

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ульяновский Государственный Университет»

На правах рукописи

Матюшина Валентина Вячеславовна

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ
С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Мензоров М.В.

Ульяновск

2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Концепция острого повреждения почек.....	13
1.2. Распространенность, факторы риска, биомаркеры, исходы острого повреждения почек.....	14
1.3. Острое повреждение почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	23
1.4. Факторы риска развития, исходы острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	34
2.3. Методы исследования.....	41
2.3.1. Анализ демографических и клинических особенностей пациентов	41
2.3.2. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии.....	42
2.3.3. Диагностика острого повреждения почек, хронической болезни почек.....	42
2.3.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	44
2.3.5. Оценка госпитального периода наблюдения.....	47
2.3.6. Методы статистической обработки полученных результатов.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Частота, тяжесть, клинические варианты острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	49
3.2. Факторы риска развития острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии	55
3.3. Разработка шкалы прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	65
3.4. Госпитальная летальность у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в зависимости от развития острого повреждения почек.....	70

3.5. Биомаркеры острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	73
3.5.1 Цистатин С в прогнозировании и ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	73
3.5.2. N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона в прогнозировании и ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	80
3.5.3. Эритропоэтин в прогнозировании и ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	95
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место, уступая лишь инфаркту миокарда (ИМ) и ишемическому инсульту в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [45]. Далеко не всегда ТЭЛА своевременно выявляется, нередко сопровождается осложнениями и даже летальным исходом [36; 207; 214]. Частота острого ухудшения функции почек у пациентов кардиологических блоков интенсивной терапии достигает 50 %, являясь одним из самых распространенных осложнений, часто не диагностируется и является одним из факторов неблагоприятного прогноза при ССЗ [95; 99; 128].

Проблема острого повреждения почек (ОПП) актуальна во всем мире [18; 30; 125; 129]. Распространенность ОПП и его прогностическое влияние при ТЭЛА изучены недостаточно [63; 110]. Имеющиеся данные ограничены несколькими, в большинстве своем ретроспективными исследованиями, в которых частота осложнения варьирует от 5 до 30%, при этом редко используются современные критерии диагностики ОПП («Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO), 2012) [54; 55; 75; 149]. На настоящий момент, оценка частоты ОПП выполнена и в двух регистрах ТЭЛА [41; 110], однако за исходный в этих исследованиях принимался базальный креатинин, который соответствует скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 75 мл/мин/1,73м² по формуле «Modification of Diet in Renal Disease» (MDRD), что могло привести к завышению частоты осложнения за счет ранее не выявленной хронической болезни почек (ХБП) [110].

В настоящее время опубликовано значительное количество работ, посвященных изучению влияния дисфункции почек на смертность, в том числе у пациентов с ТЭЛА. Исследования носили не только ретроспективный, но и проспективный характер [74; 114], проблема изучалась посредством метаанализов [120; 185].

Рядом авторов выявлена связь госпитальной, 30-, 90- 180-дневной и 1-, 2-х летней смертности со снижением функции почек, в других публикациях указанная ассоциация не была установлена [107; 127; 183].

Степень разработанности темы исследования

По теме острого повреждения почек у пациентов с ТЭЛА имеется мало публикаций [54; 93; 161]. В представленных работах, чаще всего одноцентровых, изучалось ОПП с применением различных критериев диагностики, что обусловило значительный разброс результатов [59; 110; 161]. Публикации, где проводился бы анализ клинических вариантов ОПП у пациентов с ТЭЛА - отсутствуют, в подавляющей части исследований отсутствовала даже оценка тяжести [54; 59]. В Российской Федерации (РФ) у пациентов с легочной эмболией (ЛЭ) ОПП исследовалось ретроспективно только в регистре «СИРЕНА» (Российский Регистр пациентов с тромбоемболией лёгочной Артерии) путем оценки разницы креатинина при поступлении относительно расчётного (базального) креатинина, а не его изменения в динамике, что не позволяло авторам оценить клинические варианты осложнения [41].

Отсутствуют работы, в которых бы предпринимались попытки сформировать методы ранней диагностики и прогнозирования ОПП при ТЭЛА, в том числе с использованием биомаркеров повреждения почек. В части исследований выявлено, что ОПП ухудшает прогноз у пациентов, в других нет [54; 120; 181; 185].

Стратификация тяжести, клинические варианты, связь с госпитальной летальностью, а также вопросы прогнозирования и ранней диагностики ОПП у пациентов с ТЭЛА, недостаточно ясны, что и определяет актуальность выполненного исследования.

Цель исследования

Определить клинические варианты, усовершенствовать диагностику и разработать способы прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту, тяжесть, клинические варианты острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.
2. Выявить факторы риска и разработать шкалу прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.
3. Определить роль биомаркеров гипоксии почек (эритропоэтин), повреждения почек (цистатин С), гемодинамического стресса (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови) в прогнозировании и ранней диагностике острого повреждения почек при тромбоэмболии легочной артерии.
4. Определить связь острого повреждения почек, его клинических вариантов с госпитальной летальностью при тромбоэмболии легочной артерии.

Научная новизна исследования

Определены клинические варианты ОПП при ТЭЛА.

Сформирована шкала прогнозирования ОПП при ЛЭ на основе независимых факторов риска.

Посредством многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что острое повреждение почек является предиктором госпитальной смерти независимо от известных ранее реклассификаторов риска смерти при ЛЭ: повышенного тропонина сыворотки крови и дисфункции правого желудочка (ПЖ). Определен преимущественно неблагоприятный клинический вариант ОПП при ТЭЛА - догоспитальное острое повреждение почек на фоне предшествующей хронической болезни почек.

Впервые установлено, что N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови (NTPROBNP) при ЛЭ обеспечивает прогнозирование ОПП в целом (патент на изобретение №2811655, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 15.01.24), ОПП на ХБП и раннюю диагностику догоспитального ОПП.

Выявлено, что цистатин С сыворотки крови (ЦИС) так же позволяет осуществлять прогнозирование ОПП в целом и ОПП на ХБП у пациентов с ТЭЛА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о частоте, структуре, факторах риска развития ОПП при ТЭЛА. Представлены доказательства того, что ОПП у пациентов с ЛЭ является независимым фактором риска развития госпитальной летальности.

Предложен способ и доказана возможность прогнозирования и ранней диагностики ОПП с использованием NTPROBNP и ЦИС. Представлены доказательства неэффективности эритропоэтина (ЭРПО) в этой роли.

Выявление неблагоприятных клинических вариантов ОПП позволит уточнить риск госпитальной смерти и применить методы ее профилактики при ТЭЛА.

Разработанная шкала риска и использование биомаркеров (NTPROBNP и ЦИС) обеспечивают прогнозирование ОПП при ТЭЛА, что позволит своевременно применить оптимальную стратегию профилактики и лечения ОПП и, тем самым, улучшить прогноз.

Методология и методы диссертационного исследования

В основе методологии данного исследования лежат анализ и обобщение литературных данных, изучающих кардиоренальные взаимоотношения, в том числе при ТЭЛА, оценка степени разработанности и актуальности работы.

На основе научной гипотезы, исходя из сформулированных цели и задач, были разработаны дизайн и схема исследования, что послужило основой для выбора методов исследования: статистических, лабораторных, инструментальных и физических. Исследование запланировано как открытое, проспективное, продольное, когортное и отвечает принципам методологии. Во всех случаях постановка диагноза осуществлялась на основе Клинических рекомендаций министерства здравоохранения РФ, а при их отсутствии с применением Клинических рекомендаций профильных профессиональных сообществ РФ. В качестве инструмента для выполнения статистических расчетов применялись программные продукты STATISTICA 10.0 (StatSoft) и MEDCALC 11.6 (MedCalc Software).

Положения, выносимые на защиту

1. Тромбоэмболия легочной артерии сопровождается развитием острого повреждения почек в 35% случаев, преобладают пациенты с 1 стадией тяжести (71%) и догоспитальным вариантом ОПП на фоне предшествующей ХБП (38%). Острое повреждение почек связано с увеличением госпитальной летальности, достигающей при догоспитальном ОПП на ХБП - 75%.
2. Разработанная шкала, основанная на независимых факторах риска (сатурация кислорода в крови менее 93%, хроническая сердечная недостаточность ПА-III

стадии, систолическое давление в легочной артерии более 60 мм.рт.ст., креатинин сыворотки крови более 123 мкмоль/л) обеспечивает надежное прогнозирование ОПП при ТЭЛА в 2/3 случаев;

3. Цистатин С и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови обеспечивают прогнозирование ОПП в целом, ОПП на ХБП, а последний и раннюю диагностику догоспитального ОПП. Диагностические возможности эритропоэтина оказались неудовлетворительными.

Степень достоверности

Достоверность полученных автором результатов подтверждается существенным по объему клиническим материалом (121 пациент с ТЭЛА), использованием рекомендованных, информативных методов диагностики, а также определенных способов обработки полученных данных с помощью статистических методов. Материалы диссертации собраны автором и достоверны, о чем свидетельствует имеющееся заключение комиссии по проверке первичной документации. Автор диссертации лично писал текст работы.

Апробация результатов

Результаты диссертационной работы были доложены на конференции по неотложной кардиологии Приволжского федерального округа (Ульяновск, март 2019 г.), IV, V и VIII Всероссийской научно-практической конференции “Нижегородская зима” (Нижний Новгород, 2020, 2021, 2024 г.), Всероссийском форуме молодых кардиологов “От противоречий к инновациям в современной кардиологии” (Самара, 2020, 2021 г.), IX Всероссийской конференции с международным участием

«Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2020 г.), 16 национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2021 г.), VI съезде терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2023 г.).

Отдельные результаты диссертации были удостоены дипломами за занятие призовых позиций на конкурсах молодых кардиологов в рамках III, IV, VIII Всероссийской научно-практической конференции «Нижегородская зима» (Нижний Новгород, 2019, 2020, 2024 г.), молодых терапевтов в рамках VI съезда терапевтов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2021 г.) и на 16 национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2021 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в повседневную работу кардиологического отделения Государственного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска» (ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска), ежедневную работу отделений сердечно-сосудистой хирургии с палатой реанимации и интенсивной терапии ООО «Альянс клиник плюс», ООО «Альянс клиник Свяга». Результаты проведенного исследования находят свое применение в образовательной деятельности кафедры терапии и профессиональных болезней Медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России).

Личный вклад автора

Разработка и реализация диссертационного исследования проведена лично автором, включая детальный анализ как отечественных, так и иностранных научных работ, относящихся к теме диссертации. Автор самостоятельно занимался набором пациентов с последующим формированием исследовательских групп, разработкой дизайна исследования, проведением клинического наблюдения за пациентами, статистической обработкой данных, подготовкой научных материалов для публикаций по теме диссертации, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международную базу цитирования Scopus, а также написания патента.

Автор лично составил текст диссертационной работы с ее последующей подачей на защиту.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа выполнена в строгом соответствии с паспортом научной специальности 3.1.18 – Внутренние болезни (направления исследования: 1, 2, 3, 5) и проведена в рамках НИОКР, регистрационный номер 114122340110 «Патология сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек» согласно инициативному плану научной школы Медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России.

Публикации по теме диссертации

Основные положения диссертационной работы представлены в 15 научных работах, в их числе 3 опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них две в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Также, результаты диссертации легли в основу полученного патента на изобретение (№2811655, зарегистрированного в Государственном реестре изобретений РФ 15.01.24).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста, из них на 3 страницах - список сокращений, на 26 страницах – список использованной литературы. Структура работы включает в себя «введение»; «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований», «обсуждение результатов исследования»; «выводы», «практические рекомендации», «перспективы дальнейшей разработки темы», «список сокращений» и «список литературы». Данная работа имеет 21 рисунок, 20 таблиц, а также 2 клинических примера. В списке используемой литературы содержится 219 источников, среди которых 41 – работ отечественных учёных и 178 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Концепция острого повреждения почек

По мере накапливания знаний об ОПП, стали появляться данные, что даже при незначительном увеличении креатинина в сыворотке крови ухудшается прогноз у этих пациентов [167]. В 2003 году фонд KDIGO опубликовал первые клинические рекомендации по ОПП [197]. Эксперты фонда в 2012 году сформировали четкие критерии диагностики, классифицировали клинические варианты, разработали единые подходы к профилактике и лечению пациентов с ОПП [75]. Рекомендации KDIGO являются едиными во всем мире и по сегодняшний день [122; 129]. Конечно, они не лишены критики экспертов и, вероятно, в будущем будут модифицироваться и улучшаться [8; 47; 168]. В 2015 году опубликовались клинические национальные рекомендации Российского научного общества нефрологов России (НОНР) [32; 33]. А в 2020 году в свет вышли усовершенствованные клинические отечественные рекомендации, совместно написанные НОНР, Ассоциацией нефрологов и анестезиологов-реаниматологов России, Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции [13].

Следует сказать, что российские рекомендации в большой степени соответствуют международным. ОПП, исходя из современных представлений, может быть диагностировано при наличии любого из критериев: «Увеличение креатинина сыворотки крови на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 часов»; или «Повышение креатинина в 1,5 раза и более по сравнению с исходным уровнем (если он известен, или предполагается в течение предшествующих 7 дней)»; или «Уменьшение объема мочи <0,5 мл/кг/час за 6 часов» [13; 32; 33; 75].

Классификация ОПП основывается на уровне увеличения креатинина в сыворотке крови и динамике почасового диуреза и разделена по стадиям тяжести [13;

32; 33; 75]. Классификация клинических вариантов ОПП прописана в Российских Рекомендациях по ОПП (2020) [13].

Изучая пациентов с ССЗ, у которых развилось ОПП, следует упомянуть о понятии кардиоренальных синдромов (КРС). На данный момент термин КРС используется в концепции 5-и типов Ronco С., предложенной в 2008 году [69]. В дальнейшем эту концепцию дополнили эксперты «Acute Dialysis Quality Initiative» (ADQI) [70]. Известно пять типов КРС, и на сегодняшний день термин КРС понимается как «заболевания сердца и почек, при которых острая или хроническая дисфункция одного органа может вызывать острую или хроническую дисфункцию другого» [31; 69; 70]. Резкое ухудшение работы почек может не только служить индикатором тяжести состояния, но также оказывать негативное влияние на прогрессирование болезней сердца и сосудов, что способствует увеличению количества случаев сердечно-сосудистых осложнений [25]. В данной работе особое значение представляют КРС I (острый кардиоренальный) и III (острый ренокардиальный) типа.

1.2. Распространенность, факторы риска, биомаркеры, исходы острого повреждения почек

ОПП верифицируется в стационаре у каждого пятого пациента, а в экстренных больницах с большим количеством реанимационных отделений с еще большей частотой [146; 151; 219]. По данным исследования, проведенного в Соединенных Штатах Америки, где анализу подверглись почти 32 тыс. госпитализаций, ОПП развилось в 18% случаев [125]. Самый крупный метаанализ Susantitaphong P. и соавторов продемонстрировал частоту ОПП в 22% [219]. Bagshaw S.M. и соавторы еще в 2008 году опубликовали данные, на основании которых можно сделать выводы, что реанимационные пациенты чаще имеют ОПП- в 36% случаев [47], в исследовании Hoste E.A. и соавторов – в 67% [186], а в ретроспективном

исследовании Yang X. и соавторов, ОПП развилось у 44% пациентов [52]. По данным Bouchard J. и Mehta R., частота ОПП в Северной Америке, Европе и Океании у госпитализированных пациентов достигает 20% [65]. Неоднородность в применении унифицированных критериев классификации ОПП, наряду с разнообразием в популяциях, может служить объяснением наблюдаемых различий частоты распространённости ОПП [113]. Более 70% случаев ОПП среди госпитализированных пациентов представлено 1 нетяжёлой стадией, а ОПП, которое требует заместительной почечной терапии (ЗПТ) наблюдается в 0,1% случаев [125; 219]. Имеются данные, что ОПП развивается как острое послеоперационное осложнение, возникающее после кардиохирургических операций [035]. В некоторых исследованиях продемонстрированы данные, что в послеоперационный период у каждого 3 пациента наблюдалось развитие ОПП [11], а в некоторых работах ОПП развивалось у каждого 2, что существенно влияло на результаты хирургического лечения [035].

К сожалению, в России отсутствуют обширные эпидемиологические сведения о распространённости ОПП. Несмотря на это, данные, полученные в ходе одноцентровых исследований России, показывают, что общая распространённость данного осложнения сравнима с показателями в развитых странах [5; 6; 19; 22; 24; 41].

Во всём мире заболеваемость ОПП растёт [88; 112]. В публикации Hsu C. Y. и соавторов приведены данные о росте частоты острой почечной дисфункции (ПД), в том числе, нуждающейся в проведении ЗПТ, в 1,5 раза у пациентов Соединенных Штатов Америки в период с 1996 по 2003гг. [78]. Waikar S.S. и соавторы указали на аналогичную тенденцию: количество случаев диагностированной острой ПД с 1988 по 2002 гг. возросло, аналогичным образом увеличилась общая потребность в диализе [216]. В рамках канадского когортного исследования, проведенного между 1996 и 2010 годами, также наблюдалось значительное увеличение необходимости в ЗПТ [72]. Эксперты при анализе данных определили следующие причины подобного явления: во-первых – постарение населения, сопровождающееся ростом потребности в инвазивных, иногда агрессивных медицинских вмешательствах; во-вторых – настороженность врачей в отношении ОПП, а как следствие, более частый контроль креатинина сыворотки крови (СКР), более

раннее начало ЗПТ [72; 78]; в-третьих – большое число людей с низким доходом (доход ниже среднего выявлен у 85% пациентов с ОПП) [129]. Следует отметить, что в странах с высоким уровнем дохода частота ОПП ниже, чем в странах с доходом от низкого до среднего. Исходы ОПП могут быть аналогичны или даже более тяжелыми у пациентов в странах с низким доходом [113].

В рекомендациях 2012 года KDIGO эксперты опубликовали классификацию факторов риска, которые способствовали более частому развитию ОПП [75]. Исходя из способности воздействовать на факторы, выделили модифицируемые и немодифицируемые [129; 195]. Из всех факторов риска наибольшее внимание уделяется пожилому возрасту [15, 57; 178]. Связь пожилого возраста с развитием ОПП обусловлена снижением резерва почек в связи со старением, частым развитием сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, которые несомненно приводят к снижению почечного резерва [12; 42; 145].

По ряду исследований, хирургическое вмешательство любой этиологии ассоциировано с развитием послеоперационного ОПП [101; 158].

Из числа факторов риска также выделяют гиповолемию, женский пол, дегидратацию, гипоксию, гипотонию [3; 75; 165; 189]. В последнее время активно изучают молекулярно-генетические факторы развития ОПП, но все же их влияние пока не доказано [11; 35; 215].

Если говорить о клинических состояниях, вследствие которых может остро ухудшаться функция почек, следует обозначить ХБП [75; 121]. По данным многих исследований, ХБП увеличивает риск возникновения ОПП [123]. Еще одно заболевание, которое ассоциировано с ОПП - сердечная недостаточность (СН) [3; 44; 116], причем не только со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), но и других вариантов [61; 75; 92]. Установлено, что СД увеличивает вероятность развития ОПП [92; 123; 195]. Наличие таких заболеваний как сепсис, анемия, онкология, также способствует развитию ОПП [2; 3; 48; 189].

