилгидроксипиридина сукцинат на 53% снижал риск развития КИН (ОР – 0,47), однако его влияние было статистически незначимым (95% ДИ 0,18-1,27,  $p > 0,05$ ). В то же время независимыми факторами, ассоциирующимися с развитием КИН при его приеме явились только индекс Мехрана (ОР – 1,23; 95%ДИ 1,08-1,41) и величина ЧСС (ОР – 1,04; 95%ДИ 1,01-1,07) (табл. 4.6).

Таким образом, после поправок на пол, возраст и исходную тяжесть состояния пациента, нами выявлена тенденция к снижению риска развития КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств при профилактическом назначении этилметилгидроксипиридина сукцинат. Для уточнения роли препарата в профилактике КИН необходимо проведение более масштабных исследований, изменение дозы препарата или выделение отдельных подгрупп, в которых эффект этилметилгидроксипиридина сукцинат может быть более значимым.



## Заключение по четвертой главе

Проведенные к настоящему времени мета - анализы и крупные исследования показали, что, независимо от исходного уровня функции почек, контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИОПП) имеет серьезные прогностические последствия, которые связаны с длительным пребыванием больного в стационаре, большим количеством осложнений и высокой летальностью (Reddan D et al., 1996). Существенное увеличение смертности связано даже с относительно небольшим изменением функции почек после введения РКС. Тем самым утверждают, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является чувствительным маркером неблагоприятного исхода для пациентов группы риска и, возможно, преходящие эпизоды ишемии почек могут вызвать вторичные гемодинамические нарушения или изменения сосудов в других органах (Rudnick M., Feldman H., 2009). Таким образом, развитие ОПП вследствие КИН, является фактором, ухудшающим общий прогноз и требующим своевременной коррекции модифицируемых факторов риска и проведения превентивных мероприятий.

Наиболее доказанными протективными свойствами в отношении профилактики развития КИН обладает гидратирующая терапия физиологическим раствором хлорида натрия или растворами натрия бикарбоната. Увеличение объема внеклеточной жидкости во время проведения радиоконтрастного исследования может предотвратить как нарушения внутрипочечной гемодинамики так и прямое тубулотоксическое действие, которые играют ведущую роль в патофизиологии КИН. Нейрогуморальные эффекты объемной экспансии, включая подавление секреции вазопрессина и ингибирование ренин-ангиотензиновой системы могут уменьшить контраст-индуцированную гипоксию мозгового вещества почек, кроме того, повышение синтеза почечных простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, также может играть определенную роль [168, с. 273]. Увеличение внеклеточного объема может непосредственно ограничивать клеточное

повреждения за счет разведения контрастного средства, особенно в сегментах канальцев, расположенных в мозговом веществе. Точно так же, неблагоприятное влияние рентген-контрастных средств на вязкость внутриканальцевой жидкости снижается при увеличении объема внутрисосудистой жидкости [138, с. 14].

Значимость регидратации отмечена в целом ряде крупных сравнительных исследований и мета-анализов [50, с. 42, 131, с. 16, 41, с. 1038, 100, с. 48]. Однако, в ряде ситуаций массивная гидратация является неприемлемой, например, при состояниях, связанных с задержкой жидкости, в частности, при заболеваниях сердца и застойной сердечной недостаточности. Поэтому продолжается поиск альтернативных способов предупреждения КИН. Для профилактики КИН перспективными представляются применение некоторых других препаратов – статинов [172, с. 297, 175, с. 1226, 48, с. 1], триметазидина [135, с. 698, 178 с. 1], теофиллин/аминофиллина [87, с. 2747], аскорбиновой кислоты [42, с. 279, 174, с. 373], илопроста [153, с. 1793, 94, с. 492], аллопуринола [114, с. 1], никорандила [115, с. 1], но для решения вопроса об их практическом применении необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Одним из альтернативных и перспективных лекарственных средств, которые потенциально могут снизить риск развития КИН, является N-АЦЦ. Его применение для профилактики КИН обусловлено наличием у препарата вазодилаторного эффекта на сосуды почек, а также антиоксидантными свойствами. Lee H.C. и соавт. (2012) [106, с. 56] рассмотрели воздействие на стволовые клетки почек человека трех различных контрастных веществ: ионный высокоосмолярный - йокситаламат, неионный низкоосмолярный - иопромид и изоосмолярный, неионный - иодиксанола. Все три контрастных индикатора через 24 часа привели к значительному снижению жизнеспособности клеток. В то же время отмечалось улучшение, когда клеточная среда предварительно была обработана N-АЦЦ. К настоящему

времени, как отметили Fishbane S. и соавт. (2008), 7 из 11 мета-анализов продемонстрировали суммарную эффективность N-АЦЦ для предупреждения КИН [64, с. 233].

Однако, как отмечает ряд авторов (Bagshaw SM., 2006; Vaitkus PT., 2007) отмечается существенная гетерогенность результатов проведенных исследований [37, с. 161, 165, с. 275]. В частности, Durham J.D. и соавт. (2002) не выявили нефропротективных свойств N-АЦЦ в предотвращении КИН у пациентов с  $SCr > 1,7$  мг/дл, которым проводилось КАГ исследование [55, с. 2202]. Аналогичные данные представили Jing-Xiu Li et al. в 2018 году, проанализировав 19 исследований, включивший 4514 пациентов после ЧКВ. Результаты показали, что оральный N-АЦЦ не снижает заболеваемость КИН (относительный риск 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65-1,10;  $P = 0,20$ ) [89, с. 568].

Для профилактики КИН были собраны Briguori C. и соавт. (2004) предположения о наличии дозозависимого эффекта N-АЦЦ в отношении предупреждения развития КИН после эндоваскулярных вмешательств [44, с. 206].

Противоположные данные приводят Droppa M. et al. (2011) [51, с. 1037], оценив влияние высоких доз N-АЦЦ на развитие КИН у 251 пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших ЧКВ. Они были рандомизированы в группы с высокой дозой N-АЦЦ ( $2 \times 1200$  мг / сут в течение 48 ч) с гидратацией и плацебо плюс гидратация. Результаты показали, что высокая доза N-АЦЦ не предупреждает развитие КИН.

Итак, к настоящему времени отмечается недостаточность доказательств о возможности использования N-АЦЦ для профилактики КИН, что обосновывает необходимость проведения дополнительных исследований.

Согласно результатам нашего исследования, пероральный прием N-АЦЦ в суточной дозе 1200 мг за 2 дня и в течение 2 дней после эндоваскулярного вмешательства у больных с различными формами КБС сопровождался снижением

риска развития КИН на 40%. Однако, указанное снижение риска оказалось незначимым (OR – 0,60; 95%ДИ – 0,26-1,46,  $p > 0,05$ ).