Как факторы риска ОПП выделяют медикаментозные препараты, применяемые пациентами [33; 62; 75; 86]. Чаще упоминаются нестероидные противовоспалительные препараты, которые не только угнетают ауторегуляцию почечного

кровотока, но и напрямую негативно влияют на почечную паренхиму [33; 56; 62]. Кроме того, использование диуретиков, антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРАII), вазопрессоров, противоопухолевых препаратов, аминогликозидных антибиотиков, рентгено-контрастных средств (РКС), которые доказано обладают нефротоксичностью, могут способствовать развитию ОПП [3; 62; 75; 89]. Частота контраст-индуцированного ОПП (КИ-ОПП) занимает ведущие позиции среди всех причин развития ОПП, достигая до 30% случаев [10; 187]. В случае, если исследование, предполагающее введение РКС, проводилось в плановом порядке, а функция почек идентифицировалась как сохранная - в таких условиях частота КИ-ОПП не превышала 2% [16]. Однако, если исследование, предполагающее введение РКС, выполнялось пациентам в крайне тяжелом состоянии, то в таком случае, ОПП могло встречаться у половины пациентов [32]. В основе патогенетических механизмов КИ-ОПП выделяют ряд факторов, которые играют роль в развитии данного осложнения и в тяжести его течения. К ним относятся непосредственное токсическое влияние РКС на эпителий почечных канальцев, ухудшение гемодинамики почек, а также воспалительный ответ и тубулярная обструкция [56; 85; 136]. Таким образом, факторы риска развития КИ-ОПП можно поделить на связанные с пациентом и связанные с проведением лучевой процедуры [75; 205]. К первым относятся прежде всего имеющееся нарушение почечной функции [10; 144; 198]. Ко вторым - тип контрастного вещества, осмолярность контраста, его вязкость [79; 85]. Известно, что высокоосмолярные РКС приводят к увеличению осмотического давления внутри канальцев почек, что в свою очередь ведет к поражению их эпителия [85]. Более высокая вязкость РКС приводит к большему времени присутствия контраста в канальцах почек, что в свою очередь приводит к увеличению длительности повреждающего действия [32; 85]. Также, из факторов риска развития КИ-ОПП выделяют дозу контраста, а также способ его введения [75; 124; 200]. Отмечено, что, если вводить контраст внутриаартериально, частота ОПП возрастает [132; 174]. Это объясняется тем, что при артериальном способе введения, йодсодержащий препарат оказывает быстрое, прямое токсическое воздействие на эпителий канальцев почек [76; 98].

За исключением традиционных показателей, таких как сывороточный креатинин и диурез, для диагностики ОПП широко обсуждается возможность использования специфических биологических маркёров [15; 28; 86; 177]. За последние 8 лет опубликовано свыше 1700 публикаций на тему прогнозирования ОПП при помощи биомаркеров [56]. Среди них выделяют белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP), липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек 1 (KIM-1), ЦИС, интерлейкин-18 (IL-18) как наиболее исследованные в этой области. В исследовании Соса S.G. и соавторов определено, что из этого ряда биомаркеров, лишь увеличение концентраций IL-18 и KIM-1 в моче связано с продолжительностью ОПП [108]. А в работе Malhotra R. и соавторов было выявлено, что использовать биомаркеры с целью прогнозирования ОПП можно только лишь в сочетании с определением креатинина в сыворотке крови [142].

Ранним индикатором ПД в виде ишемии, а также токсического поражения почек является NGAL, он заметно повышается как в сыворотке, так и в моче [150]. Albert C. и соавторы определили пороговое значение NGAL в моче для тяжёлого ОПП и им стала концентрация более 580 нг/мл [150]. В исследовательской работе, проведённой Ефремовцевой М. А., было выявлено, что, когда концентрация NGAL в моче пациента при поступлении превышает 60,1 нг/мл, это связано с развитием ОПП и повышает вероятность смерти во время госпитализации [3].

Использование биомаркеров неплохо изучено у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам [035]. Уровень L-FABP повышается в результате реактивного кислородного стресса, вследствие ишемии почек, что приводит к увеличению его выделения с мочой. Он может использоваться в качестве биомаркера для раннего выявления острой ПД после проведения хирургических вмешательств в области сердца [81]. Аналогичным образом проявил себя NGAL в моче. Через три часа после вмешательства его уровень составлял $950,5 \pm 827,9$ мкг/г при наличии ОПП и $430,0 \pm 250,6$ мкг/г в группе без ОПП ($p < 0,05$) [81]. Также, в ходе ранее проведенных исследований анализировался такой показатель как FABP

сердечного типа. Доказано, что трехкратное повышение вероятности развития ОПП коррелировало с увеличением FABP сердечного типа на одну единицу [67].

KIM-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин 1 типа, обычно экспрессирующийся в клетках проксимальных почечных канальцев при ишемических и нефротоксических состояниях. У пациентов, перенесших операцию на сердце, уровень KIM-1 при ОПП был выше, чем в контрольной группе без него [210]. В дополнение к этому, некоторые ученые предложили применять сочетание нескольких биомаркеров, включая измерение KIM-1 и NGAL в моче в разные дни госпитализации пациента, с целью повышения точности прогнозирования ОПП [159]. Также, в исследовательской работе Ефремовцевой М.А. приведены данные, что при концентрации KIM-1 свыше 0,519 нг/мл в день госпитализации пациента, возрастает риск развития ОПП и растет число случаев смерти в стационаре [3].

В 2022 г. был опубликован крупный Китайский систематический обзор и мета-анализ с участием 7183 пациентов, посвященный изучению IL-18 в моче как прогностического маркера ОПП, по результатам которого установлено, что он может служить достаточно надежным предиктором развития ОПП [204]. IL-18 так же обсуждался в качестве предполагаемого раннего прогностического биомаркера ОПП после проведенного хирургического вмешательства на сердце с применением технологии искусственного кровообращения [211]. По результатам исследования выявлено, что уровень IL-18 увеличивался через 4-6 часов после проведенного вмешательства, а через 12 часов уровень IL-18 достигал максимальной концентрации. В ходе исследования выявлена связь между длительностью течения ОПП, которая определялась количеством дней, и уровнями концентрации NGAL мочи и IL-18 через 4 часа [211]. Однако, по результатам одноцентрового проспективного обсервационного исследования Naase M. и соавторов было установлено, что IL-18 не представляет ценности для прогнозирования ОПП, поскольку его уровень в моче через сутки после проведенного хирургического вмешательства не зависел от наличия ОПП [212].

ЦИС еще один маркер, который продемонстрировал неплохие возможности в ранней идентификации ОПП различной этиологии [64; 162; 202]. В

исследовании, проведенном в 2022 году Pilarczyk. К. и соавторами было выявлено, что ЦИС обладает значительной точностью в предсказании развития и прогрессирования ОПП, в отличие, к примеру, от тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и белка 7, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-7) [162]. В 2023г. Нао Х. и соавторы исследовали возможности ЦИС как предиктора развития ОПП у пациентов в критическом состоянии отделения реанимации и неотложной терапии. Определено, что концентрация ЦИС достоверно была выше при наличии повреждения почек [202].

С целью ранней верификации ПД в виде ОПП, последние годы активно изучается TIMP-2 и IGFBP-7 [166; 209]. У пациентов после эндопротезирования аортального клапана при значении TIMP-2 и IGFBP-7 в моче более 0,3 единиц, риск тяжелого ОПП был в семь раз выше [94]. В проспективном когортном исследовании 2019г. Ferrari F. и соавторов приведены следующие данные: если у пациентов уровень TIMP-2 и IGFBP7 превышает 0,3 нг/мл²/1000, вероятность развития ОПП удваивается по сравнению с теми случаями, когда эти показатели не превышают указанную концентрацию (ОШ 2,08; 95% ДИ 1,27–3,42; p = 0,004). Кроме того, небольшое увеличение концентраций этих биомаркеров на 0,1 нг/мл²/1000 увеличивало вероятность развития ОПП на 2% (ОШ 1,21; 95% ДИ от 1,07 до 1,36; p=0,002), указывая на значимость этих биомаркеров в прогнозировании риска ОПП [190].

ЭРПО – секретируется тубуло-интерстициальными почечными клетками, его концентрация снижается при повреждении почек [191]. Эксперименты показали, что уровень ЭРПО обычно повышается в течение первых 48 часов ОПП, а затем постепенно снижается [102]. Мензоров М.В. и соавторы в своем исследовании изучали ЭРПО в ходе поиска прогностических факторов развития ОПП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [23]. Для исследования отбирались пациенты, которым не подразумевалось госпитальное введение РКС. По результатам исследования выявлена корреляция между повышением уровня ЭРПО >10,5 мМЕ/мл и развитием ОПП. Чувствительность и специфичность составили 71% и 67% соответственно (AUC=0,73) [23].

Биомаркер гемодинамического стресса NTPROBNP, также привлекает внимание как потенциальный предиктор ОПП в самых разных клинических условиях [51; 66; 119]. Высокий уровень NTPROBNP в сыворотке крови отражает гемодинамическую нестабильность, повышение растяжимости отдельных участков миокарда, региональное и глобальное нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ, а также локальную ишемию миокарда. Все эти факторы непосредственно могут влиять на работу почек и вызывать острое нарушение их функции [4; 152; 153]. В 2020г. опубликован первый крупный мета-анализ с участием 2832 пациентов, посвященный изучению прогностических возможностей NTPROBNP при КИ-ОПП у пациентов с ОКС, которым выполнялась коронарография. Исходя из данных, есть основания считать, что NTPROBNP может выступать в качестве надежного прогностического маркера КИ-ОПП. Тем не менее, для уточнения их наилучших пороговых значений и диагностического потенциала, особенно в сочетании с другими биомаркерами, требуется проведение дальнейших исследований высокого качества [26; 66]. Также, в определенных группах исследуемых, а именно при наличии у них острой декомпенсации СН, установлены неплохие прогностические возможности указанного биомаркера в отношении ОПП [4]

В 2020г. проведено международное многоцентровое исследование «RUBY», в котором тестировались биомаркеры лиганд 14 хемокина (мотив С-Х-С), ЦИС, КИМ-1, NGAL в моче как предикторы развития ОПП, которое диагностировалось согласно рекомендациям KDIGO (2012). По результатам исследования установлено, что лиганд 14 хемокина (мотив С-Х-С) показал своё превосходство в отношении прогнозирования ОПП в отличии от других вышеуказанных биомаркеров, а его новаторское открытие может способствовать определению новых терапевтических подходов к ОПП [118].

Стандартные критерии KDIGO (2012) представляют собой инструмент, позволяющий выявить ОПП в срок от 6 часов до 7 дней. Однако, принимая во внимание, что тяжесть состояния пациентов, у которых предполагается развитие ОПП может быть идентифицирована как тяжелая и крайне тяжелая, требуется поиск более быстрых альтернативных механизмов ранней диагностики. В 2019 году

эксперты ADQI с учётом накопившихся данных в согласительном документе предложили рассмотреть возможность модификации критериев KDIGO, дополнив биомаркерами, признав при этом существующий дефицит знаний о них, который следует восполнить и прежде всего определиться со значением их нормы [177]. Возможно, что скоро в повседневной медицинской практике начнут активно использовать новые биомаркеры для раннего обнаружения ОПП и для определения момента начала ЗПТ [11; 14; 142], и нельзя исключить, что использование комбинации биомаркеров для диагностики повреждения почек может являться наиболее точным подходом [16].

По данным исследований, ОПП достоверно влияет на госпитальную летальность [2; 100; 106]. У пациентов с ОПП госпитальная летальность чаще превышает 20% [47; 48; 156; 186]. Так, М.В. Мензоров в своей диссертационной работе определил, что у пациентов с ОКС, ОПП ассоциировано с госпитальной летальностью [9]. Подобная связь также установлена в исследовании Bagshaw S.M. и соавторов у пациентов отделения интенсивной терапии [47].

Анализируя источники литературы, можно прийти к выводу, что ОПП, перенесенное во время госпитализации, оказывает отрицательное воздействие на дальнейший прогноз пациентов [14; 52; 56; 82; 139; 193]. Также установлено, что ОПП увеличивает смертность после того, как пациент покидает стационар [139; 157; 160]. Уже имеется достаточно работ, в которых четко определено, что ОПП влияет на исход пациента в течение 10 лет наблюдения [71; 145; 160]. Необходимо указать, что смертность пациентов с ОПП выше в развивающихся странах, что скорее всего связано с недоступностью медицинской помощи [137; 189].

ОПП способствует повышению вероятности развития ХБП, ее усугублению, значительно снижает качество жизни пациентов, повышает шансы наступления инвалидности в данной группе пациентов, при этом увеличивая финансовые расходы государства на ведение таких пациентов [52; 77]. К сожалению, как показывают исследования, многие пациенты, страдающие от ОПП, не только не знают о серьезности своего заболевания, но и не осознают, какие факторы могут спровоцировать повторное развитие осложнения [133]. Кроме того, среди врачей также

случаются трудности в дифференциальной диагностике ОПП, острой болезни почек (ОБП) и ХБП, особенно при первичной госпитализации пациента [27].

У пациентов, которые столкнулись с ОПП, вероятность развития ХБП значительно возрастает по сравнению с теми исследуемыми, у кого ОПП не развивалось [52; 77; 155]. В работе Schmitt R. и соавторов, у пациентов 65 лет и старше, ОПП увеличивало риск прогрессирующего ухудшения функции почек на 30% [178]. В ретроспективном исследовании Yang X. и соавторов определено, что ОПП является независимым предиктором развития ХБП, преимущественно 3 стадии [52]. В публикации Keisuke S. и соавторов с участием 21939 пациентов из одной из клиник Японии было выявлено, что повторное возникновение ОПП в течение 21 дня после первого случая является индикатором неблагоприятного прогноза [60]. Одно из важнейших следствий ОПП - применение у ряда пациентов ЗПТ. По данным ряда зарубежных исследований, наблюдается значительное увеличение необходимости в ЗПТ [143]. После перенесенного ОПП в 8-40% случаев функция почек не восстанавливается [195]. По данным исследования Hoste E.A. и соавторов необходимость ЗПТ у пациентов с ОПП достигает 5% [186], а в исследовании Zhang J. И соавторов она достигла 13% [109]. Причем, риск применения ЗПТ даже после полного восстановления функции почек сохраняется и равен 10% на протяжении нескольких лет после того, как пациент покидает стационар [32].

1.3. Острое повреждение почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

ТЭЛА – это состояние, которое может осложняться нарушением функции почек [20; 37; 173]. Вследствие обструкции легочной артерии (ЛА) тромбом и блокирования/сужения сосудов легочной артерий повышается легочное сопротивление, а затем давление в ПЖ также увеличивается. Гемодинамическая дестабилизация ПЖ приводит к уменьшению нагрузки на ЛЖ и, как следствие, к системной гипотензии [172]. Повышенное центральное венозное давление (ЦВД), гипоксемия и

СН приводят к гипоперфузии органов и могут быть факторами, влияющими на возникновение ОПП [84; 182]. Возникающая гипоксемия в результате недостаточности легочного кровообращения приводит к ишемическому повреждению почек [141]. Повышение венозного давления вызывает снижение трансгломерулярного градиента давления и ухудшает почечную перфузию. Этот механизм также активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и симпатическую нервную систему, что провоцирует дальнейшее ухудшение функции почек [111]. Таким образом, ЛЭ может вести к ОПП по нескольким механизмам, включая гипоперфузию вследствие обструктивного шока, нефропатию, вызванную РКС, вводимыми при компьютерной томографической ангиографии ЛА (КТА ЛА), венозную застой, кровотечение, недавнюю операцию, рак и прочее [110].

Функции сердечно-сосудистой системы и почек тесно взаимосвязаны [40]. Нарушение функции почек является хорошо известной причиной повышенной смертности и заболеваемости пациентов с СН и/или ишемической болезнью сердца (ИБС) [17; 53]. ПД, в свою очередь, ранее была идентифицирована как независимый маркер заболеваемости и смертности пациентов с ТЭЛА [120; 185]. По данным базы NIS в процессе анализа более чем 30 миллионов стационарных медицинских выписок были получены данные о том, что чем тяжелее ПД, тем в большей степени возрастает риск возникновения ТЭЛА [173].

Почечный артериальный кровоток считается наиболее важным фактором, определяющим СКФ. Однако, все больше данных свидетельствует о том, что повышенное ЦВД так же влияет на функцию почек [182; 170]. Кроме того, в регуляции СКФ принимает участие ряд нейрогуморальных медиаторов [105]. Снижение СКФ при ТЭЛА можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, нарушение артериального кровотока может привести к снижению СКФ. Снижение сердечного выброса (СВ) связано с уменьшением преднагрузки на ЛЖ, что является результатом ряда механизмов, включая увеличение легочного сосудистого сопротивления, смещение межжелудочковой перегородки, межжелудочковую асинхронию и/или опосредованное перикардом взаимодействие правого и левого желудочков [192].

Отмечается, что у пациентов с ТЭЛА возможно появление венозного застоя, в свою очередь внезапная перегрузка давлением в малом круге кровообращения по причине ЛЭ может привести к острой дисфункции ПЖ, наряду с трикуспидальной регургитацией (ТР) и как следствие - к «застою в почках», а затем и их повреждению [116].

Клинические случаи развития ОПП у пациентов с ТЭЛА недостаточно представлены в литературе [73]. Dadfarmay S. и соавторы в своем исследовании предположили, что развитие олигурии у пациента с массивной ТЭЛА было прямым следствием острой тяжелой легочной гипертензии, спровоцированной ЛЭ. Это подтверждается наблюдением, что диурез значительно уменьшился сразу после эпизода ЛЭ и последующим исчезновением олигурии после эмболэктомии [89]. Считается, что ОПП у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ связано со снижением СВ [138]. Механизмы же ОПП в условиях дисфункции ПЖ изучены недостаточно хорошо [192]. Низкий СВ может возникнуть в результате правожелудочковой недостаточности вследствие острой тяжелой легочной гипертензии, что приводит к уменьшению наполнения ЛЖ [192]. Однако снижение сердечного индекса само по себе вряд ли может объяснить выраженное снижение диуреза в данном клиническом примере. Как показало исследование Ljungman S. и соавторов обычно СКФ не снижается до тех пор, пока сердечный индекс не упадет ниже 1,6 л/мин [138]. При анализе подгрупп исследования ESCAPE среди всех гемодинамических параметров только более высокое значение ЦВД коррелировало с более низкой СКФ [68].

Существует мало данных о частоте и тяжести ОПП у пациентов с ТЭЛА несмотря на то, что они, по-видимому, подвержены высокому риску развития этого осложнения. [54; 59; 73; 110]. В 2017 году проведено исследование, целью которого являлась верификация ОПП у пациентов, поводом госпитализации которых служила ЛЭ. В исследовании приняло участие 7588 пациентов азиатской популяции. ОПП верифицировалось и кодировалось по международной классификации болезней (версия 10) – «острая почечная недостаточность - N17» [54]. По результатам ретроспективного когортного исследования это осложнение

зарегистрировано всего в 372 случаях (4,9%) [54]. В результате многофакторного анализа было установлено, что массивная ТЭЛА является независимым предиктором развития острой почечной недостаточности (ОР (относительный риск): 2,92; ДИ (доверительный интервал) 95%: 2,28–3,76, $p < 0,001$). Оценка тяжести острого нарушения функции почек при ТЭЛА в этой работе не проводилась [54]. Опубликованы результаты и других исследований, посвященных верификации ОПП у пациентов, госпитализированных с ЛЭ. Trimaille A. и соавторы представили результаты проспективного исследования в котором приняли участие 678 пациентов европейской популяции. В основе верификации ОПП лежало увеличение СКР на 25% от первоначального значения, и частота ОПП составила 19% [59]. Приведены результаты исследования Alhassan M.A. и соавторов, которое проводилось протяжении 6 лет, начиная с 2015 г., на базе госпиталя, располагающегося на территории Саудовской Аравии. В исследовании принял участие 121 пациент. В качестве критерия для диагностики ОПП авторами использовалось повышение сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл в течение 48 часов с момента госпитализации. У 15,8% пациентов с ТЭЛА подтверждено наличие осложнения [55].

На данный момент в свободном доступе можно ознакомиться с данными крупномасштабного регистра ЛЭ - RIETE. Этот регистр зафиксирован как первый в своем роде, где диагностика ОПП проведена в строгом соответствии с уже традиционными Рекомендациям KDIGO, 2012. В исследование включено 21131 пациентов с ТЭЛА. В ходе данного исследования оценивался не только факт наличия ОПП у пациентов с ТЭЛА, а также верифицировалась стадия осложнения. ОПП диагностировано у 29% пациентов. При определении стадии тяжести ОПП, 21% - имели 1 стадию, 7% пациентов – 2 стадию и 2% - 3 стадию, соответственно [110]. В этой работе в основе диагностики ОПП для оценки динамики СКР в качестве исходного служил расчетный СКР, который соответствовал СКФ 75 мл/мин/1,73м² по формуле MDRD. Принимая во внимание, что результаты фактического исходного креатинина и расчетного исходного креатинина могут принципиально отличаться, частота верификации ОПП может быть искажена [110].

В настоящее время отсутствуют публикации и исследования, которые были бы посвящены не только наличию ОПП при ЛЭ как такового, но и отражали бы клинические варианты осложнения [54; 59; 179].

Учитывая сложности в дифференциальной диагностике ОПП и ХБП у пациентов с ЛЭ, часть авторов оценивали не ОПП, а ПД, за которую принимали СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² [59; 120; 185]. Исходя из информации, полученной в рамках широкомасштабного исследования, проведенного на территории РФ, многоцентрового наблюдательного проспективного регистра «СИРЕНА», в котором приняли участие 604 пациента с ЛЭ, ПД верифицирована у 320 (53%) пациентов. Кроме того, оценивалась тяжесть ПД, таким образом, тяжелое нарушение функции почек верифицировано у 63 (10%) пациентов [20]. Другим исследованием, в котором оценивалась ПД является проспективное исследование Ouatu A. и соавторов, в котором приняли участие 400 пациентов с ЛЭ, и частота ОПП в нём составила 37% [74]. Эти данные сходятся с результатами исследования Kostrubiec M. и соавторов, в котором ПД с СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² составила 48% [149].

На сегодняшний день недостаточно данных о частоте возникновения КИ-ОПП среди пациентов, у которых диагностирована ЛЭ и применялась КТА ЛА. Изучению этой проблемы посвящены лишь несколько иностранных работ, в которых было установлено, что частота ОПП, трактованного только как КИ-ОПП, варьируется от 6 до 24%. Следует отметить, данный подход противоречит действующим клиническим рекомендациям, в которых говорится о необходимости исследования других возможных причин, способствующих возникновению данного осложнения [134; 199; 213]. В когортном исследовании Elias A. и Aronson D., частота ОПП у пациентов, которым выполнялась КТА ЛА с подозрением на ЛЭ составила 4,5%, причем связи введения контрастного вещества с повышением риска развития ОПП не было установлено [97]. Yazıcı S. и соавторы в своей ретроспективной работе, включающей 24 пациента с ОПП из 222 пациентов с диагностированной ТЭЛА, напротив, подобную связь обнаружили [179]. По результатам ретроспективного исследования Doganay S. и соавторов, которое проводилось в период с февраля 2006 г. по декабрь 2010 г, и включало 122 пациента с верифицированной

ЛЭ, частота КИ-ОПП составила 13% [93]. В рандомизированном контролируемом исследовании Turedi S. и соавторов, где обследовались 257 пациентов отделения неотложной помощи с ЛЭ, после проведения КТА ЛА, КИ-ОПП было выявлено у 61 пациента, что составило 24%, из них у 32 (12%) пациентов развилось тяжёлое ОПП [199]. Близкие данные получены Yazıcı S. и соавторами: из 189 пациентов с ТЭЛА, ОПП, связанное с введением РКС развилось у 24 (13%) пациентов [179]. Нельзя не упомянуть о крупном ретроспективном исследовании Cho A. и соавторов с участием 632 больных с ЛЭ, в котором после проведения КТА ЛА, КИ-ОПП было обнаружено у 41 (6,5%) обследуемых [161]. В исследовании, проведенном Alhassan A.M. и соавторами не было обнаружено связи между диагностическими методами при ТЭЛА (КТА ЛА или V/Q-сканированием) и последующим развитием ОПП [55].

Для ускорения диагностики ОПП в настоящее время стали предприниматься попытки использования биомаркеров [177]. Аналогичный подход при ТЭЛА описан в единственной публикации Kostrubiec M. и соавторов. Частота ОПП при ЛЭ в этом исследовании, диагностированного по уровню NGAL >75 нг/мл составляла 31%, по уровню ЦИС >1900 нг/мл – 10%, при этом как NGAL, так и ЦИС были ассоциированы с неблагоприятным 30-дневным прогнозом [149].

1.4. Факторы риска развития, исходы острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

На сегодняшний день, по данным различных источников опубликован недостаточный объем данных, содержащий информацию о факторах риска ОПП у пациентов с ТЭЛА. Только в единичных одноцентровых открытых исследованиях проводилась подобная оценка. Doganay S. и соавторами были определены не только классические факторы риска ОПП у пациентов с ТЭЛА - пожилой возраст, ИБС, наличие застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН),

использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или АРАП, длительная госпитализация, но и выявлены новые факторы - низкий СВ и гипоксемия, низкий бикарбонат плазмы крови, а также низкий рН артериальной крови [93]. Конечно, для подтверждения полученных результатов необходимы крупные и проспективные исследования, которые пока не проводились. Еще в одном исследовании Chang С.Н и соавторами изучались и были определены факторы риска ОПП у пациентов с ЛЭ: ранее существовавшая ХБП, массивная ТЭЛА, АГ, СД, анемия и сепсис [54].

В ретроспективной исследовательской работе Escobar G. A. и соавторы установили связь между использованием процедуры тромбэктомии у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и/или ТЭЛА и возрастанием риска развития ОПП в сравнении с теми, кто не проходил подобное вмешательство [188]. Частота послеоперационного ОПП в исследованиях, которые включали пациентов с ТЭЛА и ТГВ при использовании тромбэктомии и тромболизиса устройством AngioJet составила 21% и 29%, соответственно [188]. По данным Morrow K.L. и соавторов частота ОПП после артериальной тромбэктомии составляла 31%, после венозной тромбэктомии - 15% [126]. Авторы указали, что продолжительность и объем тромбэктомии, а также тромбэктомия в легочной артерии увеличивают риск ОПП [126].

Fabbian F. и соавторы не обнаружили связи между смертью в стационаре и наличием ПД у пациентов с ТЭЛА, но указанная ассоциация имела место для возраста и количества сопутствующих заболеваний [127]. Аналогичные данные представлены в исследовании Keller K. и соавторов, в котором отсутствует связь между показателем уровня СКР и госпитальной летальностью [183]. Ряд других исследований противоречат представленным выше выводам [120; 171; 181; 184; 185]. Многоцентровой ретроспективный анализ 2021 года, включающий 1943 пациента, страдающих от ТЭЛА, где диагноз подтвержден в соответствии с утвержденными рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), показал, что у 25% участвовавших в исследовании пациентов СКФ была ниже 60 мл/мин/1,73м². Также было установлено, что уровень смертности у обследуемых с ТЭЛА значительно выше, если у пациента имелась острая ПД [181]. В ретроспективном

исследовании Salinger-Martinovic S. и соавторов, обнаружена прямая связь ПД со смертностью при ТЭЛА (ОР 7,11; 95% ДИ 4,243-11,911; $p < 0,001$) [180]. Данная связь также описана в работе Altinsoy B. и соавторов, в которой установлено, что 30-дневная смертность у пациентов с ТЭЛА при значении СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² была равна 36%, против 11% без нее, а ПД являлась предиктором смерти [171]. Также, еще несколько работ показали связь между снижением СКФ и повышением смертности у пациентов с ЛЭ, однако неясно, были ли наблюдаемые низкие уровни СКФ следствием предшествующей ХБП или ОПП. Чтобы прояснить эти результаты, Kostrubiec M. и соавторы провели два исследования. В первом - у пациентов с ТЭЛА оценивали уровень NGAL и ЦИС [149]. Значение первого в сыворотке крови было выше у пациентов, умерших от ТЭЛА, уровень второго был значимым предиктором смертности от всех причин как в одномерном, так и в многомерном анализе [149]. Во втором исследовании значение СКФ улучшалось у пациентов с хорошим прогнозом, но оставалось низким при плохом прогнозе [175]. Исследование показало, что снижение СКФ у исследуемых с ЛЭ обусловлено совокупностью различных патофизиологических процессов, среди которых выделяются ХБП и нарушения гемодинамики. Наряду с этим, степень ухудшения функции почек напрямую зависела от тяжести основного заболевания. Наблюдалось, что у пациентов с ПД свыше 3х суток, госпитальная летальность была выше [175]. Таким образом, для пациентов, у которых предполагается низкий риск смерти, ОПП может указывать на возможность худшего исхода [175]. Анализируя систематический обзор Xing X. и соавторов, так же можно прийти к выводу, что при ОПП достоверно увеличивается госпитальная летальность [120].

Murgier M. и соавторы по итогам регистра RIETE пришли к выводу, что тяжесть ОПП напрямую отражает тяжесть ТЭЛА, и наличие ОПП независимо предсказывает 30-дневную смертность от всех причин [110]. Такие результаты согласуются с гипотезой о том, что выделение стадий ОПП помогает выявить пациентов с ТЭЛА и плохим прогнозом. Это исследование предполагает, что ОПП может заслуживать оценки как прогностический фактор у пациентов с ЛЭ [110]. Kostrubiec M. и соавторы по итогам своего исследования заключают, что ПД является

предиктором краткосрочного и долгосрочного неблагоприятных исходов и может быть полезной в совершенствовании оценки риска при ТЭЛА [175]. Мензоров М.В. и соавторы по данным Российского регистра «СИРЕНА» оценивали ПД у пациентов с ТЭЛА и получили схожие данные. Впервые в РФ выявлено, что госпитальная летальность значительно возрастает при ПД, а именно в 4 раза и выявлена корреляция между снижением СКФ и риском смерти. Авторы предложили дополнить упрощенную шкалу тяжести ЛЭ (sPESI) параметром ПД. В таком случае пациентов с высоким риском смерти в стационаре проще определить по мнению исследователей [20].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено на кафедре терапии и профессиональных болезней Медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, на базе отделения кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска.

2.1. Дизайн исследования

Исследование открытое, продольное, проспективное, когортное.

В основу 1 этапа набора пациентов легла сплошная выборка. Включение пациентов осуществлялось на протяжении 3,5 лет (с января 2017 по апрель 2020 гг.).

Установлены критерии включения пациентов в исследование: выявление симптомов и признаков ТЭЛА в момент госпитализации или на протяжении лечения в стационаре; исследуемые добровольно принимали участие в данном исследовании (факт подписания информированного согласия).

Критерии, которые исключали возможность участия в исследовании: беременность, возраст до 18 лет, наличие психических заболеваний, наличие острых инфекционных заболеваний.

На 1 этапе в исследование было включено 180 пациентов.

На втором этапе исследуемые были распределены по двум группам. В первую вошли те из них, у кого диагноз легочной эмболии подтвержден с использованием КТА ЛА, или, если смерть развилась раньше, на патологоанатомическом исследовании (121 пациент). Во вторую группу вошли пациенты, у кого диагноз ЛЭ подтвержден не был и в дальнейшем ходе исследования участия они уже не принимали (59 пациентов).

Забор сыворотки крови для последующей оценки биомаркеров выполнялся в день включения. Материал, взятый у пациентов с неподтвержденным диагнозом ТЭЛА - утилизировался. У 67 из 121 пациента с подтвержденным диагнозом ТЭЛА изучалась роль биомаркеров в прогнозировании ОПП. Исследовались ЦИС (63 пациента), ЭРПО (67 пациентов) и NTPROBNP (67 пациентов). Схема исследования графически изображена на Рисунке 2.1.

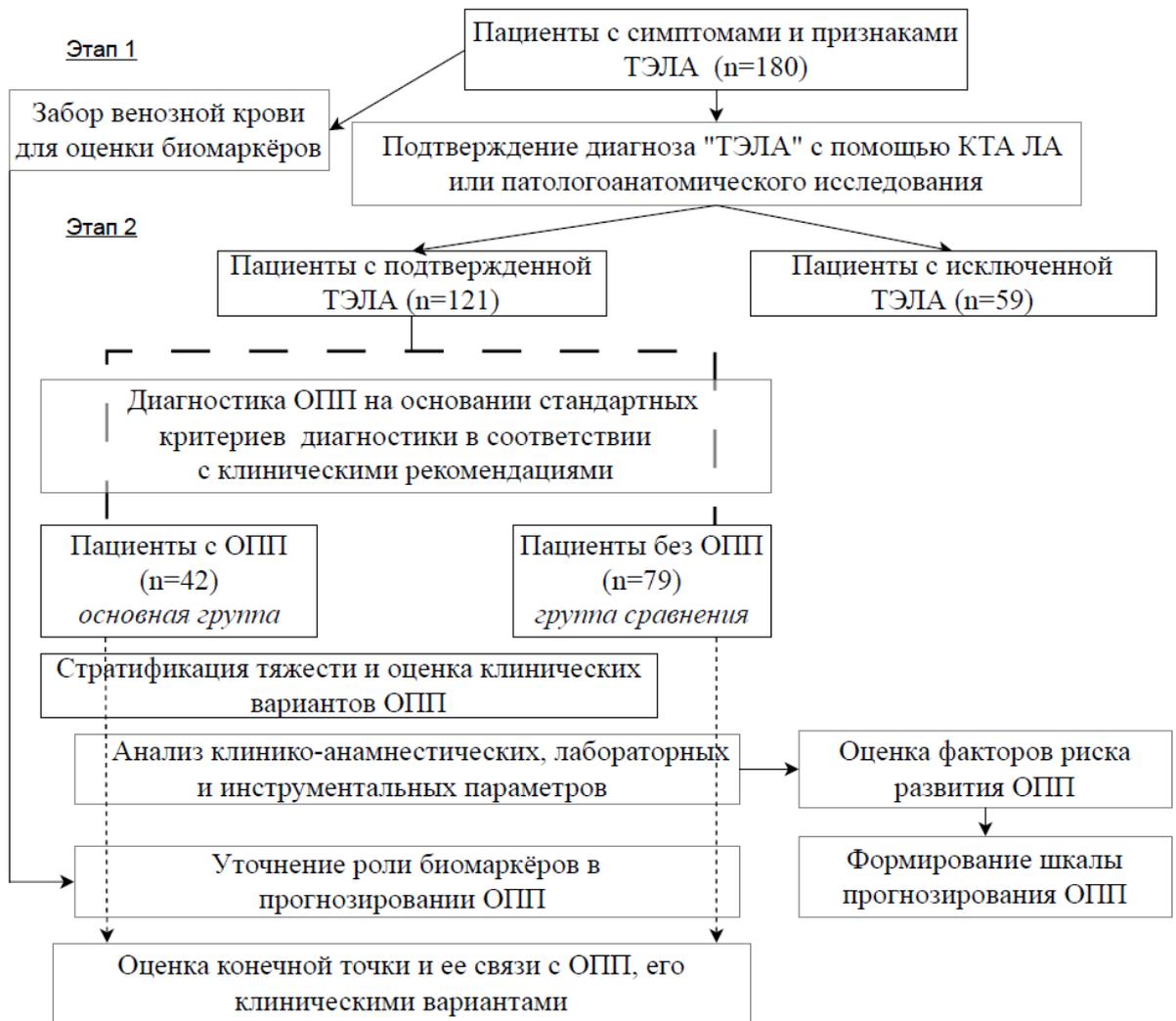


Рисунок 2.1. Схема исследования.

Сокращения: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОПП – острое повреждение почек.

Продолжительность наблюдения: госпитальный период. Первичная конечная точка: смерть в стационаре.

Исследовательская работа была оформлена в строгом соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), а также принципами, изложенными в Хельсинской декларации. Этический комитет Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России предоставил свое согласие на проведение данного исследования по представленному протоколу.

2.2. Характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Обследован 121 пациент с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, из них мужчин – 66 (55%), женщин – 55 (45%), средний возраст составил 66 (12) лет, при этом женщины были старше (69 (12) и 64 (12), соотв. $p=0,02$). У 105 (87%) обследованных диагноз ТЭЛА был подтвержден при жизни с помощью КТА ЛА, у 16 (13%) – при проведении патологоанатомического исследования.

Факторы, предполагающие к развитию ТЭЛА, выявленные в ходе исследования представлены на Рисунке 2.2. Клинико-демографическая характеристика, симптомы, результаты объективного осмотра, коморбидные состояния и трофологический статус пациентов с ТЭЛА - в Таблице 2.1. Результаты лабораторных, инструментальных методов исследования и оценка риска неблагоприятного исхода представлены в Таблице 2.2.

Наиболее распространенными факторами риска ЛЭ оказались АГ (70%), ХСН (49%), около 30% пациентов имели ожирение, фибрилляцию предсердий (ФП), варикозную болезнь поверхностных вен нижних конечностей, каждый пятый страдал СД, перенес ИМ в прошлом; наименее встречающимися предикторами были: зарегистрированный ранее порок сердца (3%), гормон-заместительная терапия или приём оральных контрацептивов последние 12 месяцев (3%), имплантированные сердечные устройства или механизмы (2%), известная тромбоцитопения/тромбофилия (2%), вирус иммунодефицита человека (1%) (Рисунок 2.2). Среди тех, кто имел ХСН

у 29 (49%) диагностирована ПА стадия сердечной недостаточности, у 25 (43%) – ПБ, у 5 (8%) – Ш. До развития ТЭЛА у 1 (2%) пациента имел место I функциональный класс, у 20 (33%) - II, у 22 (37%) - III, у 16 (28%) - IV функциональный класс.

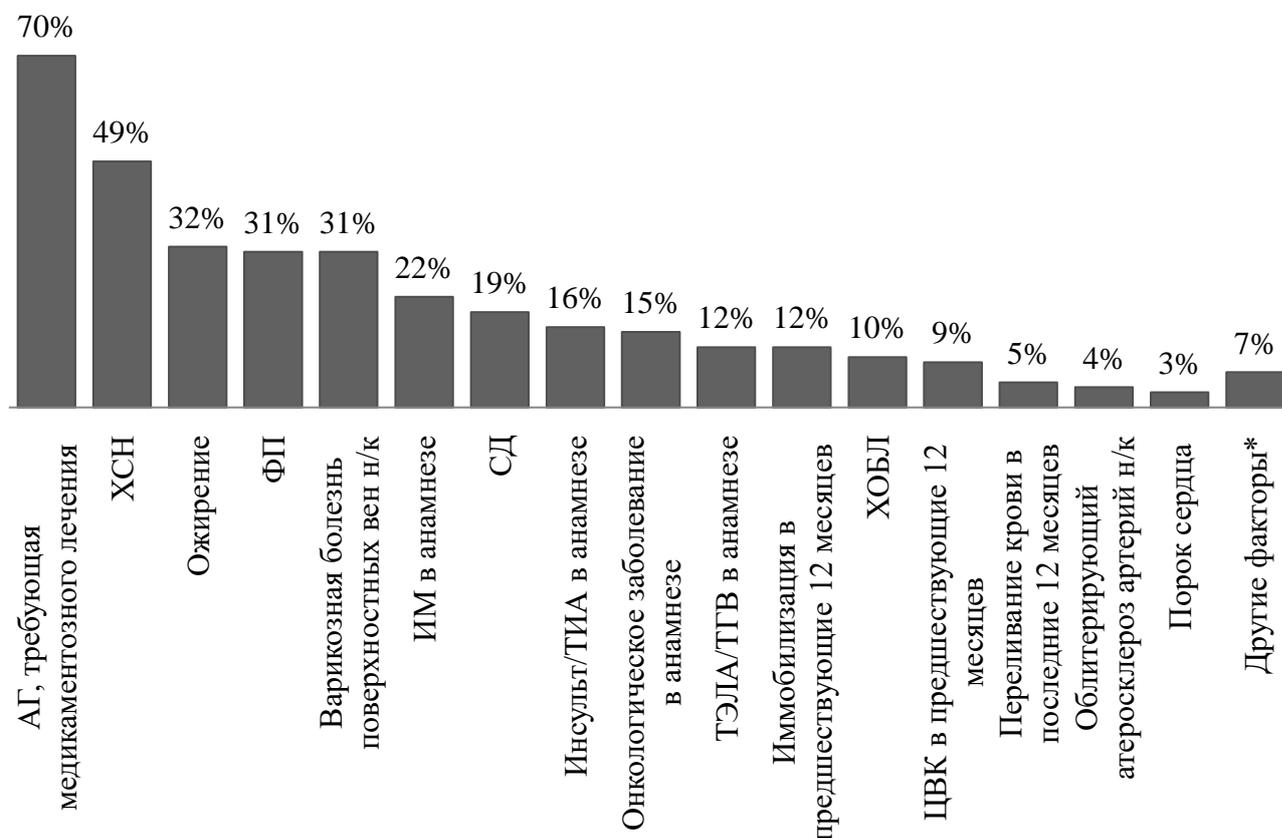


Рисунок 2.2. Факторы предрасполагающие к развитию ТЭЛА.