Еще одним препаратом, который потенциально может снизить риск развития КИН, является этилметилгидроксипиридина сукцинат. Механизм нефропротекторного действия этилметилгидроксипиридина сукцинат в профилактике КИН определяется его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. В частности, этилметилгидроксипиридина сукцинат эффективно ингибирует перекисное окисление липидов биомембран [75, с. 81], активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов [5, с. 119]. Препарат повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы, ответственных за образование и расщепление перекисей липидов, а также активных форм кислорода [4, с. 1] ингибирует синтез простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простагландин/тромбоксан A<sub>2</sub> и тормозит образование лейкотриенов (ЛТВ<sub>4</sub> и др.) [19, с. 60]. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, в частности кальцинезависимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы [15, с. 40]. Таким образом, эффекты этилметилгидроксипиридина сукцинат определяют два основных механизма — антиоксидантный (влияние как на ферментативные, так и неферментативные процессы ПОЛ) и мембранопротекторный, которые обеспечивают ограничение разрушающего действия продуктов ПОЛ, стабилизацию биомембран клеток, сохранение их упорядоченной структурно-функциональной организации, в частности липидного бислоя, влияющего на мембраносвязанные рецепторные комплексы, ферменты и ионные каналы. Указанные эффекты потенциально позволяют влиять на механизмы развития КИН, а, следовательно, оказывать профилактический эффект для предупреждения развития данного осложнения.

Согласно результатам проведенного нами исследования, на фоне приема этилметилгидроксипиридина сукцинат было отмечено снижение риска развития

КИН на 65% (ОШ – 0,35; 95% ДИ – 0,13-0,94;  $p < 0,01$ ). Однако после введения поправок на пол, возраст пациентов и риск развития КИН по шкале Мехрана оказалось, что прием этилметилгидроксипиридина сукцинат на 53% снижал риск развития КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств (ОР – 0,47), однако его влияние на риск развития КИН носило лишь характер тенденции (95% ДИ 0,18-1,27,  $p > 0,05$ ). Поэтому для уточнения роли препарата в профилактике КИН необходимо проведение более масштабных исследований, изучение влияния различных доз препарата или выделение отдельных подгрупп, в которых эффект этилметилгидроксипиридина сукцинат может быть более значимым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с коронарной болезнью сердца при проведении эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастного агента – иопромид («Ультравист») в среднем частота развития острой контраст-индуцированной нефропатии оказалась несколько больше расчетной и составила 17,2%, что указывает на наличие других факторов, увеличивающих риск развития данного осложнения.

2. У пациентов с коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств развитие контраст-индуцированной нефропатии ассоциировалось с воспалительными изменениями в общем анализе крови, в частности, с повышенным уровнем общего числа лейкоцитов и нейтрофилов.

3. Носительство аллеля T в гомозиготном варианте (генотип TT) ассоциируется с развитием контраст-индуцированной нефропатии у больных с коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств.

4. При проведении логистического регрессионного анализа независимыми факторами риска развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств явились наличие острого инфаркта миокарда на момент исследования, сахарного диабета, повышение уровня триглицеридов, лейкоцитов, частоты сердечных сокращений, а также TT – генотип гена eNOS.

5. На фоне профилактического применения N-ацетилцистеина нами не было выявлено значимого снижения риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца, в то же время при профилактическом применении этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 250 мг/сут за 2 дня до и в течение 2 дней после эндоваскулярных вмешательств у больных коронарной болезнью сердца отмечалась выраженная тенденция к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии (ОШ-0,35; 95%ДИ 0,13-0,94).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения стратификации риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств рекомендуется использование следующих показателей: повышенный уровень лейкоцитов и триглицеридов, высокая частота сердечных сокращений и наличие TT генотипа гена eNOS.

2. Учитывая наличие выраженной тенденции к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств при профилактическом назначении этилметилгидроксипиридина сукцината рекомендуется проведение более масштабных исследований для уточнения роли препарата в профилактике контраст – индуцированной нефропатии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Арсеничева, О. В. Контраст – индуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: факторы риска и прогноз [Текст] / О. В. Арсеничева, Н. Н. Щапова. – Клиницист 3 – 4, 2019. – Т. 13. – С. 36 – 42.
2. Цитопротективная терапия при почечном повреждении у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [Текст] / [Н. Ю. Боровкова, А. С. Ильина, А. А. Спасский и др.]. – Кардиология и сердечно – сосудистая хирургия, 2017. –Т.1. – С. 38 – 41.
3. Влияние пентоксифиллина и мексидола на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему у больных мочекаменной болезнью [Текст] / [П. В. Глыбочко, А. А. Свистунов, Д. Н. Хотько и др.]. – Саратовский научно – медицинский журнал, 2009. – Т. 5, № 4. – С. 505 – 507.
4. Дюмаев, К. М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС [Текст] / К.М. Дюмаев, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов. – Издательство Института биомед. химии, 1995. – С. 272.
5. Евстигнеева, Р. П. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран [Текст] / Р.П. Евстигнеева, И.М. Волков, В.В. Чудинова. – Биологич. Мембраны, 1998. – Т.15, № 2. – С. 119 – 136.
6. Волгина, Г. В. Контраст – индуцированная нефропатия [Текст] / Г. В. Волгина. – Радиология – практика, 2007. – Т.6. – С. 42-53.
7. Занозина, О. В. Необходимость и достаточность использования антиоксидантов в терапии больных с сахарным диабетом 2 типа [Текст] / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, М.И. Балаболкин. – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006. – С.112 – 118.
8. Кравченко, Н.А. Экспрессии эндотелиальной NO – синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно – сосудистой патологии [Текст] / Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш. – Цитология и генетика, 2008. – Т. 42, №4. – С.69 –80.



9. Мазуров, В. И. Роль и место мексидола в лечении метаболического синдрома [Текст] / В. И. Мазуров, М. Е. Болотова. – Русский Медицинский Журнал, 2008. – Т. – 15. – № 325. – С.1024 – 1028.
10. Миронова, О. Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия [Текст] / О. Ю. Миронова. – Терапевтический архив, 2013. – Т. 85, № 6. – С. 90-95.
11. Недоспасов, А. А. Биогенные оксиды азота [Текст] / А. А. Недоспасов, Н. В. Беда. – Природа, 2005. – Т.7. – С. 35 – 42.
12. Реутов, В. П. Медико – биологические аспекты циклов оксид азота и супероксидного анионрадикала [Текст] / В. П. Реутов. – Вестник АМН Украины, 2000. – Т. 3. – С. 35–41.
13. Сагынбаева, Г. А. Контраст – индуцированное острое повреждение почек: профилактика [Текст] / Г. А. Сагынбаева, Р. Р. Калиев. – Вестник КРСУ, 2016. – Т.16, № 11. – С. 136 – 139.
14. Северина, И. С. Активация растворимой гуанилатциклазы новыми донорами NO как основа направленного поиска новых эффективных вазодилататоров и антиагрегантов [Текст] / И. С. Северина, О. Г. Буссыгина. – АМН Украины, 2000. – Т. 3. – С. 25–30.
15. Смирнов, Л. Д. Влияние антиоксидантов из класса 3 – оксипиридина на активность фосфодиэстеразы циклического 3,5 – аденозинфосфата [Текст] / Л. Д. Смирнов, Л. С. Малыхина, В.Г. Лазаревич. – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1983. – Т. 96, № 9. – С.40 – 42.
16. Танашьян, М. М. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению [Текст] / М.М. Танашьян. - Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова, 2012. – Т. 11. – С. 21 – 26.
17. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе [Текст] / [Е. В. Шляхто, О. А. Беркович, О. Д. Беляева и др.]. – Кардиология, 2002. – Т.3. – С. 9 – 13.

18. Шульженко, Л. В. Контраст – индуцированная нефропатия. Фокус на профилактику [Текст] / Л. В. Шульженко, И. В. Першуков, Т. А. Батыралиев. – Интервенционная Кардиология, 2010. – Т. 20. – С. 47-59.
19. Влияние антиоксидантов на синтез простагландинов, простациклина и тромбксана в разных слоях почек старых крыс [Текст] / [А. М. Эфендиев, В. Д. Помойнецкий, Л. Д. Смирнов и др.]. – Фармакология и токсикология, 1986. – Т. 49. – № 3. – С. 60 – 63.
20. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction [Текст] / [S. Z. Abildstrom, B. T. Jensen, E. Agner et al.]. – J Cardiovasc Electrophysiol., 2003. – Vol. 14. – P. 168–173.
21. Systematic oral hydration with water is similar to parenteral hydration for prevention of contrast – induced nephropathy: an updated meta – analysis of randomised clinical data [Текст] / [S. K. Agarwal, M. Sameh, P. Achint et al.]. – Open Heart, 2015. – Vol. 5. – № 2. – P. 1-8.
22. Ahuja, T. S. Contrast – induced nephrotoxicity in renal allograft recipients [Текст] / T. S. Ahuja, N. Niaz, M. Agraharkar. – Journal of Clinical Nephrology, 2000. – Vol. 54. – № 1. – P. 11 – 14.
23. Andreucci, M. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors and prevention [Текст] / M. Andreucci, R. Solomon, A. Tasanarong. – BioMed Research International, 2014. – P.1 – 20.
24. Nonoliguric acute renal failure [Текст] / R. J. Anderson, S. L. Linas, A. S. Berns et al.]. – The New England Journal of Medicine, 1977. – Vol. 296. – № 20. – P.1134 – 1138.
25. 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) [Текст] / [J.L. Anderson, C. D. Adams, E. M. Antman et al.]. – Journal of the American College of Cardiology, 2007. – Vol. 50. – № 7. – P. 652 – 726.

26. Role of renal biopsy in the diagnosis and prognosis of acute renal failure [Текст] / [V. E. Andreucci, G. Fuiano, P. Stanziale et. al.]. – *Kidney International, Supplement*, 1998. – Vol. 53. – №. 66. – P. 91–95.
27. Andrew, P.J. Mayer B. Enzymatic function of nitric oxide synthases [Текст] / P. J. Andrew, B. Mayer. - *Cardiovascular Research*, 1999. – Vol.43. – P. 521–531.
28. Relation of red cell distribution width to contrast – induced acute kidney injury in patients undergoing a primary percutaneous coronary intervention [Текст] / [F. Akin, O. Celik, I. Altun et al.]. – *Coronary artery disease*, 2015. – Vol.26. – № 4. – P. 289 – 295.
29. Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase with chronic renal transplant dysfunction [Текст] / [A. Akcay, S. Sezer, F. N. Ozdemir et al.]. – *Transplantation*, 2004. –Vol. 78. – № 6. – P. 892 – 898.
30. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T – 786C Polymorphism in Renal Transplant Recipients [Текст] / [ N. Azarpira, B. Geramizadeh, S. Nikeghbalian et al.]. – *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, 2011. – Vol.2. – № 2. – P.87 – 92.
31. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and diabetic nephropathy among Asian Indians [Текст] / [T. S. Ahluwalia, M. Ahuja, T. S. Rai et al.]. – *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2008. – Vol. 314. – P. 9 –17.
32. Nephrotoxic effects in high – risk patients undergoing angiography [Текст] / [P. Aspelin, P. Aubry, S. G. Fransson et. al.]. – *The New England Journal of Medicine*, 2003. – Vol. 348. – № 6. –P. 491 – 499.
33. Undiagnosed renal impairment in patients with and without diabetes with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary intervention [Текст] / [H. Bachorzewska – Gajewska, J. Malyszko, J.S. Malyszko et al.]. – *Nephrology*, 2006. – Vol.11. – № 6. – P. 549 – 554.
34. Berns, A.S. Nephrotoxicity of contrast media [Текст] / A. S. Berns. – *Kidney International*, 1989. – Vol. 36. – P. 730 – 740.

35. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification [Текст] / [B. A. Bartholomev, K. J. Harjai, S. Dukkipati et al.]. – The American Journal of Cardiology, 2004. – Vol. 93. – P.1515 – 1519.
36. Bagshaw, S.M. Contrast – induced nephropathy: Epidemiology and prevention [Текст] / S. M. Bagshaw, B. F. Culleton. – Minerva Cardioangiol, 2006. – Vol.54. – P.109 – 129.
37. Acetylcysteine in the prevention of contrast – induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence [Текст] / [S. M. Bagshaw, F. A. McAlister, B. J. Manns et al.]. – Arch Intern Med., 2006. – Vol.166. – P.161–166.
38. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. [Текст] / [E. D. Bartels, G. C. Brun, A. Gammeltoft et al.]. – Acta Medica Scandinavica, 1954. – Vol.150. – P. 297 – 302.
39. Barrett, B. J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high – and low – osmolality iodinated contrast media [Текст] / B. J. Barrett, E. J. Carlisle. – Radiology, 1993. Vol. 188. – P.171 – 178.
40. Association of endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism with end – stage renal disease [Текст] / [M. H. Bellini, M. N. Figueira, M. F. Piccoli et al.]. – Nephrology Carlton, 2007. – Vol.12. – P. 289 – 293.
41. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium – induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial [Текст] / [ S. S. Brar, A. Y. Shen, M. B. Jorgensen et al.]. – JAMA, 2008. – Vol.300. – №.9. – P. 1038 – 1046.
42. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-induced nephropathy in patient with dysfunction [Текст] / [A. Boscheri, C. Weinbrenner, B. Botzek et al.]. – Journal of Clinical Nephrology, 2007. – Vol.68. – P.279–286.
43. Böger, R. H. The pharmacodynamics of L – arginine [Текст] / Böger, R. H. – The Journal of Nutrition, 2007. – Vol. 137. – №.6. (Supplement 2). – P. 1650 – 655.