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП -фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА - тромбоемболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ЦВК – центральный венозный катетер, н/к - нижних конечностей.

*Примечание: в группу «других факторов» были включены: гормон-заместительная терапия или приём оральных контрацептивов последние 12 месяцев – у 3 (3%), имплантированные сердечные устройства или механизмы – у 2 (2%), известная тромбоцитопения/тромбофилия – у 3 (2%), вирус иммунодефицита человека- у 1 (1%).

Таблица 2.1. Клинико-демографические особенности, симптомы, результаты объективного осмотра, коморбидные состояния и трофологический статус пациентов с легочной эмболией.

Признак	Пациенты ТЭЛА, (n=121) ^c
1	2
Возраст, лет (M (SD))	66 (12)
Пол, мужчины/женщины, n (%)	66 (55%)/55 (45%)
Курение, n (%)	18 (15%)
Время между началом симптомов и датой госпитализации, дней (Me (ИКР))	4,0 (2,0; 7,2)
Продолжительность пребывания в стационаре, сутки (Me (ИКР))	12,0 (9,0; 15,0)
Пребывание в стационаре у выживших, сутки (Me (ИКР))	13,0 (11,0; 15,0)
Длительность пребывания в ПРИТ, сутки (Me (ИКР))	5,0 (1,0; 10,0)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	68 (56%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	18 (15%)
Известная хроническая болезнь почек, n (%)	44 (36%)
Избыточный вес или ожирение, n (%)	94 (77%)
Анемия, n (%)	35 (29%)
Дислипидемия, n (%)	53 (44%)
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, n (%)	5 (4%)
Системные заболевания соединительной ткани, n (%)	1 (1%)
ИК Чарлсон, баллы (Me (ИКР))	4,0 (3,0; 7,0)
Боль или дискомфорт в грудной клетке, n (%)	67 (55%)
Одышка или нехватка воздуха, n (%)	114 (94%)
Головокружение, n (%)	29 (24%)
Слабость, n (%)	89 (74%)
Кашель, n (%)	34 (28%)
Кровохарканье, n (%)	9 (7%)
Синкоп, n (%)	33 (27%)
Лихорадка, n (%)	18 (15%)
Боль в н/к, асимметрия объема н/к или другие внешние причины, заставляющие подозревать тромбоз глубоких вен, n (%)	25 (21%)
Цианоз, n (%)	53 (44%)
Влажные хрипы в легких, n (%)	22 (18%)
Увеличение шейных вен, n (%)	14 (12%)
САД на догоспитальном этапе, мм. рт.ст. (M (SD))	119,7 (23,5)
ДАД на догоспитальном этапе, мм. рт.ст. (M (SD))	74,1 (15,6)
САД в момент госпитализации, мм. рт.ст. (M (SD))	121,9 (20,8)
ДАД в момент госпитализации, мм. рт.ст. (M (SD))	75,5 (13,1)
Частота дыхания при поступлении, в мин. (M (SD))	20 (4)
Частота сердечных сокращений при поступлении, уд в мин. (M (SD))	96 (23)
Сатурация кислорода в крови, % (M (SD))	91 (4)
Индекс массы тела в момент госпитализации, кг/м ² (M (SD))	28,9 (5,4)
ТМТ, кг (M (SD))	54,3 (8,2)
Индекс ТМТ, кг/м ² (M (SD))	18,9 (2,2)
%ТМТ, % (M (SD))	66,5 (7,3)
ЖМТ, кг (Me (ИКР))	27,1 (20,8; 33,3)
Индекс ЖМТ, кг/м ² (Me (ИКР))	9,4 (7,1; 12,1)

1	2
%ЖМТ, % (M (SD))	33,5 (7,27)
Сокращения: ЛЭ – легочная эмболия, ТЭЛА - тромбоемболия легочной артерии, ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии, н/к – нижних конечностей, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТМТ – тощая масса тела, ЖМТ – жировая масса тела, ИК - индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст.	

Наиболее распространенные факторы риска ТЭЛА являлись одновременно наиболее часто выявляемыми сопутствующими заболеваниями, кроме вышеперечисленных, нередко имела место ИБС в т.ч. с выполненной ранее реваскуляризацией миокарда, избыточный вес тела или ожирение, дислипидемия, ХБП и анемия (Таблица 2.1). Медиана индекса коморбидности (ИК) Чарлсон с коррекцией на возраст (ИК Чарлсон) соответствовала среднему значению, при этом превалировали пациенты с умеренным/высоким уровнем параметра (76 (62%)) (Таблица 2.1, Рисунок 2.3).

В клинической картине преобладали одышка и слабость (соответственно 94 и 74%), у каждого 2-4 пациента имелись боль или дискомфорт в грудной клетке, головокружение, кашель, синкопальное состояние, цианоз; реже встречались – кровохарканье, лихорадка, влажные хрипы в легких и увеличение шейных вен (Таблица 2.1).

При оценке вероятности ТЭЛА в момент госпитализации медиана шкалы Geneva соответствовала вероятной ЛЭ, алгоритм Wells – промежуточной вероятности.



Рисунок 2.3. Выраженность индекса коморбидности по Чарлсон с коррекцией на возраст.

Сокращения: ТЭЛА -тромбоемболия легочной артерии.

Таблица 2.2. Анализ лабораторных данных, инструментальных показателей и оценка вероятности 30-дневной смерти у пациентов с ТЭЛА.

Показатель	Пациенты с ТЭЛА, (n=121)
1	2
Эритроциты *10 ¹² /л (М (SD))	4,39 (0,76)
Гемоглобин, г/л (М (SD))	135,5 (25,2)
Лейкоциты, *10 ⁹ /л (Ме (ИКР))	9,5 (7,3; 12,3)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л (Ме (ИКР))	214,5 (175,0; 266,0)
Гематокрит, % (Ме (ИКР))	39,5 (0,35; 0,44)
Скорость оседания эритроцита, мм/ч (Ме (ИКР))	12,0 (7,0; 24,0)
Фибриноген, г/л (Ме (ИКР))	3,28 (2,30; 4,00)
Протромбиновый индекс, % (Ме (ИКР))	82,5 (69,0; 91,0)
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек (Ме (ИКР))	39,5 (32,5; 60,0)
Международное нормализованное отношение, ед (Ме (ИКР))	1,33 (1,12; 1,72)
Сахар крови, ммоль/л (Ме (ИКР))	6,50 (5,63; 9,14)
Na, ммоль/л (М (SD))	140,4 (7,17)
K, ммоль/л (Ме (ИКР))	4,40 (4,00; 4,72)
Общий белок, г/л (М (SD))	65,84 (6,82)
Общий холестерин, ммоль/л (Ме (ИКР))	4,37 (3,36; 5,49)
Общий билирубин, мкмоль/л (Ме (ИКР))	13,3 (10,2; 18,3)
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), У/л (Ме (ИКР))	30,0 (22,8; 41,7)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), У/л (Ме (ИКР))	24,7 (16,3; 44,0)
Креатинин в момент госпитализации, мкмоль/л (Ме (ИКР))	109,6 (91,1; 137,0)
СКФ в момент госпитализации, мл/мин/1,73м ² (Ме (ИКР))	57,8 (40,9; 71,4)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	63 (52%)
Осмолярность, мосм/л (М (SD))	303,32 (27,98)
Д-димер, нг/мл (Ме (ИКР))	3,05 (1,80; 4,00)
Тропонин повышен, n (%)	51 (42%)
Лейкоциты в моче, ед. в поле зрения (Ме (ИКР))	3,0 (2,0; 10,0)
Эритроциты в моче, ед. в поле зрения (Ме (ИКР))	1,0 (0,0; 3,0)
Белок в моче, г/л (Ме (ИКР))	0,0 (0,0; 0,03)
Диаметр восходящего отдела аорты, мм (М (SD))	35,2 (4,2)
ЛП, мм (Ме (ИКР))	43,0 (38,0; 48,0)
Объем ЛП, мл (Ме (ИКР))	59,2 (36,9; 89,8)
Диаметр правого желудочка, мм (М (SD))	34,9 (6,9)
Дисфункция правого желудочка, n (%)	56 (46%)
Диаметр правого предсердия, мм (Ме (ИКР))	42,0 (37,5; 49,0)
ФВ, % (М (SD))	55,3 (12,5)
КДР, мм (М (SD))	48,6 (8,3)
ИММЛЖ, г (Ме (ИКР))	108,2 (88,9; 141,6)
ОТС (Ме (ИКР))	0,47 (0,41; 0,53)
ГЛЖ, %	64 (52%)
Диаметр ЛА, мм (М (SD))	26,3 (3,8)
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст. (Ме (ИКР))	53,0 (36,0; 67,0)
Митральная регургитация, n (%)	98 (81%)
Трикуспидальная регургитация, n (%)	109 (90%)
Диаметр нижней полой вены, мм (М (SD))	20,4 (3,6)

1	2
Наличие на ЭКГ признака SIQIII, n (%)	25 (21%)
Наличие на ЭКГ блокады ПБПНПГ, n (%)	25 (21%)
Признаки застоя жидкости в МКК/ отека легких, выявляемые с помощью рентгеновского исследования, n (%)	24 (20%)
Любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, n (%)	81 (67%)
Число пораженных сегментов легкого слева при КТА ЛА, ед (Ме (ИКР))	3,0 (0,0; 5,0)
Число пораженных сегментов легкого справа при КТА ЛА, ед (Ме(ИКР))	4,0 (2,0; 6,0)
Тип РКС (йогексол/йопамидол) при КТА ЛА, n (%)	87 (83%)/18 (17%)
Объем РКС при КТА ЛА, мл (Ме (ИКР))	80,0 (50,0; 80,0)
Алгоритм Wells, баллов (Ме (ИКР))	3,0 (1,5; 4,5)
Шкала Geneva, баллов (Ме (ИКР))	6,0 (4,0; 7,0)
Индекс тяжести ТЭЛА PESI, баллов (Ме (ИКР))	99,0 (78,0; 139,0)
Шкала СИРЕНА, баллов (Ме (ИКР))	1,0 (0,0; 2,0)
Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛП- диаметр левого предсердия, ФВ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), КДР - конечный диастолический размер ЛЖ, ИММЛЖ - индекс массы миокарда ЛЖ, ОТС - относительная толщина стенки ЛЖ, ЛА - легочная артерия, ЭКГ- электрокардиограмма, МКК – малый круг кровообращения, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии, РКС – рентгено-контрастное средство.	

Медиана показателя биохимического анализа сыворотки крови на глюкозу у пациентов с ЛЭ превышало нормальный референсный интервал, что объясняется наличием СД у каждого 5-го пациента. Средний уровень СКФ не превышал 60 мл/мин/1,73м², что обусловлено, в том числе, наличием ХБП у каждого 3-го пациента. Почти у половины обследованных отмечался повышенный уровень тропонина, что демонстрирует повышенный риск неблагоприятного исхода при ТЭЛА. Анализ параметров свертывающей системы крови продемонстрировал превышение референсного интервала для активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что вероятно обусловлено активным применением гепаринов на догоспитальном этапе оказания помощи (Таблица 2.2).

Исследование показало, что гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и дисфункцию ПЖ по итогу выполнения эхокардиоскопического исследования сердца (ЭХО-КС) наблюдали у приблизительно 50% обследуемых. Среднее значение систолического давления в ЛА значительно превышало норму. У подавляющего большинства пациентов с ТЭЛА обнаружена легочная гипертензия (100 (83%)), МР и ТР (Таблица 2.2).

При выполнении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей у 2/3 пациентов обнаружен тромбоз глубоких вен нижних конечностей (Таблица 2.2).

При регистрации электрокардиограммы в момент госпитализации только каждый 5-ый пациент имел полную блокаду правой ножки пучка Гиса или признак QPISI (Таблица 2.2).

При проведении КТА ЛА основным контрастным препаратом был йогексол (83%) относящийся к йодсодержащим неионным низкоосмолярным РКС, причем медиана используемого объема была минимальна (80 мл). Следует отметить более частое поражение сосудистого русла правого легкого, чем левого ($p=0,01$) (Таблица 2.2).

При поступлении 44 (36%) обследованных имели высокий риск неблагоприятного исхода, который верифицировался в случае гипотензии и/или шока, остальные 77 (64%) – невысокий. Последняя категория обследуемых на основе критериев, включая индекс тяжести легочной эмболии ((Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)), уровень тропонина и дисфункцию ПЖ, была классифицирована на группы с низким, промежуточно-низким и промежуточно-высоким уровнями риска (Рисунок 2.4). Исследование данных выявило, что основная часть пациентов находилась в группах высокого и промежуточно-высокого риска.

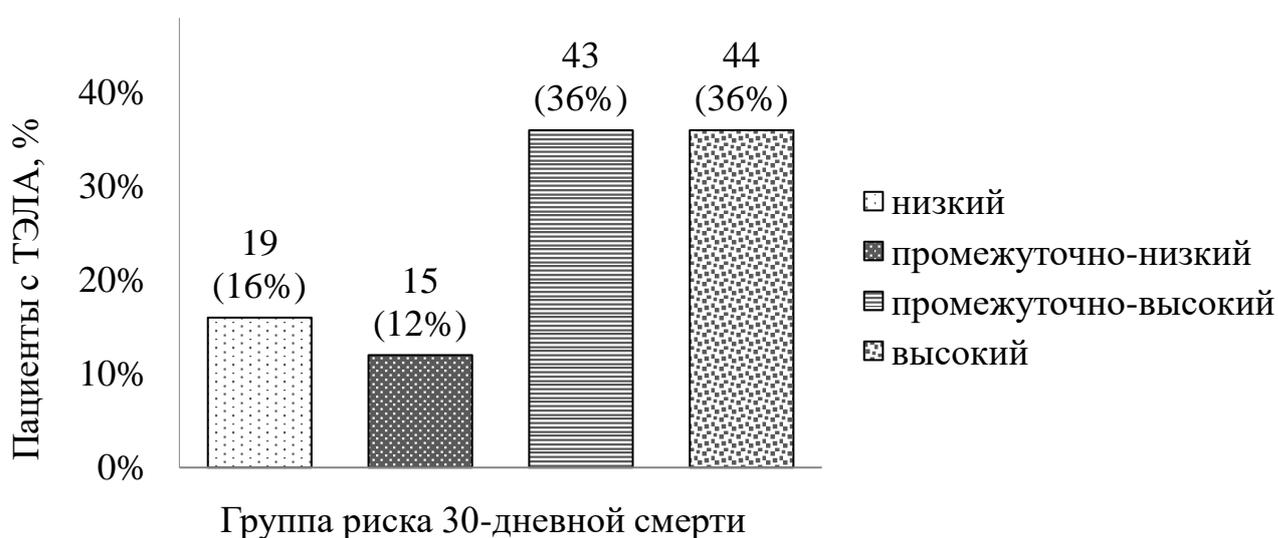


Рисунок 2.4. Стратификация риска неблагоприятного исхода ТЭЛА.

Сокращения: ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии.

Из всего числа пациентов, на основе анамнеза и представленных медицинских документов, лишь 39 (32%) систематически принимали назначенные лекарства и знали их названия и дозировки. 45 (37%) пациентов либо принимали медикаменты время от времени, либо не были информированы о наименованиях и дозах своих препаратов, 37 (31%) – не принимали лекарственных препараты до манифестации индексного случая ТЭЛА. Следует указать, что у 37 (31%) обследованных имелась ФП, а у 15 (12%) – ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, при этом постоянное использование варфарина до индексной госпитализации имело место только у 17 (15%) пациентов, прямых оральных антикоагулянтов – у 3 (2%).

2.3. Методы исследования

2.3.1. Анализ демографических и клинических особенностей пациентов

При поступлении каждого пациента в стационар тщательно было проведено его обследование, начиная с опроса, оценки жалоб и изучения анамнеза. Также проводился анализ всей доступной медицинской документации, в т.ч. в региональной медицинской информационной системе (РМИС). Проводилось обследование в рамках основного заболевания, осложнений основного заболевания, декомпенсации сопутствующих заболеваний. Установление диагноза ХСН проводили на основе Рекомендаций «Общества специалистов по сердечной недостаточности» (2017) [7], в процессе анализа данных принимались во внимание Рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Хроническая сердечная недостаточность», ID: КР 156 (2020) [39].

У всех обследуемых в период госпитализации рассчитывался индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст (Charlson M.E. и соавторы, 1987) с последующей интерпретацией [50]. Для низкой коморбидности количество баллов

соответствовало менее 4, для умеренно выраженной – 4-5 баллов, для высокой более 5 [50].

Всем при поступлении проводили антропометрическое исследование, вычисление индекса массы тела (ИМТ) осуществлялось по методу Д. Гэрроу (1981) [154]. В ходе исследования изучался трофологический (нутритивный) статус. Проводился анализ белкового и энергетического обменов с оценкой тощей, жировой массой тела (ТМТ и ЖМТ, соответственно), расчетом их относительного значения (%ТМТ, %ЖМТ, соответственно) и индексацией на поверхность тела (ИТМТ и ИЖМТ, соответственно [34; 217].

2.3.2. Диагностика тромбоэмболии легочной артерии

В основе постановки диагноза ТЭЛА лежали Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы лёгочной артерии, утвержденные Европейским респираторным обществом (2014г) [43]. Анализ и интерпретацию научных данных проводили, ориентируясь на клинические рекомендации ESC и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению острой ЛЭ 2019 года [45].

Основным критерием диагноза было наличие признаков ТЭЛА при проведении КТА ЛА, у умерших пациентов до проведения КТА ЛА – выявление признаков ТЭЛА при патологоанатомическом исследовании. Пациентам невысокого риска рутинно производилась оценка предтестовой клинической вероятности наличия ЛЭ по алгоритму Wells, шкале Geneva [91; 163]. Согласно клиническим рекомендациям осуществлялось измерение уровня D-димера в сыворотке крови [43].

2.3.3. Диагностика острого повреждения почек, хронической болезни почек

На госпитальном этапе при включении пациента проводилось лабораторное исследование, включающее определение уровня СКР. Для оценки динамики данного лабораторного показателя анализ повторяли на третий, седьмой день с момента включения и перед выпиской, а при наличии показаний - ежедневно, ориентируясь на Клинические рекомендации [75].

Установление диагноза ОПП выполняли на основе Клинических рекомендаций KDIGO (2012) [75] и национальных рекомендаций НОНР «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии» (2015) [32; 33], использовались Российские рекомендации по ОПП, разработанные при участии «НОНР, Ассоциаций нефрологов и анестезиологов-реаниматологов России, Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокорреции» (2020) [13]. Из традиционных критериев ОПП было принято решение использовать только оценку СКР в динамике; от применения критерия «диурез» воздержались ввиду отсутствия показаний для постановки уретрального катетера у большинства обследованных и учитывая частое использование гидратационной терапии изотоническим раствором натрия хлорида и диуретической терапии, что могло повлечь искажение объема выделенной мочи [1].

За исходный принимали СКР при поступлении. Для диагностики ОПП использовались следующие критерии: «Повышение уровня креатинина сыворотки крови на $\geq 26,5$ мкмоль/л от исходного в течение 48 часов» или «Повышение уровня креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней)» [13; 32; 33; 75].

Оценка тяжести была выполнена с использованием действующей системы стратификации: «1 стадия – повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным в 1,5-1,9 раза»; «2 стадия - повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным в 2,0-2,9 раза»; «3 стадия - повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным в 3,0 раза и более,

или повышение уровня сывороточного креатинина $\geq 353,6$ мкмоль/л или при начале заместительной почечной терапии» [13; 32; 33; 75].

Классификация клинических вариантов осуществлялась в зависимости «направленности и скорости изменения СКР, наличия известной ХБП» [13; 32; 33; 75]. Госпитальное (больничное) ОПП диагностировалось при увеличении СКР в течение госпитального периода наблюдения, догоспитальное (внебольничное) – если отмечалось снижение СКР более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным за недельный интервал [13; 32; 33; 75]. В случае, если ОПП проявлялось вместе с уже известной ХБП, диагностировался клинический вариант ОПП на ХБП. Если же ХБП отсутствовало, то ОПП рассматривалось как впервые возникшее (*de novo*) [13; 32; 33; 75]. Ранним ОПП считали госпитальный клинический вариант в первые 48 часов после инициирующего воздействия, поздним ОПП – в более поздний срок [13; 32; 33; 75].