44. Standard vs double dose of N – acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity [Текст] / [C. Briguori, A. Colombo, A. Violante et al.]. – European Heart Journal, 2004. – Vol.25. – P.206–211.
45. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary intervention can be predicted [Текст] / [ J. R. Brown, J. T. Devries, W. D. Piper et al.]. – American Heart Journal, 2008. – Vol.155. – P. 260 – 266.
46. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review [Текст] / [J. P. Casas, G. L. Cavalleri, L.E. Bautista et al.]. - Am J Epidemiol., 2006. – Vol. 164. – P.921 – 935.
47. Endothelial nitric oxide synthase single nucleotide polymorphism and left ventricular function in early chronic kidney disease [Текст] / [ S. Chand, C. D. Chue, N. C. Edwards et al.]. – PLOS ONE, 2015. – Vol.22. – №.10. – P. 1–10.
48. Cho, A. Beneficial effect of statin on preventing contrast – induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency: A meta – analysis [Текст] / A. Cho, Y. K. Lee, S. Y. Sohn. – Medicine (Baltimore), 2020. – Vol. 99. – № 10. – P. 1 – 8. e9473.
49. Contrast – induced nephropathy after percutaneous coronary intervention is relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables [Текст] / [G. Dangas, I. Iakovou, E. Nikolsky et al.]. –American Journal of Cardiology, 2005. – Vol. 95. – P.13 – 19.
50. Davidson, C. Contrast medium use [Текст] / [C. Davidson, F. Stacul, P. McCullough et al.]. – Am J Cardiol., 2006. – Vol. 98. – P. 42 – 58.
51. Impact of N – acetylcysteine on Contrast – Induced Nephropathy Defined by Cystatin C in Patients With ST – elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty [Текст] / [ M. Droppa, S. Desch, P. Blase et al.]. – Clinical Research in Cardiology, 2011. – Vol. 100. – № 11. – P. 1037 – 1043.
52. Nitric oxide system and diabetic nephropathy [Текст] / [B. S. Dellamea, C. B. Leitão, R. Friedman et. al.]. – Diabetes and Metabolic Syndrome, 2014. – Vol.6. – P.1 – 6.

53. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies [Текст] / [A. R. Dyer, V. Persky, J. Stamler et al.]. – American Journal of Epidemiology, 1980. – Vol. 112. – P.736–749.
54. Devereux, R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method [Текст] / R. B. Devereux, N. Reichek. – Circulation, 1977. – Vol. 55. – P. 613 – 618.
55. A randomized controlled trial of N – acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography [Текст] / [J. D. Durham, C. Caputo, J. Dokko et al.]. – Kidney International, 2002. – Vol.62. – № 6. – P. 2202 – 2207.
56. El-Din Bessa, S.S. Impact of nitric oxide synthase Glu298Asp polymorphism on the development of end-stage renal disease in type 2 diabetic egyptian patients. [Текст] / S.S. El-Din Bessa, S.M. Hamdy. – Renal failure, 2011. – Vol.33. – № 9. – P. 878-884.
57. Ertas, F. The Ratio of Fibrinogen to Albumin as a Predictor of Contrast – Induced Nephropathy After Carotid Angiography [Текст] / F. Ertas, E. Avci, T. Kiris. – Angiology, 2019. – Vol.70. – № 5. – P. 458 – 464.
58. N - acetylcysteine versus ascorbic acid or N-acetylcysteine plus ascorbic acid in preventing contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. [Текст] / [Y. Feng, X. Huang, L. Li et al.] – Nephrology (Carlton), 2018. - Vol.23. - № 6. – P. 530 – 538.
59. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radio contrast – induced nephropathy in chronic renal failure [Текст] / [H. Frank, D. Werner, V. Lorusso et al.]. – Clinical Nephrology, 2003. – Vol.60. – P.176 – 182.
60. Friedewald, WT. Estimation of the concentration of low – density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge [Текст] / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson. – Clin Chem., 1972. – Vol. 18. – P.499 –502.
61. Nitric oxide synthase isozymes: characterization, purification, molecular cloning, and functions [Текст] / [U. Forstermann, E. I. Closs, J. S. Pollock et al.]. – Hypertension, 1994. – Vol. 23. – P. 1121– 1131.

62. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function [Текст] / U. Förstermann, W. S. Sessa – *European Heart Journal*, 2012. – Vol.33. – № 7. – P. 829-837.
63. Förstermann, U. Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace [Текст] / U. Förstermann, T. Munzel. – *Circulation*, 2006. – Vol. 113. – P. 1708 – 1714.
64. Structural characterization of nitric oxide synthase isoforms reveals striking active – site conservation [Текст] / [T. O. Fischmann, A. Hruza, X. D. Niu et al.]. – *Nature Structural & Molecular Biology*, 1999. – Vol.6. – № 3. – P. 233 – 242.
65. Fishbane, S. N – acetylcysteine in the prevention of contrast – induced nephropathy [Текст] / S. Fishbane. – *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008. – Vol.3. – P. 281–287.
66. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose [Текст] / [ R. V. Freeman, M. O Donnell, D. Share et al.]. – *American Journal of Cardiology*, 2002. – Vol.90. – P. 1068 – 1073.
67. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Текст] / R.F. Furchgott, J. V. Zawadski. – *Nature*, 1980. – Vol. 288. – P. 373– 376.
68. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism is Associated with the Susceptibility to Immunoglobulin A Nephropathy in Chinese Population [Текст] / [J. Gao, M. Wang, L. Wei et al.]. – *Kidney and Blood Pressure Research*, 2017. – Vol.42. – №. 3. – P. 608 - 616.
69. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [Текст] / [I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen et al.]. - *European Heart Journal*, 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.
70. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with preexistent chronic renal

insufficiency [Текст] / [L. Gruberg, J. S. Mints, R. Mehran et al.]. – Journal of the American College of Cardiology, 2000. – Vol.36. – P. 1542 – 1548.

71. Gillum, R.F. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study [Текст] / R. F. Gillum, D. M. Makuc, J. Feldman. – American Heart Journal, 1991. – Vol. 121. – P.172 – 177.

72. Terminal Fragment of Pro B – type Natriuretic Peptide as a Marker of Contrast-Induced Nephropathy After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST – Segment Elevation Myocardial Infarction. [Текст] / [S. Goussot, C. Mousson, C. Guenancia et al.]. – American Journal of Cardiology, 2015. – Vol.116. – №.6. – P.865 –871.

73. Golshahi, J. Contrast – induced nephropathy; A literature review. [Текст] / [J. Golshahi, H. Nasri, M. Gharipour et al.]. – Journal of Nephropathology, 2014. – Vol. 3. – № 2. – P. 51–56.

74. Gornik, H. L. Arginine and endothelial and vascular health. [Текст] / H. L. Gornik, M. A. Creager. – Journal of Nutrition, 2004. – Vol. 134. – P. 2880 – 2887.

75. Goto, S. Nakamura H. Age – associated, oxidatively modified proteins: a critical evaluation. [Текст] / S. Goto, H. Nakamura. – Age. (Omaha), 1997. – Vol.20. – №.2. – P.81-89.

76. Additional furosemide treatment beyond saline hydration for the prevention of contrast – induced nephropathy: a meta – analysis of randomized controlled trials. [Текст] / [G. Gu, Y. Zhang, R. Lu et al.]. – International journal of clinical and experimental medicine, 2015. – Vol.8. – № 1. – P. 387 – 394.