Установление диагноза ХБП проводили после анализа имеющейся у пациента медицинской документации, данных РМИС и выполняли на основе Клинических рекомендаций KDIGO [76], учитывали Рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Хроническая болезнь почек», ID: КР 469 (2021) [38]. Категорию тяжести ХБП определяли исходя из уровня расчетной СКФ (формула СКД-EPI) и наличия персистирующей альбуминурии [76; 163].

Чтобы определить разницу между реальным и идеальным уровнем креатинина в момент времени у каждого пациента оценивали разницу между СКР «при поступлении (исходным) и расчётным (базальным) креатинином, соответствующим СКФ 75 мл/мин/1,73м² по формуле MDRD» [75].

2.3.4. Лабораторные и инструментальные методы исследования

С целью оценки характера и объема тромбоэмболического поражения лёгочного сосудистого русла при подозрении на ЛЭ пациентам проводилась КТА ЛА.

Положительным результатом являлась визуализация тромбов в просвете артерий в виде дефектов наполнения на фоне контрастирования крови. Дефекты наполнения располагались либо пристеночно, либо же определялась полная обтурация тромбом просвета сосуда. В случае отрицательного результата, диагноз ТЭЛА исключался. КТА ЛА выполнялась на установке Siemens SOMATOM Perspective 128 (Siemens, Германия). При проведении КТА ЛА использовались только йодсодержащие неионные низкоосмолярные РКС йогексол (83%) или йопаמידол (17%) в зависимости от их наличия в ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска. Оценивалась локализация дефектов наполнения (пораженные сегментарные ветви, главные легочные артерии с обеих сторон, их ствол), а также степень перекрытия просвета сосудов.

ЭХО-КС проводилась на аппарате Philips Affiniti 70 (Philips, США). Использовались стандартные выводные позиции, двухмерный и М-режим согласно протоколам «Американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца, ESC» [176]. Линейно-объемные параметры (в том числе конечно-диастолический размер ((КДР) ЛЖ)) определяли в В-режиме по стандартной методике. ФВ ЛЖ в покое оценивали методом Симпсона (метод дисков). Определялись показатели, оценивающие перегрузку давлением ПЖ, а также степень ТР, степень МР, диаметр ЛА и систолическое давление в ЛА, степень коллабирования нижней полой вены. На этапе проведения ЭХО-КС вычислялись масса миокарда ЛЖ, относительная толщина его стенки, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), определялась ГЛЖ [42].

Выполнялось цветное доплеровское картирование вен нижних конечностей с целью подтверждения наличия и локализации тромбоза на аппарате Philips Affiniti 70 (Philips, США).

Всем пациентам при госпитализации выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Исследование выполнялось на рентгеновской установке ddR-Modulaire (Swissray, Германия). В последующем, результаты полученных изображений оценивались и интерпретировались на предмет оценки признаков ЛЭ.

При поступлении также выполнялась электрокардиограмма (электрокардиограф Autocardiner FCP-2155 производства Fucuda Denshi (Япония)) с последующей интерпретацией и расшифровкой полученных данных.

Для проведения общего анализа крови в ходе исследования использовался анализатор Sysmex XP-300 (Sysmex Corporation, Япония).

Для проведения биохимического анализа крови использовался автоматизированный биохимический анализатор Olympus AU680 от компании Mishima Olympus Co (Япония).

Система свертывания крови проверялась на аппарате SYSMEX CA-560 (Sysmex Corporation, Япония). При оценке D-димера его пороговое значение рассчитывали согласно клиническим рекомендациям с учетом возраста согласно формуле: возраст \times 10 мкг/л у пациентов старше 50 лет [45].

Общий анализ мочи оценивался на аппарате Uriscan Optima.

В качестве биомаркеров прогнозирования и ранней диагностики ОПП у части пациентов изучались NTPROBNP, ЭРПО, ЦИС сыворотки крови, забранной в день включения в исследование. Производителем тест-систем во всех случаях являлось ЗАО «Вектор-Бест», исследование выполнялось по методике твердофазного иммуноферментного анализа. Оценка уровня NTPROBNP проводилась при помощи специализированной тест-системы «NTPROBNP-ИФА-БЕСТ 12*8» (каталожный номер 9102). Производитель указал, что референсный показатель NTPROBNP не должен превышать 200 пг/мл, в то время как средний показатель составляет 50 пг/мл. Исследование уровня ЭРПО проводилось при помощи специализированной тест-системы «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ 12*8» (каталожный номер 8776). Производитель указал, что референсный показатель эритропоэтина составляет от 4,5 - 30,0 мМЕ/мл. Исследование уровня ЦИС проводилось при помощи специализированной тест-системы «Цистатин С-ИФА-БЕСТ 12*8» (каталожный номер 9130). Производитель указал, что референсный показатель ЦИС составляет от 0,5 мкг/мл до 1,6 мкг/мл. В последующем рассчитывали СКФ по цистатину С (СКФцис) по формуле СКD-EPI Cystatin C Equation [103].

2.3.5. Оценка госпитального периода наблюдения

У всех пациентов оценивалась продолжительность госпитализации в стационаре и длительность нахождения в ПРИТ. Анализировалась госпитальная летальность, время ее развития с момента госпитализации.

Всем пациентам оценивали индекс тяжести ТЭЛА PESI с последующим ранжированием пациентов в один из пяти классов (I-V) [90]. Каждому поступившему пациенту в стационар проводился расчет риска 30-дневной смерти согласно индексу тяжести ТЭЛА и его упрощенного варианта (соответственно PESI, sPESI) [90; 194]. По итогу расчета пациент мог быть высокого, промежуточно-высокого, промежуточно-низкого, низкого риска неблагоприятного исхода [194; 203].

2.3.6. Методы статистической обработки полученных результатов

Программные продукты STATISTICA 10.0 (StatSoft) и MEDCALC 11.6 (MedCalc Software) использовались для статистического анализа данных. Распределение данных количественного типа определялось в соответствии с критерием Шапиро-Уилка. В ходе анализа данных исследования применялись как параметрические, так и непараметрические статистические методы. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В другом случае - в виде $Me (ИКР)$, где Me – медиана, $ИКР$ - интерквартильный размах ($Q1; Q3$). Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Для анализа связи между парой ранговых переменных использовался коэффициент корреляции Kendall tau. Достоверность различий между двумя группами несвязанных переменных при нормальном распределении определяли по критерию t

Стьюдента, в противоположном случае - Mann-Whitney U test. Для сравнения двух групп между собой по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона, трех групп - Краскела-Уоллиса. Анализ вероятности возникновения события был проведен с помощью метода логистической регрессии. Для изучения качества прогноза, полученного с помощью уравнения логистической регрессии, проводился Receiver Operator Characteristic – анализ с вычислением ее характеристик: площадь под кривой (AUC (ДИ 95%)), чувствительности и специфичности. Для выявления взаимосвязи зависимой переменной от нескольких независимых и оценки ее значимости и вклада каждого из компонентов использовался множественный регрессионный анализ. Для оценки роли ОПП в развитии госпитальной летальности применяли регрессионный анализ в модели пропорционального риска Кокса. Различие определялось как достоверное при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Частота, тяжесть, клинические варианты острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Всего был обследован 121 пациент с ТЭЛА. При поступлении в стационар у каждого из обследованных было проведено измерение уровня СКР. У 42 (35%) пациентов было диагностировано ОПП (Рисунок 3.1.1), из них 30 (71%) имели 1 стадию, 7 (17%) – вторую и 5 (12%) – третью (Рисунок 3.1.2).



Рисунок 3.1.1. Частота острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Сокращения: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Клинические варианты ОПП были подвергнуты анализу, который показал, что 24 (57%) пациента имели внебольничное (догоспитальное) ОПП, тогда как у 18 (43%) пациентов диагностировалось внутрибольничное (госпитальное) ОПП (Рисунок 3.1.3). У 26 (62%) пациентов с ТЭЛА выявлено ОПП на ХБП, у 16 (38%) -

ОПП de_novo ($p=0,03$) (Рисунок 3.1.3). Раннее госпитальное (в первые 48 часов) ОПП диагностировалось у 12 (67%) обследуемых, позднее – у 6 (33%) ($p=0,04$).

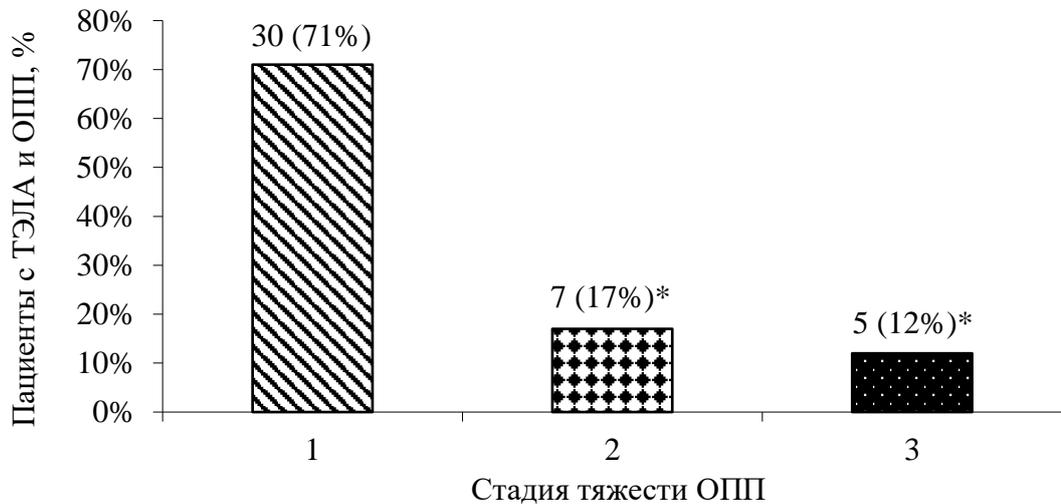


Рисунок 3.1.2. Тяжесть острого повреждения почек у пациентов с тромбозом легочной артерии.

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

Примечание: * - $p<0,001$ – достоверность различий с первой группой пациентов.

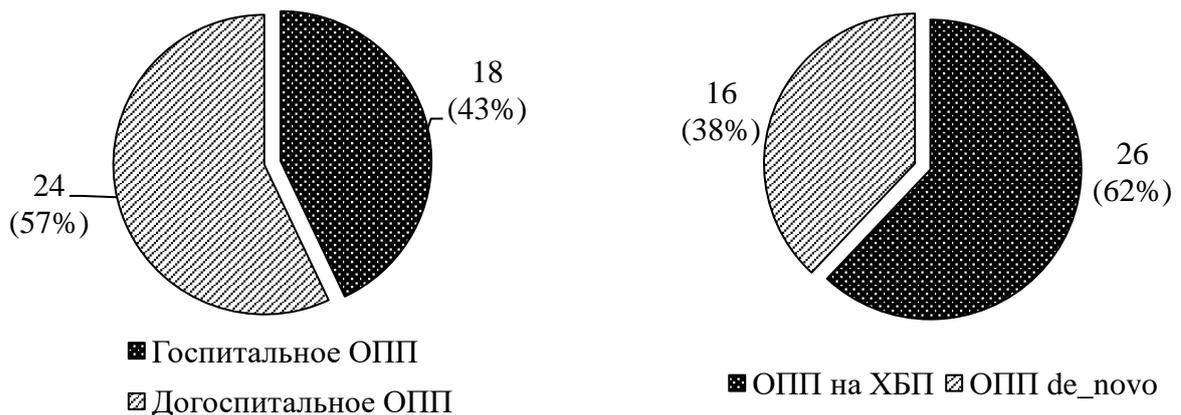


Рисунок 3.1.3. Клинические варианты острого повреждения почек у пациентов с тромбозом легочной артерии.

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ХБП – хроническая болезнь почек.

СКФ ниже уровня 60 мл/мин/1,73 м² имела место у 63 (52%) обследуемых. Известная ХБП была у 44 (36%) пациентов. Стратификация тяжести ХБП в зависимости от уровня СКФ при ЛЭ представлена на Рисунке 3.1.4. – как видно преобладали пациенты с 3 А и Б стадиями. Проанализирована частота развития ОПП в зависимости от тяжести предшествующей, ранее установленной ХБП. Данные представлены на Рисунке 3.1.5. Достоверного увеличения частоты ОПП по мере роста тяжести известной ХБП обнаружено не было, но тенденция имела место.

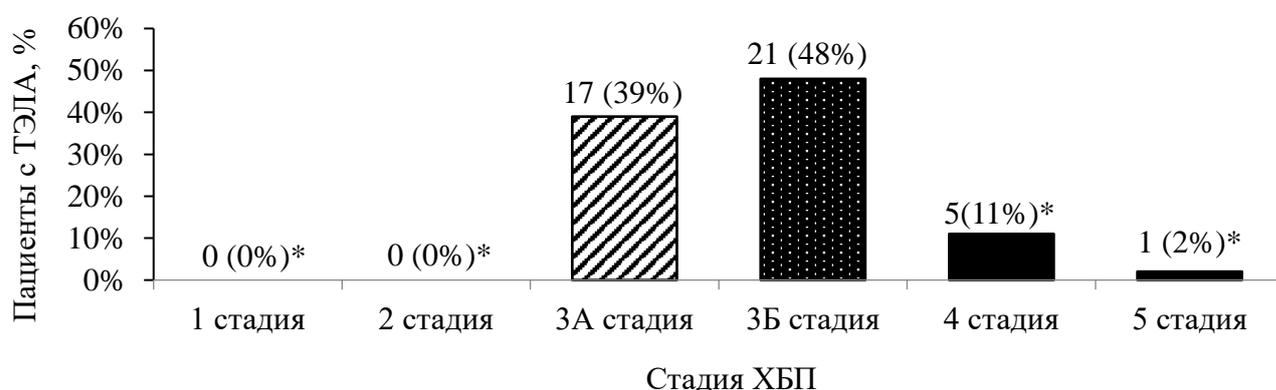


Рисунок 3.1.4. Классификация пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в зависимости от стадии предшествующей ХБП.

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

Примечание: * - $p < 0,001$ – достоверность различий с 4 группой пациентов.

Проведен анализ встречаемости клинических вариантов ОПП у пациентов с ТЭЛА. Преобладали пациенты с клиническим вариантом догоспитального ОПП на ХБП (38%). Госпитальное ОПП на ХБП выявлялось в 24% случаев, варианты госпитального ОПП *de novo* (19%) и догоспитального ОПП *de novo* – оба в 19% (Рисунок 3.1.6).

В ходе анализа возрастных характеристик и половой принадлежности пациентов выявлено, что женщины с ОПП были старше по сравнению с мужчинами (71,9 (9,3) и 65,5 (10,5) лет, соотв., $p = 0,04$). Анализируя возрастные особенности пациентов с ТЭЛА и ОПП, установлено, что самая частая возрастная категория - пожилой

возраст (65%), наименее встречаемые возрастные категории - молодой возраст и долгожители (Рисунок 3.1.7). Не обнаружено связи между увеличением возраста исследуемых и учащением случаев ОПП, хотя тенденция имела место (Рисунок 3.1.8).

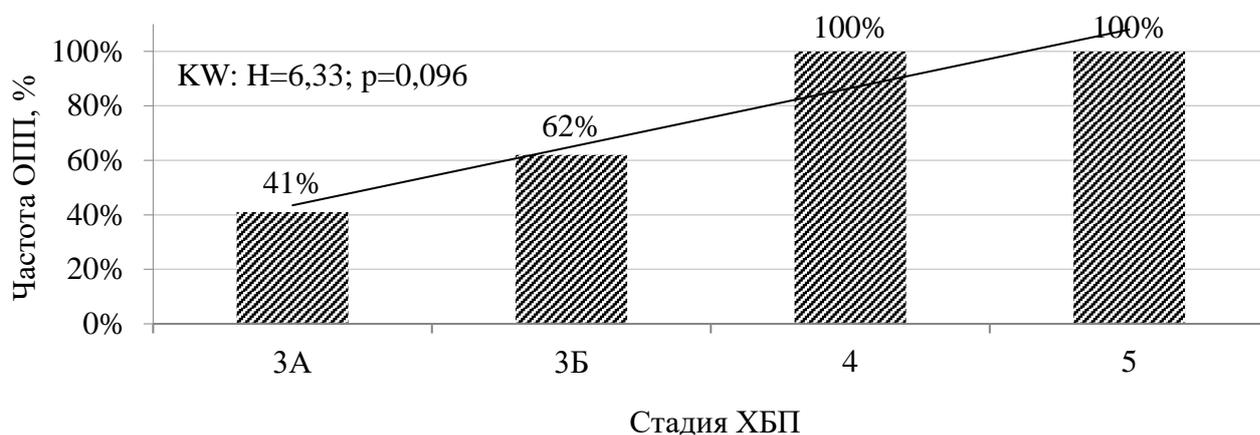


Рисунок 3.1.5. Частота острого повреждения почек у пациентов с тромбозом легочной артерии в зависимости от стадии предшествующей ХБП.

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек.

Примечание: KW – сравнение групп с использованием теста Краскела – Уоллиса.

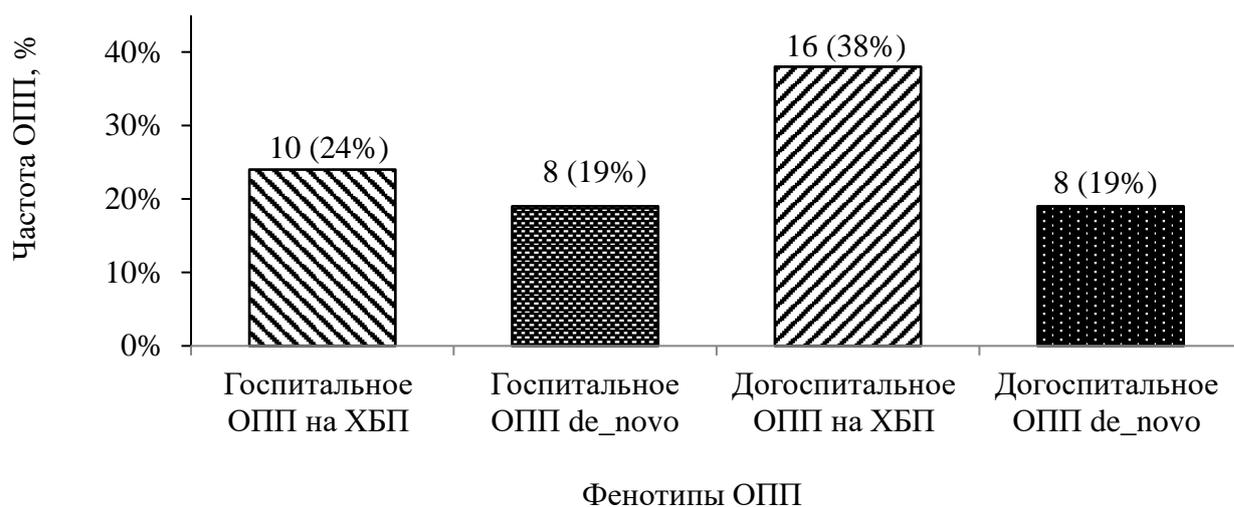


Рисунок 3.1.6. Частота клинических вариантов острого повреждения почек у пациентов с тромбозом легочной артерии.

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек.