77. Habib, M. N – acetylcysteine and/or ascorbic acid versus placebo to prevent contrast – induced nephropathy in patients undergoing elective cardiac catheterization: The NAPCIN trial; A single – center, prospective, randomized trial. [Текст] / M. Habib, A. Hillis, A. Hammad A. – Saudi journal of kidney diseases and transplantation, 2016. – Vol. 27. – № 1. – P.55 – 61.

78. Contrast – induced nephrotoxicity: The effects of vasodilator therapy [Текст] / [K. A. Hall, R. W. Wong, G. C. Hunter et al.]. – Journal of Surgical Research, 1992. – Vol.53. – P. 317 – 320.



79. Incidence of contrast – induced nephropathy in kidney transplant recipients [Текст] / [M. Haider, L. Yessayan, K. K. Venkat et al.]. – Transplantation Proceedings, 2015. – Vol. 47. – № 2. – P. 379 – 383.
80. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention [Текст] / [M. A. Hossain, E. Costanzo, J. Cosentino et al.]. – Saudi journal of kidney diseases and transplantatio, 2018. – Vol. 29. – № 1. – P. 1 – 9.
81. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso –osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro [Текст] / [M. C. Heinrich, M. K. Kuhlmann, A. Grgic et al.]. – Radiology, 2005. – Vol. 235. – № 3. – P. 843–849.
82. Hickok, J. R. Nitric oxide and cancer therapy: the emperor has NO clothes [Текст] / J. R. Hickok, D.D. Thomas. – Current Pharmaceutical Design, 2010. – Vol. 16. – P. 381–391.
83. Prevalence and Predictors of Contrast – Induced Nephropathy (CIN) in Patients with ST – Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Meta – Analysis [Текст] / [H. He, X. R. Chen, Y. Q. Chen et al.]. – Hindawi J of Interventional Cardiology, 2019. – P.1 –9.
84. Platelet – to – lymphocyte ratio predicts contrast – induced acute kidney injury in diabetic patients with ST – elevation myocardial infarction [Текст] / [B. Hudzik, J. Szkodzinski, I. Korzonek-Szlacheta et al.]. – Biomarkers in Medicine, 2017. – Vol. 11. – P. 847 – 856.
85. A novel cardiovascular death prediction model for Chinese individuals: A prospective cohort study of 38,963 study participants [Текст] / [W. S. Hu, J. H. Lee, M. K. Tsai et al.]. – Atherosclerosis, 2017. – Vol. 264. – P. 19 – 28.
86. NOS Glu298Asp Polymorphism and Endothelial Dysfunction in Patients with and without End-stage Renal Disease [Текст] / [N. Ilhan, K. Ates, N. Ilhan et al.]. – Balkan Medical Journal, 2016. – Vol. 33. – №.2. – P. 128 – 137.

87. Ix, J.H. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis [Текст] / J.H. Ix, C.E. McCullough, G. M. Chertow. – Nephrology Dialysis Transplantation, 2004. – Vol. 19. – P. 2747 – 2753.
88. Could platelet – to – lymphocyte ratio be a predictor for contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis [Текст] / [J. Jiang, H. Y. Ji, W. M. Xie et al.]. – Medicine (Baltimore), 2019. – Vol. 98. – № 32. – P. 1 – 9.
89. Oral N – acetylcysteine for prophylaxis of contrast – induced nephropathy in patients following coronary angioplasty: A meta – analysis [Текст] / [Jing – Xiu LI, En – Ze Jin, Long – Hao Yu et al.]. – Experimental and Therapeutic Medicine, 2017. – Vol.4. – P.568 – 576.
90. Prediction of contrast – induced nephropathy with persistent renal dysfunction and adverse long – term outcomes in patients with acute myocardial infarction using the Mehran risk score [Текст] / [Jin Wi, Young – Guk Ko, Dong – Ho Shin et al.]. – Clinical Cardiology, 2013. – Vol. 36. – № 1. – P. 46 – 53.
91. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: The RECOVER study: A randomized controlled trial [Текст] / [S. H. Jo, T. L. Youn, B. K. Koo et al.]. – Journal of the American College of Cardiology., 2006. – Vol. 48. – P. 924 – 930.
92. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial - a randomized controlled study [Текст] / [ S.H. Jo, B.K. Koo, J.S. Park et al.] - American Heart Journal, 2008. – Vol.155. – №.3. – P. 1 - 8.
93. Kaliyaperumal, Y. Contrast –induced nephropathy: An Overview [Текст] / Y. Kaliyaperumal, Sh. Sivadasan, R. Aiyalu. – Dr. Sulaiman Al Habib Medical Journal, 2023. – №. 5. – P. 118-127.

94. A Review of the Use of Iloprost, A Synthetic Prostacyclin, in the Prevention of Radiocontrast Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography and Intervention. [Текст] / [H. M. Kassis, K. D. Minsinger, P. A. McCullough et al.]. – *Clinical Cardiology*, 2015. – Vol. 38. – № 8. – P. 492 – 498.
95. Kannel, W.B. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. [Текст] / W.B. Kannel, C. Kannel. – *American Heart Journal*, 1987. – Vol. 113. – P. 1489 – 1494.
96. Katzberg, R.W. Urography into the 2st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity [Текст] / R. W. Katzberg. – *Radiology*, 1997. – Vol. 204. – P. 297–312.
97. Katzberg, R.W. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: Fact or fiction? [Текст] / R. W. Katzberg, R. Lamba. – *Radiologic Clinics of North America*, 2009. – Vol. 47. – P.789-800.
98. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Contrast – induced AKI [Текст] / [A. J. Kellum, P. Aspelin, R. S. Barsoum et al.].- *Kidney International supplements*, 2012. – Vol. 2. – issue 1. – P. 69 – 88.
99. Endothelial nitric oxide synthetase, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, and cardiovascular complications in Tunisian patients with nondiabetic renal disease [Текст] / [M. Kerkeni, A. Letaief, A. Achour et al.]. – *Clinical Biochemistry*, 2009. – Vol.42. – № 10 – 11. – P. – 958 – 964.
100. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients with Non – ST– segment elevation acute coronary syndrome [Текст] / [C. Kocas, A. Yildiz, O Abaci et al.]. – *Angiology*, 2015. – Vol.66. – P. 964 – 968.
101. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta – analysis of published clinical trials [Текст] / [V. Kunadian, A. Zaman, I. Spyridopoulos et al.]. – *European Journal of Radiology*, 2011. – Vol.79. – № 1. – P. 48-55.
102. NOS3 894 G> T polymorphism is associated with progression of kidney disease and cardiovascular morbidity in type 2 diabetic patients: NOS 3 as modifier gene

for diabetic nephropathy? [Текст] / [K. Kuricova, V. Tanhauserova, L. Pacal et al.]. – *Kidney Blood Press Research*, 2013. – Vol.38. – № 1. – P. 92 – 98.

103. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy [Текст] / [B. R. Kurnik, R. L. Allgren, F. C. Genter et al.]. – *Am. J. Kidney Dis.*, 1998. – Vol. 31. – P. 674 – 680.