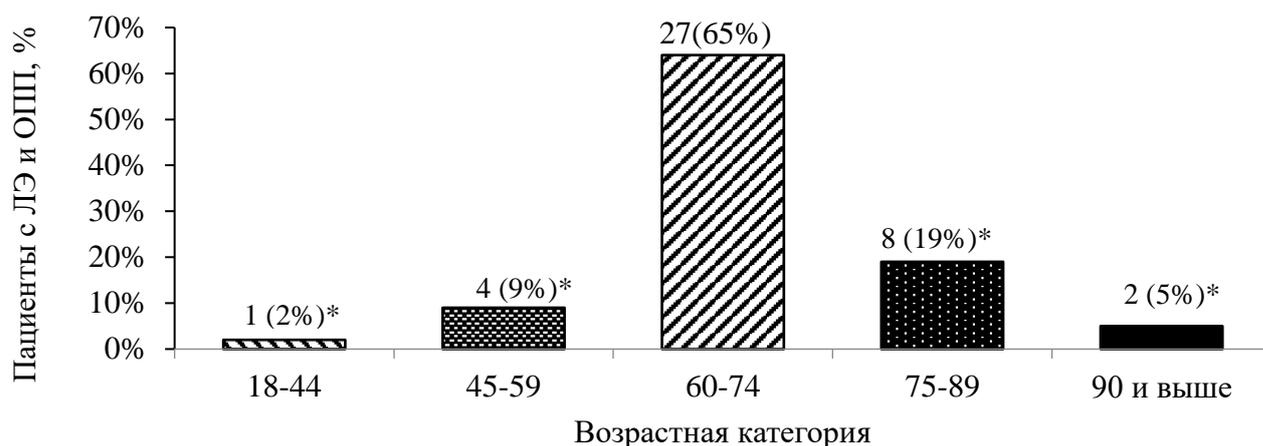


Рисунок 3.1.7. Распределение пациентов с ОПП и ТЭЛА по возрасту в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения.

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ЛЭ – легочная эмболия.

Примечание: * - $p < 0,001$ – достоверность различий с возрастной группой 60-74 лет.

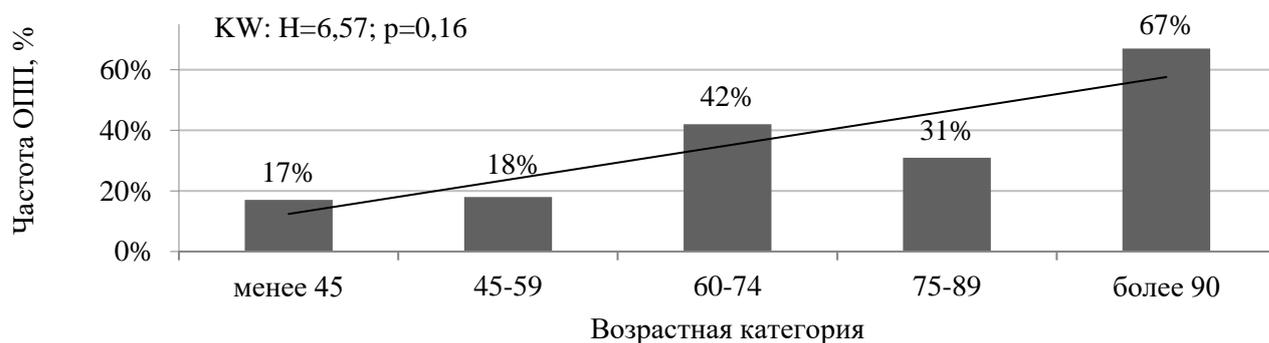


Рисунок 3.1.8. Частота острого повреждения почек у пациентов с легочной эмболией в зависимости от возрастной категории.

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ЛЭ – легочная эмболия.

Примечание: KW – сравнение групп с использованием теста Краскела – Уоллиса.

Установлено, что частота развития ОПП у мужчин и женщин была сходная (Рисунок 3.1.9 (А)). В большинстве случаев как у мужчин, так и у женщин, диагностировалась 1 стадия ОПП (Рисунок 3.1.9 (Б)).

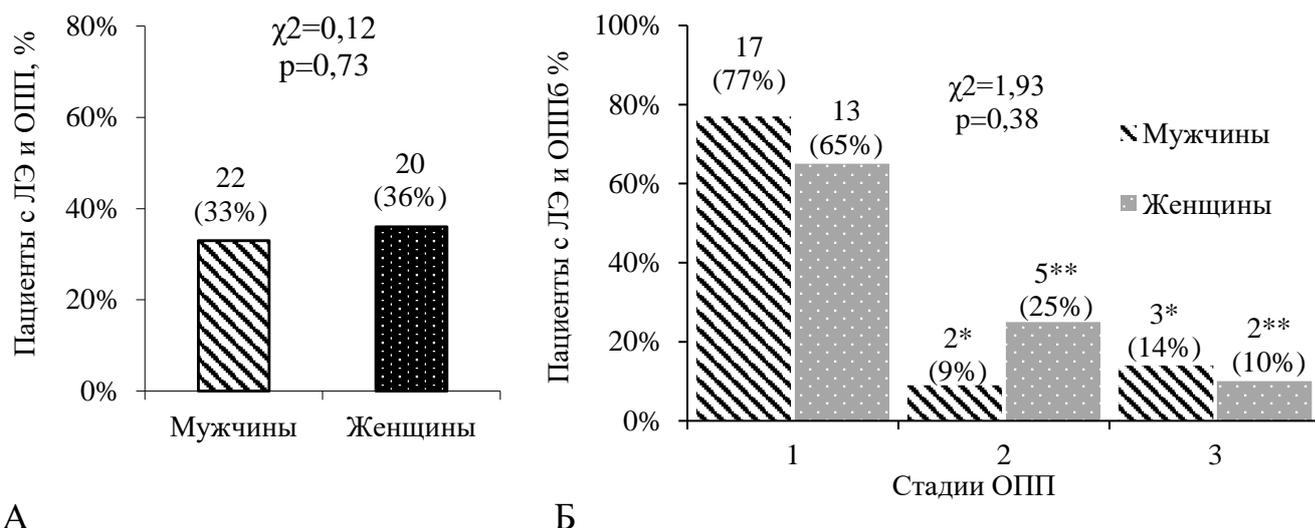


Рисунок 3.1.9. Влияние половой принадлежности обследуемых с ТЭЛА на частоту возникновения (А) и степень тяжести ОПП (Б), страдающих от легочной эмболии. Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ЛЭ – легочная эмболия. Примечание: * - $p<0,05$ – достоверность различий с первой группой пациентов мужского пола, ** - $p<0,05$ – достоверность различий с первой группой пациентов женского пола.

Резюме.

По полученным данным проведен анализ частоты, тяжести, клинических вариантов ОПП у пациентов с ТЭЛА. Установлено, что более чем у трети (35%) пациентов с диагнозом ТЭЛА, диагностировано ОПП. У подавляющего числа обследуемых (71%) имела место 1 стадия тяжести. Проведен анализ встречаемости клинических вариантов ОПП у пациентов с ТЭЛА. У 62% из них ОПП развивалось на фоне известной ХБП. Наиболее часто ОПП выявлялось у пациентов с ХБП С3А и С3Б стадий, при этом наблюдалась тенденция к увеличению случаев ОПП в соответствии с ростом тяжести известной ХБП. У 57% обследованных ОПП развивалось догоспитально.

Превалирующим клиническим вариантом при ТЭЛА являлось догоспитальное ОПП на ХБП (38%), догоспитальное и госпитальное ОПП de novo встречались у 19% пациентов в каждом случае.

Чаще осложнение развивалось у пожилых пациентов (65%). Причем, в процессе анализа установлено, что с увеличением возрастной категории пациентов наблюдалась тенденция к нарастанию частоты ОПП. Распространенность ОПП и его тяжесть у мужчин и женщин не отличались, при этом последние были старше, что отражает половые особенности кардио-ренального континуума.

3.2. Факторы риска развития острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ТЭЛА, разделенных на группы с ОПП и без, представлена в Таблице 3.2.1, симптомы и результаты объективного исследования в Таблице 3.2.2, трофологический статус в Таблице 3.2.3, результаты лабораторных, инструментальных исследований и оценка риска смерти с использованием шкал PESI и СИРЕНА в Таблице 3.2.4.

Возраст и пол обследуемых оказались сопоставимы (Таблица 3.2.1). Для пациентов, как с ОПП, так и без него, время от начала клинических проявлений до момента госпитализации в стационар, продолжительность пребывания в ПРИТ были схожими (Таблица 3.2.1). Продолжительность срока госпитализации в случае ОПП была короче, однако при исключении из анализа умерших это несоответствие нивелировалось (Таблица 3.2.1).

Наличие большинства состояний и заболеваний, которые в значительной части, являются в то же время факторами риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, не было связано с ОПП за исключением ХСН, ИМ и ХБП в анамнезе (Таблица 3.2.1). Известные ХСН IIА-III стадии, ИМ и ХБП были ассоциированы с повышением риска развития ОПП ((ОШ 3,08; 95% ДИ 1,26–7,54; $p=0,01$) и (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,05–6,14; $p=0,04$) и (ОШ 5,51; 95% ДИ 2,42–12,55; $p<0,001$), соответственно).

Таблица 3.2.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, в зависимости от наличия острого повреждения почек.

Показатель	Группы пациентов с ТЭЛА		P
	нет ОПП, (n=79)	есть ОПП, (n=42)	
1	2	3	4
Возраст, лет (M (SD))	65 (13)	69 (10)	0,12
Пол, мужчины/женщины, n (%)	44 (56%)/35 (44%)	22 (52%)/20 (48%)	0,73
Курение, n (%)	14 (18%)	4 (10%)	0,24
Время от симптомов до прибытия в стационар, дней (Me (ИКР))	3 (2,0; 8,0)	2,0 (1,3; 5,0)	0,10
Длительность госпитализации, сутки (Me (ИКР))	13,0 (10,0; 15,0)	10,5 (2,0; 15,0)	0,02
Длительность госпитализации у выживших, сутки (Me (ИКР))	13,0 (11,0; 15,0)	13,0 (11,0; 16,0)	0,28
Длительность пребывания в ПРИТ, сутки (Me (ИКР))	7,0 (1,0; 10,0)	4,5 (1,0; 8,0)	0,23
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	4 (5%)	2 (5%)	0,94
ТГВ в анамнезе, n (%)	9 (11%)	3 (7%)	0,46
Известная ишемическая болезнь сердца, n (%)	45 (57%)	23 (55%)	0,82
Инфаркт миокарда в прошлом, n (%)	15 (19%)	14 (33%)	0,03
Реваскуляризация миокарда в прошлом, n (%)	13 (17%)	5 (12%)	0,50
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в прошлом, n (%)	12 (15%)	7 (17%)	0,83
Известный облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, n (%)	4 (5%)	1 (2%)	0,48
Известная артериальная гипертензия, n (%)	52 (66%)	33 (79%)	0,14
Известная ХСН, n (%)	31 (40%)	28 (68%)	0,01
Стадия ХСН:			
ПА, n (%)	13 (43%)	16 (57%)	0,28
ПБ, n (%)	15 (47%)	11 (38%)	0,48
ПШ, n (%)	3 (10%)	1 (5%)	0,46
Функциональный класс ХСН:			
I, n (%)	1 (3%)	0 (0%)	0,36
II, n (%)	9 (30%)	11 (38%)	0,52
III, n (%)	13 (40%)	9 (33%)	0,47
IV, n (%)	8 (27%)	8 (29%)	0,86
Известная фибрилляция предсердий, n (%)	26 (33%)	11 (26%)	0,44
Известный сахарный диабет, n (%)	12 (15%)	11 (26%)	0,14
Известная ХОБЛ, n (%)	8 (10%)	4 (10%)	0,91
Известная хроническая болезнь почек, n (%)	18 (23%)	26 (62%)	<0,001
Известная тромбоцитопения/тромбофилия, n (%)	2 (3%)	1 (2%)	0,96
Известная варикозная болезнь поверхностных вен ног, n (%)	27 (34%)	10 (24%)	0,24
Известный порок сердца, n (%)	3 (4%)	1 (2%)	0,68
Имплантированные сердечные устройства, механизмы, n (%)	2 (3%)	0 (0%)	0,30
Имобилизация в последние 12 месяцев, n (%)	8 (10%)	6 (14%)	0,50

1	2	3	4
Операция в последние 12 месяцев, n (%)	2 (25%)	2 (33%)	0,73
Перелом в последние 12 месяцев, n (%)	1 (12%)	1 (17%)	0,82
Известный рак, n (%)	9 (11%)	9 (21%)	0,14
Центральный венозный катетер, n (%)	7 (9%)	4 (10%)	0,90
Приём гормональных препаратов за последние 12 месяцев, n (%)	3 (4%)	0 (0%)	0,20
Известное ожирение, n (%)	23 (29%)	16 (38%)	0,31
Анемия, n (%)	19 (24%)	17 (40%)	0,07
Дислипидемия, n (%)	37 (47%)	19 (46%)	0,89
ИК Чарлсон, баллы (Ме (ИКР))	4,0 (2,0; 6,0)	5,5 (3,0; 8,0)	0,01
Сокращения: ОПП - острое повреждение почек, ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ИК - индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст.			

Частота ОПП росла по мере увеличения выраженности коморбидности (Рисунок 3.2.1.). ИК Чарлсон >5 баллов (высокая коморбидность) прогнозировал ОПП при ЛЭ с чувствительностью 50%, специфичностью 71%; AUC=0,62 (95% ДИ 0,53-0,71); $p=0,02$) и был связан с повышенной вероятностью развития ОПП (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,11–5,33; $p=0,02$).

Встречаемость симптомов ЛЭ не отличалась в группах пациентов с ОПП и без него, за исключением любого цианоза, который чаще имел место при отсутствии осложнения (Таблица 3.2.2). У пациентов с ОПП на догоспитальном этапе выявлялся более низкий уровень систолического артериального давления (САД), аналогичная картина наблюдалась при поступлении в стационар в отношении диастолического артериального давления (ДАД), сатурации кислорода в крови (Таблица 3.2.2). Установлено, что значения ДАД <79 мм.рт.ст. и сатурации кислорода в крови <93% позволяли надежно прогнозировать развитие ОПП ((чувствительность - 62%, специфичность - 63%; AUC=0,64 (95% ДИ 0,55-0,73); $p=0,008$) и (чувствительность - 83%, специфичность - 46%; AUC=0,65 (95% ДИ 0,56-0,74); $p=0,003$), соответственно), а их наличие было ассоциировано с повышенной вероятностью развития ОПП ((ОШ 2,80; 95% ДИ 1,28–6,12; $p=0,009$) и (ОШ 3,56; 95% ДИ 1,45–8,72; $p=0,005$), соответственно).

При сравнительном анализе у пациентов с ЛЭ параметров нутритивного статуса не выявлено различий в группах с ОПП и без него (Таблица 3.2.3).

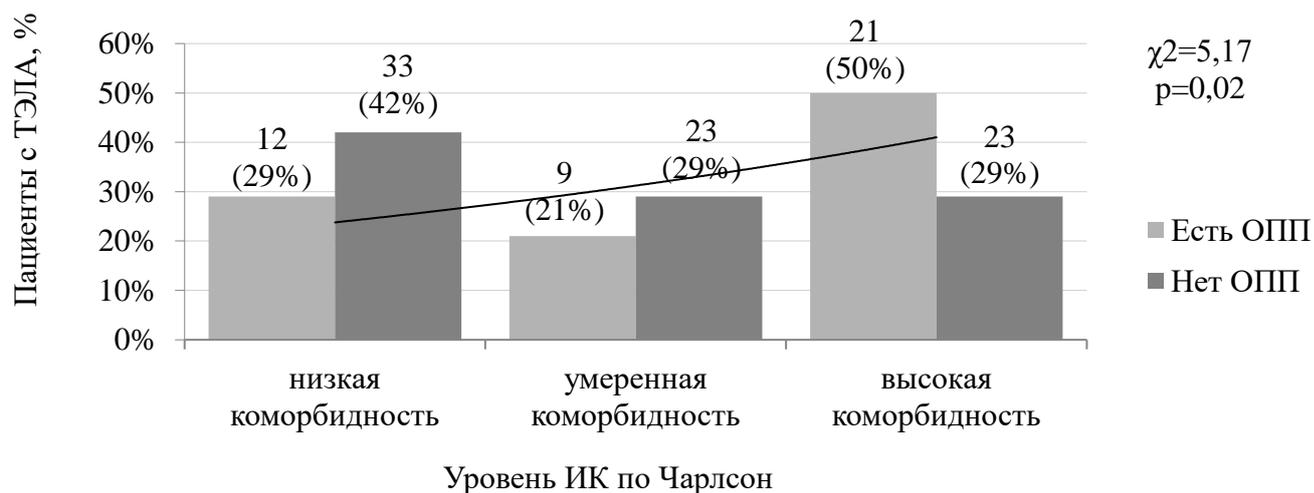


Рисунок 3.2.1. Частота острого повреждения почек при тромбоэмболии легочной артерии в зависимости от выраженности ИК по Чарлсон.

Сокращения: ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ИК Чарлсон– индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст.

Таблица 3.2.2. Симптомы и результаты объективного осмотра пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, в зависимости от того, было ли обнаружено ОПП.

Показатель	Группы пациентов с ТЭЛА		P
	нет ОПП, (n=79)	есть ОПП, (n=42)	
Боль или дискомфорт в грудной клетке, n (%)	47 (59%)	20 (48%)	0,21
Одышка или нехватка воздуха, n (%)	75 (95%)	39 (93%)	0,64
Головокружение, n (%)	20 (25%)	9 (21%)	0,63
Слабость, n (%)	57 (72%)	32 (76%)	0,63
Кашель, n (%)	25 (32%)	9 (21%)	0,23
Кровохарканье, n (%)	8 (10%)	1 (2%)	0,12
Боль, асимметрия голеней или другие внешние причины, заставляющие подозревать ТГВ, n (%)	20 (25%)	5 (12%)	0,08
Синкоп, n (%)	19 (24%)	14 (33%)	0,27
Лихорадка, n (%)	13 (16%)	5 (12%)	0,50
Цианоз, n (%)	40 (51%)	13 (31%)	0,04
Влажные хрипы в легких, n (%)	12 (15%)	10 (24%)	0,24
САД на догоспитальном этапе, мм. рт.ст. (M (SD))	127,9 (33,2)	110,0 (22,5)	0,02
ДАД на догоспитальном этапе, мм. рт.ст. (M (SD))	76,9 (16,0)	69,2 (13,8)	0,05
САД в момент госпитализации, мм. Рт.ст. (M (SD))	121,9 (20,8)	115,5 (27,6)	0,15
ДАД в момент госпитализации, мм. рт.ст. (M (SD))	77,8 (11,5)	71,1 (14,8)	0,007
ЧД в момент госпитализации, в мин. (M (SD))	20 (4)	20 (4)	0,76
ЧСС в момент госпитализации, уд в мин. (M (SD))	96 (2)	94 (24)	0,54
Сатурация кислорода в крови, % (M (SD))	92 (4)	90 (4)	0,003

Сокращения: ОПП -острое повреждение почек, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС -частота сердечных сокращений, ЧД -частота дыхания.

Таблица 3.2.3. Нутритивный статус пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, в зависимости от того, было ли обнаружено ОПП.

Показатель	Группы пациентов с ТЭЛА		P
	нет ОПП, (n=79)	есть ОПП, (n=42)	
ИМТ в момент госпитализации, кг/м ² (M (SD))	28,6 (5,3)	29,7 (5,7)	0,28
Избыточный вес или ожирение, n (%)	60 (76%)	34 (81%)	0,53
Ожирение, n (%)	23 (29%)	16 (38%)	0,31
ТМТ, кг (M (SD))	54,0 (7,7)	54,7 (9,3)	0,61
Индекс ТМТ, кг/м ² (M (SD))	18,8 (2,1)	19,2 (2,5)	0,39
% ТМТ, % (M (SD))	66,6 (7,4)	65,6 (7,0)	0,33
ЖМТ, кг (M (SD))	27,5 (9,7)	29,6 (10,1)	0,26
Индекс ЖМТ, кг/м ² (M (SD))	9,7 (3,9)	10,5 (3,8)	0,31
% ЖМТ, % (M (SD))	33,0 (7,4)	34,4 (7,0)	0,33
Примечание: ОПП -острое повреждение почек, ИМТ – индекс массы тела, ТМТ – тощая масса тела, ЖМТ – жировая масса тела.			

Таблица 3.2.4. Инструментальные, лабораторные параметры и оценка риска смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, в зависимости от того, было ли обнаружено ОПП.