104. Kuo, P. C. The emerging multifaceted roles of nitric oxide [Текст] / P. C. Kuo, R.A. Schroeder. – *Annals of Surgery*, 1995. – Vol. 221. – P. 220 – 235.

105. Volume – to – creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention [Текст] / [W. K. Laskey, C. Jenkins, F. Selzer et al.]. – *J Am Coll Cardiol.*, 2007. – Vol. 50. №.7. – P. 584 – 590.

106. Impact of short – duration administration of N – acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity [Текст] / [H. C. Lee, S. H. Sheu, I. H. Liu et al.]. – *Journal of Nephrology*, 2012. – Vol. 25. – № 1. P. 56 – 62.

107. Early high-dose rosuvastatin and cardioprotection in the protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome (PRATO-ACS) study [Текст] / [M. Leoncini, A. Toso, M. Maioli et al.]. – *American Heart Journal*, 2014. – Vol. 168. – P. 792-797.

108. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate [Текст] / [A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid et al.]. – *Ann Intern Med.*, 2009. – Vol.150. – № 9. – P.604 – 612.

109. Levy, E. M. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis [Текст] / E. M. Levy, C. M. Viscoli, R. I. Horvitz. – *JAMA*, 1996. – Vol. 275. – P.1489 – 1494.

110. Li, Q. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension [Текст] / Q. Li, J. Y. Youn, H. J. Cai. – *Hypertens.*, 2015. – Vol. 33. – P. 1128 – 1136.

111. Association of the genetic polymorphisms of the ACE gene and the eNOS gene with lupus nephropathy in northern Chinese population [Текст] / [X. Li, J. An, R. Guo et al.]. – BMC Med Genet., 2010. – Vol. 11. – P.94.
112. Percutaneous coronary intervention – associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine [Текст] / [J. Lindsay, S. Apple, E. E. Pinnow et al.]. – Catheter. Cardiovasc. Interv., 2003. – Vol. 59. – P. 338 – 343.
113. Trimetazidine prevention of contrast – induced nephropathy in coronary angiography [Текст] / [W. Liu, Q. Ming, J. Shen et al.]. – Am. J. Med. Sci., 2015. – Vol. 50. – №.5. – P. 398 – 402.
114. Meta-analysis on allopurinol preventive intervention on contrast – induced acute kidney injury with random controlled trials PRISMA. [Текст] / [G. Ma, G. Wang, D. Xiao et al.]. – Medicine, 2019. – Vol. 98. - №.25. – P. 1 - 9.
115. Nicorandil for the prevention of contrast – induced nephropathy: A meta – analysis of randomized controlled trials [Текст] / [X. Ma, X. Li, Zh. Jiao et al.]. – Cardiovascular Therapeutics, 2018. – Vol. 36. – P. 1–9.
116. 2013 ESH/ESC 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)[Текст] / [ G.Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et. al.]. – J Hypertens., 2013. – Vol.31. – №.7. – P. 1281-1357.
117. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography [Текст] / [C. L. Manske, J. M. Sprafka, J. T. Strony et al.]. – American Journal of Medicine, 1990. – Vol. 89. – № 5. – P. 615 – 620.
118. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction [Текст] / [G. Marenzi, G.Lauri, E. Assanelli et al.]. – Journals of the American College of Cardiology, 2004. – Vol. 44. – P.1780 – 1785.
119. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality [Текст] / [G. Marenzi, E. Assanelli,

J. Campodonico et al.]. – *Annals of Internal Medicine*, 2009. – Vol. – 150. – № 3. – P.170 – 177.

120. Endothelial nitric oxide genotypes and haplotypes are not associated with end-stage renal disease [Текст] / [B. P. Marson, S. Dickel, M. H. Ishizawa et al.]. – *DNA Cellular Biology.*, 2011. – Vol. 30. – № 1. – P.55 – 59.

121. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing [Текст] / [P. B. Massion, O. Feron, C. Dessy et al.]. – *Circulation Research*, – 2003. – Vol.93. – P. 388 – 398.

122. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation [Текст] / [R. Mehran, E. D. Aymong, E. Nikolsky et al.]. – *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. – Vol.44. – P.1393 – 1399.

123. Mehran, R. Contrast – induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk [Текст] / R. Mehran. – *Kidney Int. Suppl.*, 2006. – №.100. – P. 11 – 15.

124. Mehran, R. ICON – A prospective, randomized, placebocontrolled trial of ioxaglate versus iodixanol in patients at increased risk for contrast nephropathy [Текст] / R. Mehran. – *Proceedings of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, 2006. – Vol. 3. – P. 10.

125. Replication protein A reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a –786T->C mutation associated with coronary spastic angina [Текст] / [Y. Miyamoto, Y. Saito, M. Nakayama et al.]. – *Human Molecular Genetics*, 2000. – Vol.9. – P. 2629 – 2637.

126. Glu298Asp and NOS4ab polymorphisms in diabetic nephropathy [Текст] / [A. Möllsten, M. Wessman, M. Svensson et al.]. – *Annals of Medicine*, 2006. – Vol. 38. – P. 522–528.

127. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality [Текст] / [P. A. McCullough, R. Wolyn, L. L. Rocher et al.]. – *Am. J. Med.*, 1997. – Vol. 103. – P. 368 – 375.

128. A metaanalysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media [Текст] / [P. A. McCullough, M. E. Bertrand, J. A. Brinker et al.]. – J. Am. Coll. Cardiol., 2006. – Vol. 48. – P. 692 – 699.

129. Risk prediction of contrast – induced nephropathy [Текст] / [P. A. McCullough, A. Adam, C. R. Becker et al.]. – American Journal of Cardiology, 2006. – Vol. 98. – P. 27 – 36

130. McCullough, P.A. Theophylline or aminophylline for the prevention of contrast - induced acute kidney injury [Текст] / P.A. McCullough, T. Larsen, J.R. Brown. – American Journal of Kidney Diseases, 2012. – Vol. 60. – №.3. – P. 338 – 339

131. Mueller, C. Prevention of contrast – induced nephropathy with volume supplementation [Текст] / Mueller, C. – Kidney International Supplement, 2006. – Vol.100. – P. 16 – 19.

132. Low hematocrit predicts contrast - induced nephropathy after percutaneous coronary interventions [Текст] / [E, Nikolsky, R. Mehran, Z. Lasic et al.]. – Kidney International, 2005. – Vol. 67. – P. 706 – 713.

133. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast – induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial [Текст] / [E. C. Nijssen, R. J. Renneberg, P. J. Nelemans et al.]. – Lancet, 2017. – Vol. 389. - № 10076. – P. 1312 – 1322.

134. Contrast – medium – induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min [Текст] / [U. Nyman, T. Almen, P. Aspelin et al.]. – Acta Radiol., 2005. – Vol. 46. – № 8. – P. 830 – 842.

135. Trimetazidine in the prevention of contrast – induced nephropathy after coronary procedures [Текст] / [O. A. Onbasili, Y. Yeniceriglu, P. Agaoglu et al.]. – Heart, 2007. – Vol. 93. – №.6. – P.698 – 702.