Показатель	Группы больных с ТЭЛА		P
	нет ОПП, (n=79)	есть ОПП, (n=42)	
1	2	3	4
Эритроциты *10 ¹² /л (M (SD))	4,46 (0,69)	4,24 (0,87)	0,13
Гемоглобин, г/л (M (SD))	137,2 (22,3)	132,1 (30,2)	0,30
Лейкоциты, *10 ⁹ /л (Me (ИКР))	9,4 (7,1; 11,7)	10,0 (7,7; 13,6)	0,36
Тромбоциты, *10 ⁹ /л (Me (ИКР))	218,0 (175,0; 259,0)	208,0 (187,0; 282,0)	0,67
Гематокрит, % (M (SD))	40,1 (5,8)	40,9 (12,7)	0,69
СОЭ, мм/ч (Me (ИКР))	12,5 (7,5; 25,0)	12,0 (6,0; 24,0)	0,55
Фибриноген, г/л (Me (ИКР))	3,29 (2,45; 4,00)	3,10 (2,20; 4,00)	0,55
Протромбиновый индекс, % (Me (ИКР))	83,0 (71,0; 92,5)	73,5 (59,0; 88,0)	0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек (Me (ИКР))	37,0 (31,0; 50,0)	50,0 (35,0; 66,0)	0,02
Международное нормализованное отношение, ед (Me (ИКР))	1,32 (1,12; 1,57)	1,56 (1,12; 2,44)	0,05
Сахар крови, моль/л (Me (ИКР))	6,41 (5,61; 7,74)	7,04 (5,80; 10,24)	0,28
Na, ммоль/л (M (SD))	139,3 (4,24)	142,6 (10,7)	0,02
K, ммоль/л (M (SD))	4,34 (0,69)	4,62 (0,84)	0,06
Общий белок, г/л (M (SD))	66,45 (6,89)	64,73 (6,63)	0,20
Общий холестерин, ммоль/л (Me (ИКР))	4,47 (3,46; 5,55)	4,29 (3,28; 5,44)	0,39
Общий билирубин, мкмоль/л (Me(ИКР))	13,95 (10,70; 18,00)	12,40 (9,80; 18,90)	0,40
АСТ, У/л (Me (ИКР))	26,60 (22,00; 40,50)	34,20 (25,40; 52,60)	0,049
Креатинин в момент госпитализации, мкмоль/л (Me (ИКР))	105,1 (87,4; 119,0)	139,3 (108,1; 193,8)	<0,001
СКФ в момент госпитализации, мл/мин/1,73м ² (Me (ИКР))	63,7 (48,4; 76,4)	41,2 (28,4; 58,7)	<0,001
Осмолярность крови, мосм/л (M (SD))	295,91 (10,99)	317,76 (42,61)	0,004
Д-димер, нг/мл (Me (ИКР))	2,32 (1,80; 4,00)	3,71 (2,90; 7,00)	0,13

1	2	3	4
Тропонин повышен, n (%)	34 (43%)	17 (41%)	0,86
Лейкоциты в моче, ед. в поле зрения (Ме (ИКР))	4,0 (2,0; 10,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,26
Эритроциты в моче, ед. в поле зрения (Ме (ИКР))	1,0 (0,0; 2,5)	1,0 (0,0; 3,0)	0,24
Белок в моче, г/л (Ме (ИКР))	0,0 (0,0; 0,03)	0,0 (0,0; 0,07)	0,26
Диаметр восходящего отдела аорты, мм (М (SD))	35,4 (4,3)	34,9 (3,8)	0,76
Диаметр левого предсердия, мм (М (SD))	44,8 (11,3)	44,8 (12,8)	0,99
Объем левого предсердия, мл (Ме (ИКР))	60,0 (40,0; 89,8)	55,0 (36,0; 78,0)	0,77
Диаметр правого желудочка, мм (М (SD))	35,6 (7,0)	33,2 (6,4)	0,11
Дисфункция правого желудочка, n (%)	40 (54%)	16 (53%)	0,95
Диаметр правого предсердия, мм (Ме (ИКР))	42,5 (37,0; 49,0)	42,0 (38,0; 50,0)	0,89
ФВ, % (М (SD))	57,0 (12,1)	51,3 (12,7)	0,03
КДР, мм (М (SD))	49,0 (7,4)	47,4 (10,4)	0,38
ИММЛЖ, г (Ме (ИКР))	106,0 (87,2; 137,8)	114,0 (89,8; 148,5)	0,42
ОТС (Ме (ИКР))	0,46 (0,41; 0,51)	0,50 (0,26; 0,58)	0,13
Диаметр легочной артерии, мм (М (SD))	25,8 (3,6)	27,6 (4,1)	0,04
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст. (Ме (ИКР))	50,5 (35,0; 60,0)	64,0 (38,0; 74,0)	0,04
Митральная регургитация, n (%)	58 (78%)	26 (87%)	0,33
Трикуспидальная регургитация, n (%)	66 (89%)	28 (93%)	0,52
Диаметр нижней полой вены, мм (М (SD))	20,6 (3,6)	20,1 (3,7)	0,91
Наличие на ЭКГ признака СИQIII, n (%)	15 (19%)	10 (24%)	0,52
Наличие на ЭКГ блокады ПБПНПГ, n (%)	17 (21%)	8 (19%)	0,40
Рентгенологические признаки застоя в МКК/ отека легких, n (%)	13 (16%)	11 (26%)	0,09
Венозный тромбоз по УЗДГ, n (%)	46 (71%)	14 (58%)	0,27
Число пораженных сегментов легкого слева при КТА ЛА, ед (Ме (ИКР))	2,0 (4,0; 6,0)	2,0 (4,0; 6,0)	0,73
Число пораженных сегментов легкого справа при КТА ЛА, ед (Ме (ИКР))	3,0 (0,0; 5,0)	4,0 (0,0; 5,0)	0,69
Тип РКС (йогексол/йопаmidол) при КТА ЛА, n (%)	62 (84%)/11(16%)	25 (78%)/7 (22%)	0,46
Объем РКС при КТА ЛА, мл (Ме(ИКР))	80,0 (50,0; 80,0)	80,0 (50,0; 100,0)	0,27
PESI, баллов (Ме (ИКР))	90,0 (70,0; 115,0)	122,5 (88,0; 156,0)	<0,001
Шкала СИРЕНА, баллов (Ме (ИКР))	1,0 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,46
Сокращения: ОПП -острое повреждение почек, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспаратаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), КДР - конечный диастолический размер ЛЖ, ИММЛЖ - индекс массы миокарда ЛЖ, ОТС - относительная толщина стенки ЛЖ, МКК – малый круг кровообращения, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса, КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии, РКС – рентгено-контрастное средство, PESI - индекс тяжести ТЭЛА.			

По результатам лабораторных исследований при ОПП уровень СКФ при поступлении был ниже, а СКР, натрия, осмолярности и аспартатаминотрансферазы (АСТ) - выше (Таблица 3.2.4). Пациенты с ОПП и без него не отличались по уровню протеинурии, лейкоцитурии и эритроцитурии (Таблица 3.2.4). Уровень СКР в момент госпитализации >123 мкмоль/л, осмолярности >305 мосм/л, СКФ <60 мл/мин/1,73м², АСТ $>30,8$ УЛ обеспечивали прогнозирование ОПП ((чувствительность - 64%, специфичность - 82%; AUC=0,75 (95% ДИ 0,66-0,82); $p<0,001$) и (чувствительность - 65%, специфичность - 85%; AUC=0,76 (95% ДИ 0,63-0,86); $p<0,001$) и (чувствительность - 76%, специфичность - 61%; AUC=0,74 (95% ДИ 0,65-0,81); $p<0,001$) и (чувствительность - 63%, специфичность - 59%; AUC=0,61 (95% ДИ 0,52-0,70); $p=0,04$), соответственно), а их наличие было ассоциировано с увеличенной вероятностью возникновения ОПП ((ОШ 8,34; 95% ДИ 3,52–19,83; $p<0,001$) и (ОШ 8,50; 95% ДИ 2,42–29,83; $p<0,001$) и (ОШ 4,95; 95% ДИ 2,11–11,59; $p<0,001$) и (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,13–5,48; $p=0,02$), соответственно). Аналогичным образом, разница между СКР при госпитализации и уровнем базального (расчётного) креатинина, более 52,4 мкмоль/л (чувствительность - 55%, специфичность - 89%; AUC=0,74 (95% ДИ 0,65-0,81); $p<0,001$) оказалась связана с риском развития ОПП (ОШ 4,86; 95% ДИ 2,13–11,05; $p<0,001$). Натрий сыворотки не предсказывал ОПП ($p=0,12$).

Анализ параметров свертывающей системы крови продемонстрировал более высокое значение АЧТВ у пациентов с ОПП, что может быть связано с недостаточностью факторов свертывания крови и/или большей концентрацией антикоагулянтов в крови в связи с ухудшением клубочковой фильтрации (Таблица 3.2.4). Уровень АЧТВ в момент госпитализации >47 сек. обеспечивал прогнозирование ОПП (чувствительность - 47%, специфичность - 75%; AUC=0,66 (95% ДИ 0,54-0,76); $p=0,01$), а его наличие было ассоциировано с увеличенной вероятностью возникновения осложнения (ОШ 3,72; 95% ДИ 1,33–10,39; $p=0,01$).

При анализе параметров ЭХО-КС у пациентов с ОПП продемонстрирована более низкая ФВ ЛЖ и высокие значения диаметра ЛА и систолического давления в ЛА (Таблица 3.2.4). Значение ФВ ЛЖ $\leq 60\%$, диаметр ЛА $>27,4$ мм, систолическое давление в ЛА >60 мм.рт.ст. прогнозировали ОПП ((чувствительность - 77%,

специфичность - 53%; AUC=0,65 (95% ДИ 0,55-0,74); $p=0,01$) и (чувствительность - 53%, специфичность - 73%; AUC=0,62 (95% ДИ 0,52-0,72); $p=0,049$) и (чувствительность - 55%, специфичность - 77%; AUC=0,63 (95% ДИ 0,53-0,72); $p=0,045$), соответственно), а их наличие было связано с риском развития этого осложнения ((ОШ 3,82; 95% ДИ 1,44–10,07; $p=0,006$) и (ОШ 3,08; 95% ДИ 1,26–7,53; $p=0,01$) и (ОШ 4,07; 95% ДИ 1,65–10,03; $p=0,002$), соответственно). МР и ТР встречались у пациентов с ОПП и без с одинаковой частотой (Таблица 3.2.4), степень регургитации между сравниваемыми группами так же не отличалась (для митрального клапана: 2,0 (1,0-2,0) и 2,0 (1,0-2,0) степень, $p=0,52$; для трикуспидального: 2,0 (1,5-3,0) и 2,0 (1,0-3,0) степень, $p=0,99$).

У пациентов, где в качестве диагностического критерия ТЭЛА выступала КТА ЛА, ОПП регистрировалось реже, а при патологоанатомической диагностике - чаще ($\chi^2=7,72$; $p=0,005$). Число выявленных при КТА ЛА пораженных сегментов легких не отличалось между анализируемыми группами с ОПП и без него (Таблица 3.2.4). Объем и тип РКС у пациентов с ОПП и без него были сопоставимы (Таблица 3.2.4).

Анализируя назначенные лекарственные препараты за период госпитализации пациентов, можно сделать вывод, что у пациентов с ОПП реже использовались бета-блокаторы и оральные антикоагулянты (Рисунок 3.2.2). Группы пациентов, получивших и не получивших тромболитическую терапию не отличались по частоте развития ОПП (5 (45%) и 37 (34%), соотв., $p=0,46$), что вероятно обусловлено высокой частотой догоспитального ОПП при ТЭЛА.

В стационаре по ходу лечения необходимость респираторной поддержки путем инсуффляции увлажненным кислородом возникла у 73 (60%) исследуемых пациентов. Следует отметить, что у пациентов с ОПП и без него, частота применения респираторной поддержки этого типа не отличалась (28 (67%) и 45 (57%), соотв., $p=0,30$).

Анализ показал более высокий уровень индекса тяжести ЛЭ PESI при ОПП, чего не наблюдалось для шкалы СИРЕНА (Таблица 3.2.4). Значение индекса тяжести ЛЭ более 114 баллов (чувствительность - 57%, специфичность - 75%; AUC=0,68 (95% ДИ 0,59-0,77); $p<0,001$) было ассоциировано с повышением риска возникновения ОПП (ОШ 3,93; 95% ДИ 1,76–8,77; $p<0,001$).

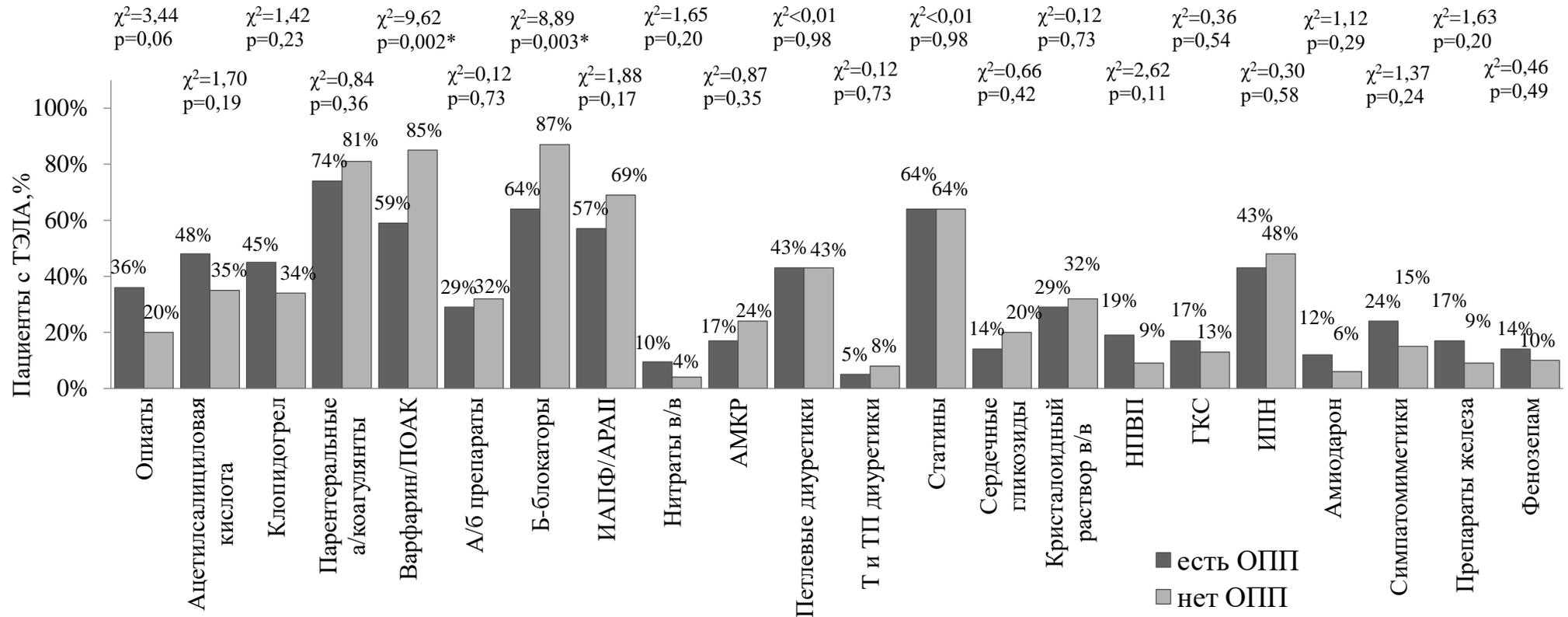


Рисунок 3.2.2. Характеристика медикаментозной терапии во время госпитализации пациентов с тромбоемболией легочной артерии, в зависимости от наличия острого повреждения почек.

Примечание: Опиаты – опиоидные наркотические анальгетики, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРАП - антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АМКР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов, А/б препараты –антибиотики с парентеральным путем введения, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты с парентеральным путем введения, ГКС -глюкокортикостероиды, ИПН – ингибиторы протонного насоса, Т и ТП – тиазидные и тиазидоподобные, в/в – внутривенный способ введения препарата.

Резюме.

Независимо от того, имели ли пациенты ОПП или нет, по характеристикам возраста, пола, времени с момента появления первых симптомов до момента поступления в стационар, продолжительности пребывания в стационаре и в ПРИТ, различия между ними обнаружено не было. Умершие пациенты, с более частой встречаемостью ОПП, имели более короткий период госпитализации по сравнению с выжившими, что, вероятно, объясняет отсутствие различия во времени пребывания этих групп пациентов в ПРИТ. Возможное влияние оказывает факт вынужденного сокращения длительности госпитализации, которая регламентируется в медицинских учреждениях.

Известные ХСН (IIA-III стадии) и ИМ были связаны с увеличением частоты развития ОПП при ЛЭ. У пациентов с ОПП, ХБП по анамнезу встречалась чаще. При поступлении в стационар, если уровень креатинина превышал 123 мкмоль/л, СКФ опускалась ниже 60 мл/мин/1,73м², разница между креатинином в крови при поступлении в стационар и базальным (расчётным) составляла более 52,4 мкмоль/л, а также, если осмолярность превышала 305 мосм/л, уровень АСТ превышал 30,8 U/l и АЧТВ > 47 сек, то все эти факторы были связаны с повышенным риском возникновения ОПП. Особое внимание следует обратить на АЧТВ и АСТ, поскольку повышение данных параметров скорее не причина ОПП, а следствие для АЧТВ [135] и параллельный процесс для АСТ, повышение которой обусловлено поражением печени в связи с гипоксией и гипотонией [19]. При расчете ИК Чарлсон – медиана показателя соответствовала среднему уровню. Стоит отметить, что его значение выше 5 баллов (высокая коморбидность), ассоциировалось с развитием ОПП.

В ходе изучения состояния пациентов с ЛЭ было выявлено, что уровень ДАД в момент их госпитализации менее 79 мм.рт.ст. и сатурация кислорода крови менее 93% были связаны с повышением риска развития ОПП.

При изучении эхокардиографических данных у пациентов с ТЭЛА было выявлено, что уровень ФВ ЛЖ ниже или равный 60%, диаметр ЛА свыше 27,4 мм, а систолическое давление в ЛА свыше 60 мм.рт.ст. связаны с более высокой вероятностью возникновения ОПП.

У исследуемых с ЛЭ был изучен нутритивный статус и выяснилось, что достоверных отличий в отношении ОПП не оказалось. Подобная ситуация обнаружена при анализе деталей проведения КТА ЛА и различных аспектов использования РКС.

Анализ лекарственных препаратов, назначенных в индексную госпитализацию, продемонстрировал, что у обследованных с ОПП реже использовались бета-блокаторы и оральные антикоагулянты, что вероятно обусловлено наличием ограничений в инструкциях к препаратам в виде снижения клиренса креатинина и низкого уровня артериального давления (АД). Тромболитическая терапия не была связана с меньшей частотой развития ОПП, что вероятно обусловлено высокой частотой догоспитального варианта этого осложнения при ЛЭ.

Установлено, что значение PESI более 114 баллов ассоциировано с увеличенной вероятностью возникновения ОПП.

3.3. Разработка шкалы прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбозом легочной артерии

В разделе 3.2, применив метод однофакторного регрессионного анализа, были выявлены шестнадцать ключевых факторов, которые ассоциированы с развитием ОПП у исследуемых, страдающих от ТЭЛА. В Таблице 3.3.1 они расположены таким образом, что начинаются с наиболее значимых. Для того, чтобы выяснить значимость предикторов и устранить их взаимное влияние был осуществлен множественный регрессионный анализ (Таблица 3.3.2), перед реализацией которого исключались факторы, являющиеся составной частью или связанные с более значимыми параметрами. Проведенное исследование позволило выявить независимые факторы риска развития ОПП при ТЭЛА, что послужило основой формирования шкалы риска. Была создана статистическая модель, где каждому из компонентов разрабатываемой системы оценки риска присваивалось значение, равное стандартизированному коэффициенту регрессии, умноженному на 10 с округлением до целого числа (Таблица 3.3.3).

Медиана шкалы прогнозирования ОПП при ЛЭ составила 4,0 (2,0; 5,0) балла; при ОПП ее уровень был выше ((5,0 (4,0; 7,0) и 2,0 (2,0; 4,0) баллов, $p < 0,0001$). Если значение шкалы превышало 4 балла, то она позволяла прогнозировать ОПП с чувствительностью - 69%, специфичностью - 84% (AUC=0,80 (95% ДИ 0,71-0,86); $p < 0,0001$) (Рисунок 3.3.1). Указанное значение шкалы связано с высоким риском развития ОПП (ОШ 11,32; 95% ДИ 4,64–27,67; $p < 0,0001$). Значение шкалы более 4 баллов имело место у 42 из 121 (38%) пациентов с ЛЭ. Среди тех, у кого в последующем развилось ОПП, такое значение шкалы встречалось чаще – у 29 из 42 (69%), чем без ОПП – у 13 из 79 (31%) (Рисунок 3.3.2).