136. Ortiz, P.A. Cardiovascular and renal control in NOS – deficient mouse models [Текст] / P. A. Ortiz, J. L. Garvin. – American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2003. – Vol. 284. – P. 628 – 638.

137. Contrast material – induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study [Текст] / [P. S. Parfrey, S. M. Griffiths, B. J. Barrett et al.]. – New England Journal of Medicine, 1989. – Vol. 320. – P. 143 – 149.

138. Persson, P. B. Pathophysiology of contrast medium – induced – nephropathy [Текст] / P. B. Persson, P. Hansell, P. Liss. – Kidney International, 2005. – Vol. 68. – P. 14 – 22.

139. Pattern of NOS2 and NOS3 mRNA expression in human A549 cells and primary cultured AEC II [Текст] / [D. V. Pechkovsky, G. Zissel, T. et al.]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol., 2002. – Vol. 282. – №4. – P. 684 – 692.

140. Contrast – induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. [Текст] / [S. A. Pyxaras, G. Sinagra, F. Mangiacapra et al.]. – European Heart Journal, 2013. – Vol. 34. – № 1. – P. 3073.

141. Prevention of contrast – induced nephropathy by adequate hydration combined with isosorbide dinitrate for patients with renal insufficiency and congestive heart failure. [Текст] / [G. Qian, C. F. Liu, J. Guo et al.]. – Clinical Cardiology, 2019. – Vol.42. – №.1. – P. 21 – 25.

142. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast – induced acute kidney injury [Текст] / [C. Quintavalle, D. Fiore, M. F. De et al.]. – Circulation, 2012. – Vol. 126. – № 25. – P. 3008 – 3016.

143. Trimetazidine in the prevention of contrast – induced nephropathy after coronary angiogram [Текст] / [M. M. Rahman, S. S. Haque, B. Rokeya et al.]. – Mymensingh Medical Journal, 2012. – Vol.21. - № 2. – P. 292 – 299.



144. Reichek N. Clinical aspects of rheumatic valvular disease [Текст] / N. Reichek, J. C. Shelburne. , J. K. Perloff. – Progress in Cardiovascular Diseases, 1973. – Vol.15. – № 5. – P. 491 – 537.

145. Rich, M.W. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study [Текст] / M. W. Rich, C. A. Crecelius. – Archives of internal medicine, 1990. – Vol. 150. – P. 1237 – 1242.

146. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention [Текст] / [C. S. Rihal, S. C. Textor, D. E. Grill et al.]. – Circulation, 2002. – Vol.105. – №. 19. – P. 2259 – 2264.

147. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 96 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study [Текст] / [M. R. Rudnick, S. Goldfarb, L. Wexler et al.]. – Kidney Int., 1995. – Vol.47. – P. 254 – 261.

148. Association of eNOS gene polymorphisms with renal disease in Caucasians with type 2 diabetes [Текст] / [K. G. Santos, D. Crispim, L.H. Canani et. al.]. – Diabetes Research and Clinical Practice, 2011. – Vol. 91. – № 3. – P. 353–362.

149. The role of endothelial nitric oxide synthase gene G894T and intron 4 VNTR polymorphisms in hemodialysis patients with vascular access thrombosis [Текст] / [E. F. Sener, Ö.N Emiroğulları, F. Serhatlıoğlu et al.]. – Anatolian journal of cardiology, 2014. – Vol. 14. – № 3. – P. 239 – 243.

150. Sodium bicarbonate versus sodium chloride and oral N – acetylcysteine for the prevention of contrast – induced nephropathy in advanced chronic kidney disease [Текст] / [L. Shavit, R. Korenfeld, M. Lifschitz et al.]. – Journal of Cardiovascular Intervention, 2009. – Vol. 22. – № 6. – P. 556 – 563.

151. Risk Factors and outcome of hospital – acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study [Текст] / [N. Shusterman, B. L. Strom, T. G. Murray et al.]. – American Journal of Medicine, 1987. – Vol. 83. – P. 65 – 71.

152. Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: A randomized doubleblind trial of contrast – induced nephropathy in patients with chronic kidney disease [Текст] / [R. J. Solomon, M. K. Natarajan, S. Doucet et al.]. – Circulation, 2007. – Vol. 115. – № 25. – P. 3189 –3196.

153. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography intervention. [Текст] / [K. Spargias, E. Adreanides, E. Demerouti et al.]. – Circulation, 2009. – Vol. 120. – P. 1793 – 1799.

154. An additive effect of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms contributes to the of atherosclerosis in patients on dialysis [Текст] / [B. Spoto, F. A. Benedetto, A. Testa et al.]. – American Journal of Hypertension, 2007. – Vol. 20. – № 7. – P. 758 – 763.

155. Platelet to lymphocyte ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients with ST – segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [Текст] / [X. P. Sun, J. Li, W. W. Zhu et al.]. – Angiology, 2018. – Vol. 69. – №.1. – P. 71–78.

156. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in presence or absence of asynergy [Text] / [L.E. Teichholz, T. Kreulen, M.V. Herman, R. Gorlin]. – Am. J. Cardiol., 1976. – Vol. 37. – № 1. – P. 7 – 11.

157. AHA HDSS 2006. Heart Disease and Stroke Statistics 2006. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [Текст] / [Th. Thom, N. Haase, W. Rosamond et al.]. – Circulation, 2006. – Vol. 113. – № 6. – P. 85 –151.

158. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with Type 2 diabetes [Текст] / [A. K. Tiwari, P. Prasad, K. M. Kumar et al.]. – J Diabetes Complications., 2009. – Vol. 23. – № 2. – P.102 – 111.

159. Association between prophylactic hydration volume and risk of contrast-induced nephropathy after emergent percutaneous coronary intervention [Текст] / [C. Tongtao, Z. Jianbin, B. H. Weijie et. al.]. – Cardiol J., 2017. – Vol. 24. – № 6. – P. 660 – 670.

160. Toprak, O. Risk markers for contrast-induced nephropathy [Текст] / O. Toprak. – Am. J. Med. Sci., 2007. – Vol. 334. – №. 4. – P. 283 – 290.
161. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity [Текст] / [H. S. Trivedi, H. Moore, S. Nasr et al.]. – Nephron. Clin. Pract., 2003. – Vol. 93. – №.1. – P. 29 – 34.
162. Pathophysiology of contrast – induced nephropathy [Текст] / [J. Tumlin, F. Stacul, A. Adam et al.]. – Am. J. Cardiol., 2006. – Vol. 98. – P.14 – 20.
163. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism influences renal allograft outcome [Текст] / [M. Uyar, S. Sezer, F. N. Ozdemir et al.]. – Clin Transplant., 2014. – Vol. 28. – № 2. – P. 223 – 228.
164. Analysis of human bradykinin receptor gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in end – stage renal disease among malaysians [Текст] / [R. Vasudevan, P. Ismail, N. Jaafar et al.]. – Balkan J Med Genet., 2014. – Vol.17 – № 1. – P. 37 – 40.
165. Vaitkus, P. T. N – acetylcysteine in the prevention of contrast – induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses [Текст] / P. T. Vaitkus, C. Brar. – Am Heart J., 2007. – Vol.153. – № 2. – P. 275 – 280.
166. Platelet-to-lymphocyte ratio predicts contrast – induced acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. [Текст] / [Y. Velibey, A. Oz, O. Tanik et al.]. – Angiology, 2017. – Vol. 68. - № 5. – P. 419 – 427.
167. 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. [Текст] / [H.Watabe, A. Sato, T. Hoshi et al.]. – International Journal of Cardiology, 2014. – Vol. 174. – № 1. – P. 57 – 63.
168. Weisbord, S. D. Prevention of contrast – induced nephropathy with volume expansion [Текст] / S. D. Weisbord, P. M. Palevsky. – Clin J Am Soc Nephrol., 2008. – Vol. 3. – № 1. – P. 273–280.

169. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. [Текст] / [Weisbord, S.D. Gallagher M, Jneid H, et al.]. - The New England Journal of Medicine, 2018. – Vol.378. – P. 603-614.

170. Clinical Evidence About Effect of Acetylcysteine on Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Angiography: A Meta – Analysis [Текст] / [X. Wenchao, L. Xiangwen, L. Zhihai et.al.]. – Angiology, 2021. – Vol.72. – № 2. – P.105 –121.

171. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Prevention of contrast – induced nephropathy [Текст] / [St. Windecker, Ph. Kolh, F. Alfonso et al.]. – European Heart Journal, 2014. – Vol. 35. – №.37. – P. 2541–2619.

172. N – acetylcysteine for the prevention of contrast – induced nephropathy in patients with pre – existing renal insufficiency or diabetes: a systematic review and meta-analysis. [Текст ] / [K. Xin, H. Da-Yong, L. Chang-B et al.]. – Renal Failure, 2015. – Vol. 37. – № 10. – P. 297 – 303.

173. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene on end stage renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease [Текст] / [C. Xue, C. Zhou, L.J. Sun et al.]. – Nephrology (Carlton) 2014. – Vol. 19. – № 10. – P. 630 – 637.

174. Vitamins for Prevention of Contrast – induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Trial Sequential Analysis [Текст] / [Y. Xu, X. Zheng, B. Liang, J. Gao et al.]. – Am J Cardiovasc Drugs, – 2018. – Vol. 18. – № 5. – P. – 373 – 386.

175. Yang, Y. Rosuvastatin treatment for preventing contrast – induced acute kidney injury after cardiac catheterization: A meta-analysis of randomized controlled trials [Текст] / Y, Yang, Y. X Wu, Y.Z. Hu. – Medicine (Baltimore) 2015. – Vol. 94. – № 30. – P. 1226.

176. Predictive value of inflammatory factors on contrast – induced acute kidney injury in patients who underwent an emergency percutaneous coronary intervention [Текст] / [Y. Yuan, H. Qiu, X. Hu et. al.]. – Clinical Cardiology, 2017 – Vol. 40. – № 9. – P. 719 – 725.

177. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with end – stage renal disease: a systematic review and meta – analysis [Текст] / [Z. Yun, Y. Ping, T. Zong – Wu et al.]. – Ren Fail., 2014. – Vol. 36. – № 6. – P. 987 – 993.

178. Clinical effect of trimetazidine on prevention of contrast – induced nephropathy in patients with renal insufficiency: An updated systematic review and meta-analysis [Текст] / [Z. Ye, H. Lu, Q. Suet al.]. – Medicine (Baltimore), 2017. – Vol. 96. – № 9. – P.1-8.

179. Zintzaras, E. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta – analysis [Текст] / E. Zintzaras, A. A. Papathanasiou, I. Stefanidis. – Genet. Med., 2009. – Vol. 11. – № 10. – P. 695 – 706.

180. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study [Текст] / [H. Zhang, J. Plutzky, S. Skentzos et al.]. – Annals of Internal Medicine, 2013. – Vol. 158. – № 7. – P. 526 – 534.

181. Zhou, T. B. Association of endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism with the risk of end – stage renal disease [Текст] / T. B. Zhou, S. S. Yin. – Ren Fail., 2013. – Vol. 35. – P. 573 – 578.

182. Zorlu, C. Comparison of the Relationship Between Inflammatory Markers and Contrast – Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome After Coronary Angiography [Текст] / C. Zorlu, C. Koseoglu. – Angiology, 2020. – Vol. 71. – № 3. – P. 249 – 255

«Утверждаю»  
Зам. директора по клинической работе  
НЦКиТ имени академика  
Мирсаида Миррахимова при МЗКР  
к.м.н. Джумабаев М.Н.

«19» апреля 2022г.

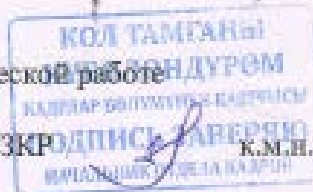
#### Акт внедрения № 1

- 1. Авторы внедрения:** Калиев Рысбек Рысмамбетович, Сагынбаева Гулзира Аскарбековна.
- 2. Наименование научно-исследовательской работы:** «Клинико-функциональные особенности острой контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца».
- 3. Краткая аннотация:** Контраст индуцированная нефропатия (КИН) является третьей по частоте причиной госпитального острого повреждения почек (ОПП). Особенности клинико – функциональных проявлений КИН среди различных предшествующих состояний изучены недостаточно, не вполне раскрыты особенности индукции контрастом нефропатии и изменения в последующем прогноза самой КБС. Эндотелиальная NO-синтаза (Туре III, NOS-3, eNOS), является ключевым ферментом, который участвует в гомеостатическом контроле сосудистого тонуса, гломерулярной микроциркуляции и других процессов и дисрегуляция работы данного фермента является одним из факторов развития КИН. Полиморфизм гена eNOS считается одним из основных предрасполагающих факторов для эндотелиальной дисфункции, которая наблюдается при КИН. Однако, роль генетического фактора полиморфизма гена eNOS для развития и тяжести КИН до конца не раскрыта. Изучение данного вопроса принесет новые знания патогенеза КИН при КБС с идентификацией предрасположенности, тяжести и клинических прогнозов.
- 4. Эффект от внедрения:** улучшение стратификации риска развития КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств, следовательно, своевременная диагностика и ее профилактика позволит снизить риск развития КИН у больных КБС.
- 5. Место и время внедрения:** отделение острого инфаркта миокарда НЦКТ (г. Бишкек) 19 апреля 2022г.
- 6. Форма внедрения:** использование показателей ПЦР полиморфизма гена эндотелиальной NO - синтазы (Туре III, NOS-3, eNOS) TT – генотип для

определения риска развития острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.

**Представитель организации, в которую внедрена разработка**

Зам. директора по клинической работе  
НЦКиТ имени академика  
Мирсанда Миррахимова при МЗК



к.м.н. Джумабаев М.Н.

**Представитель организации, от которого исходит внедрение**

Доцент кафедры факультетской терапии  
КТМА имени академика И.К. Ахунбаева

к.м.н. Саткыналиева З.Т.