Таблица 3.3.1. Факторы, ассоциированные с развитием острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, выявленные с помощью однофакторного регрессионного анализа.

№	Показатель	ОШ	95% ДИ	P
1.	Осмолярность крови в момент госпитализации > 305 мосм/л	8,50	2,42–29,83	<0,001
2.	Креатинин сыворотки крови в момент госпитализации >123 мкмоль/л	8,34	3,52–19,83	<0,001
3.	Хроническая болезнь почек в анамнезе	5,51	2,42–12,55	<0,001
4.	Скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73м ²	4,95	2,11–11,59	<0,001
5.	Увеличение креатинина сыворотки крови в момент госпитализации, относительно базального (расчетного) >52,4 мкмоль/л	4,86	2,13–11,05	<0,001
6.	Систолическое давление в легочной артерии > 60 мм.рт.ст	4,07	1,65–10,03	0,002
7.	Индекс тяжести PESI >114 баллов	3,93	1,76–8,77	<0,001
8.	Фракция выброса левого желудочка ≤ 60%	3,82	1,44–10,07	0,006
9.	Сатурация кислорода в крови в момент госпитализации <93%	3,56	1,45–8,72	0,005
10.	Активированное частичное тромбопластиновое время > 47 сек.	3,72	1,33–10,39	0,01
11.	Хроническая сердечная недостаточность ПА-III стадии	3,08	1,26–7,54	0,01
12.	Диаметр легочной артерии >27,4 мм	3,08	1,26–7,53	0,01
13.	Диастолическое артериальное давление <79 мм.рт.ст.	2,80	1,28–6,12	0,009
14.	Инфаркт миокарда в анамнезе	2,54	1,05–6,14	0,04
15.	Аспаратаминотрансфераза >30,8 U/l	2,49	1,13–5,48	0,02
16.	Индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст >5 баллов	2,43	1,11–5,33	0,02

Таблица 3.3.2. Независимые предикторы развития острого повреждения почек при легочной эмболии, выявленные с помощью множественного регрессионного анализа.

Параметр	Стандартизированный коэффициент уравнения регрессии В	Стандартная ошибка БЕТА	р
Сатурация кислорода в крови при поступлении <93%	0,20	0,09	0,03
ХСН IIА-III стадии	0,22	0,11	0,04
Систолическое давление в ЛА >60 мм.рт.ст	0,22	0,09	0,02
Креатинин сыворотки крови при поступлении >123 мкмоль/л	0,26	0,09	0,007
R= 0,51; R ² =0,26; F=5,82; p <0,001 Сокращения: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛА- легочная артерия.			

Таблица 3.3.3. Шкала прогнозирования острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

№	Параметр шкалы	Кол-во баллов
1	Сатурация кислорода в крови при поступлении <93%	2
2	Хроническая сердечная недостаточность IIА-III стадии	2
3	Систолическое давление в легочной артерии >60 мм.рт.ст	2
4	Креатинин сыворотки крови при поступлении >123 мкмоль/л	3

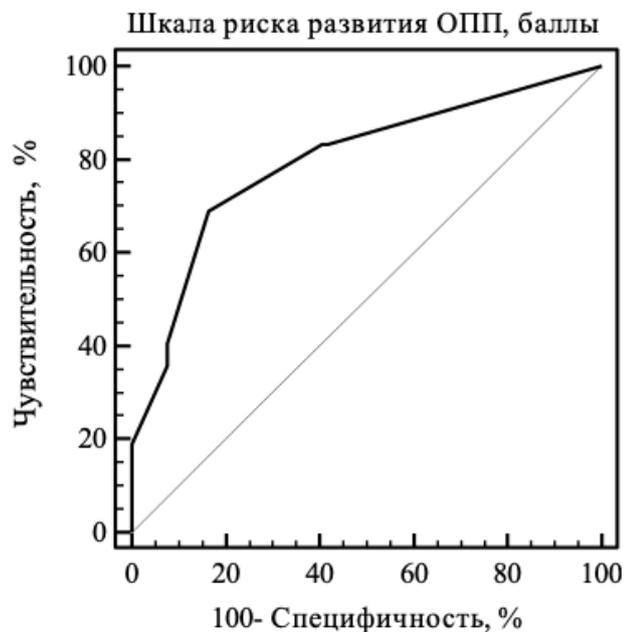


Рисунок 3.3.1. Значение шкалы риска развития острого повреждения почек при тромбоэмболии легочной артерии в прогнозировании острого повреждения почек.
Сокращения: ОПП – острое повреждение почек.

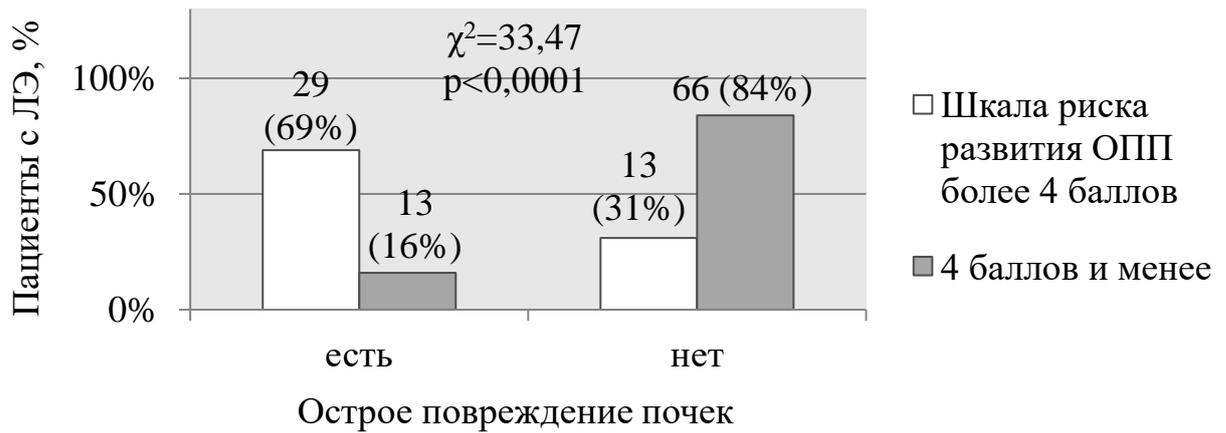


Рисунок 3.3.2. Частота выявления значения шкалы ОПП более 4 баллов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, в зависимости от наличия острого повреждения почек.

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ЛЭ – легочная эмболия.

Ниже продемонстрированы клинические примеры с действенным использованием шкалы прогнозирования ОПП у пациентов с ЛЭ:

Пациент М., 66 лет, поступил в приемный покой ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска 28.08.18 в 22:00 с жалобами на резкую слабость, эпизоды повторяющихся обмороков. Симптоматика появилась 6 дней назад и постепенно прогрессировала. Госпитализирован в кардиологическое отделение с диагнозом: ИБС. ОКС без подъема сегмента ST. Синкопальное состояние. Ушибленная рана головы. Неконтролируемая АГ. Ожирение 1 ст. ХБП СЗБ. При поступлении: состояние тяжелое. Кожные покровы: акроцианоз. Слизистые: бледно-цианотичные. ИМТ – 30,6 кг/м². Сердце бьется с правильной частотой, достигая 100 уд. в минуту. Наблюдалось некоторое приглушение сердечных тонов, при этом АД составляло 85/60 мм рт. ст., а уровень насыщения крови кислородом 93%. При аускультации лёгких дыхание везикулярное, в нижних отделах лёгких ослаблено, частота дыхания (ЧД) – 18 в минуту. Уровень креатинина при поступлении: 418 мкмоль/л, СКФ – 9,6 мл/мин/1,73 м². Метод КТА ЛА подтвердил диагноз ТЭЛА высокого риска. Альтеплаза использовалась для проведения тромболитической терапии. Симпатомиметики и парентеральные антикоагулянты вводились в процессе лечения, также применялась высокопоточная кислородотерапия. В первые

сутки госпитализации выполнены обязательные методы исследования с расчетом шкалы риска прогнозирования ОПП, при этом ее уровень составил 7 баллов. На вторые сутки уровень СКР снизился до 186 мкмоль/л, на 8-е до 131 мкмоль/л. У пациента верифицировано догоспитальное ОПП 3 стадии на фоне ХБП СЗБ.

Пациентка Н., 78 лет была экстренно госпитализирована в ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска с помощью службы скорой помощи 27.01.20 в 15:38 с жалобами на дискомфорт в грудной клетке без нагрузки, слабость, одышку. Поступила в кардиологическое отделение с диагнозом: ИБС. ОКС без подъема сегмента ST дифференцировать с ТЭЛА невысокого риска. Стабильная стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. ХСН со сохраненной ФВ (55%). Стадия ПА. 3 ФК. Анемия легкой степени тяжести. Дислипидемия. Ожирение 1 степени. При приеме пациента, его состояние было оценено как тяжёлое. ИМТ составлял 32 кг/м². Кожа пациента была сухой, обычной окраски, тогда как слизистые оболочки имели бледно-цианотичный оттенок. Сердце бьется с правильной частотой, достигая 71 уд. в минуту. Наблюдалось некоторое приглушение сердечных тонов, при этом АД составляло 110/70 мм рт. ст., а уровень насыщения крови кислородом 88%. При аускультации лёгких дыхание везикулярное, в нижних отделах лёгких ослаблено. ЧД – 17 в минуту. Увеличение шейных вен. Уровень креатинина при поступлении: 153,9 мкмоль/л, СКФ – 30 мл/мин/1,73 м².

По шкале Geneva клиническая вероятность развития ЛЭ была оценена в 4 балла (маловероятна). Концентрация Д-димера составила 3,3 нг/мл. Диагноз ТЭЛА подтвержден методом КТА ЛА (справа 6 сегментов, слева 8 пораженных сегментов легких). При проведении ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей – не обнаружен тромбоз глубоких вен нижних конечностей. У пациентки при наблюдении в ПРИТ развился эпизод гипотонии длительностью 180 минут. Выполнена тромболитическая терапия препаратом альтеплазой. В первые сутки госпитализации выполнены обязательные методы исследования с расчетом шкалы риска прогнозирования ОПП, при этом ее уровень составил 9 баллов. На 3 – е сутки уровень креатинина повысился до 353,7 мкмоль/л, у пациентки верифицировано госпитальное острое повреждение почек 3 стадии *de novo*.

Резюме.

С использованием множественной регрессии были проанализированы факторы, выявленные с помощью однофакторного регрессионного анализа, связанные с развитием ОПП у пациентов с ЛЭ. Это позволило установить независимые предикторы развития ОПП при ТЭЛА, которых оказалось четыре (сатурация кислорода в крови при поступлении $<93\%$, ХСН II-III стадии, систолическое давление в ЛА >60 мм.рт.ст, креатинин сыворотки крови при поступлении >123 мкмоль/л), что обеспечило возможность формирования шкалы риска ОПП при ТЭЛА. Разработанная система оценки риска обеспечивает надежное прогнозирование ОПП при условии, что показатель превышает 4 балла. Приведены клинические примеры, подтверждающие работоспособность шкалы.

3.4. Госпитальная летальность у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в зависимости от развития острого повреждения почек.

В период пребывания в стационаре умерло 26 (21%) пациентов с ЛЭ. У всех проведено патологоанатомическое исследование, которое подтвердило, что причиной смерти стала ТЭЛА. Пациенты с ТЭЛА и ОПП умирали чаще (17 (40%) и 9 (11%); $p=0,002$); у обследованных с тяжелым (2-3 стадия) и легким (1 стадия) вариантом осложнения имела место 2-х кратная разница в госпитальной летальности, но она была недостоверной (7 (58%) и 10 (33%); $p=0,14$). ОПП надежно прогнозировало смерть в стационаре с чувствительностью 65% и специфичностью 74% ($AUC=0,70$ (95% ДИ 0,60-0,78); $p=0,002$). Метод многофакторного регрессионного анализа Кокса подтвердил, что ОПП служит предиктором смерти в стационаре (ОШ 5,28; 95% ДИ 2,07–13,51; $p=0,0004$), независимо от известных рекласификаторов риска смерти ЛЭ: повышенного тропонина сыворотки крови (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,20-5,14; $p=0,98$) и дисфункции ПЖ (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,29-3,65; $p=0,96$) (Таблица 3.4.1).

У 94 процентов умерших с ОПП, данное осложнение верифицировалось в течение первых 48 часов с момента поступления в стационар, и только у 1 (6%) пациента ОПП диагностировалось в срок от 3 до 7 дней. Анализ структуры летальности пациентов с ТЭЛА показал, что при клиническом варианте догоспитального ОПП на ХБП она была наибольшей - 75%, меньше – у исследуемых с госпитальным ОПП на ХБП и de_novo (30 и 25%, соответственно), отсутствовала - при догоспитальном ОПП de_novo (Рисунок 3.4.1).

Таблица 3.4.1. Оценка предикторов летальности у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса.

Показатель	B(SE)	95% ДИ нижний для B	95% ДИ верхний для B	t-value	Wald Statistica	P
ОПП	1,44 (0,41)	0,63	2,25	3,49	12,20	0,0005
Повышенный тропонин	-0,02 (0,42)	-0,85	0,80	-0,05	0,003	0,96
Дисфункция ПЖ	0,03 (0,52)	-0,96	1,04	0,06	0,003	0,96

Примечание: Хи-квадрат модели 13,03, p=0,005.
Сокращения: B – регрессионный коэффициент, SE – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, ПЖ – правый желудочек, ОПП – острое повреждение почек.

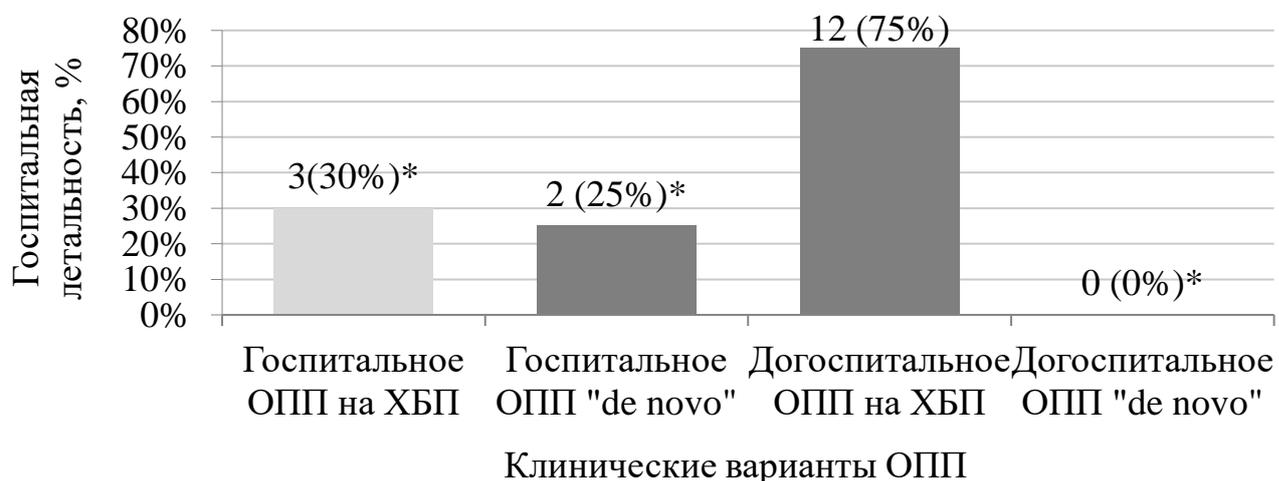


Рисунок 3.4.1. Госпитальная летальность при тромбоэмболии легочной артерии, осложненной различными клиническими вариантами острого повреждения почек.

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек.

Примечание: * - p<0,001 – достоверность различий с группой догоспитального ОПП на ХБП.

Клинический вариант догоспитального ОПП на ХБП встречался у пациентов с ТЭЛА чаще всего (38%); его наличие было связано с повышенным риском смерти (ОШ 19,50; 95% ДИ 5,44–69,91; $p < 0,0001$).

Установлен рост частоты острой ПД по мере повышения расчетного показателя тяжести легочной эмболии (PESI) (Рисунок 3.4.2).

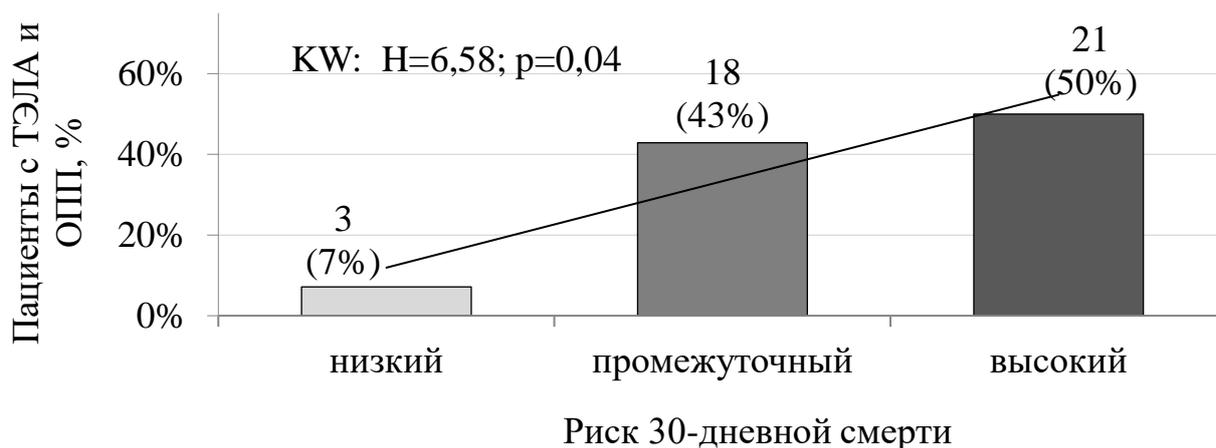


Рисунок 3.4.2. Частота острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии высокого, промежуточного и низкого риска ранней смерти.

Примечание: KW –метода ANOVA по Краскелу – Уоллису.

Резюме.

В период нахождения в стационаре умерло 21% пациентов с ТЭЛА, при наличии ОПП летальность была выше (40%). При наличии у обследуемых ОПП в целом госпитальная летальность составила 40%, в случае догоспитального ОПП на ХБП (38%) – 75%. ОПП в целом, его клинический вариант догоспитального ОПП на ХБП, имеющиеся у пациентов, существенно повышали вероятность смерти в стационаре. С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что ОПП является предиктором госпитальной летальности независимо от уже известных рекласификаторов риска смерти при ЛЭ: повышенного тропонина сыворотки крови и дисфункции ПЖ. Определена взаимосвязь увеличения степени тяжести PESI и частоты ОПП при ТЭЛА.

3.5. Биомаркеры острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

3.5.1. Цистатин С в прогнозировании и ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

У 63 включенных в исследование, у которых в последующем диагноз ТЭЛА был подтвержден, в первый день госпитализации был осуществлен забор крови для оценки роли ЦИС в сыворотке крови в прогнозировании и ранней диагностике ОПП. Средний возраст обследованных составил 67 (12) лет, из них мужчин - 36 (57%), женщин - 27 (43%). Концентрация ЦИС в сыворотке крови составила 2,49 (1,69; 3,24) мкг/мл. Результаты исследования уровня ЦИС в зависимости от факторов риска развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) и сопутствующей патологии представлены в Таблице 3.5.1. Оценка корреляционной связи между ЦИС и клиническими, инструментальными, лабораторными параметрами и выраженностью риска смерти представлена в Таблице 3.5.2.

Уровень ЦИС не зависел от наличия факторов риска ВТЭ и не отличался между группами пациентов с вероятной и маловероятной ЛЭ (Таблица 3.5.1). Посредством корреляционного анализа установлена прямая связь ЦИС с ИМТ (Таблица 3.5.2). Концентрация ЦИС в сыворотке крови не менялась при сопутствующей патологии за исключением ХБП, а высокий уровень ИК Чарлсон не сопровождался увеличением данного биомаркера (Таблица 3.5.1).

У лиц с ЛЭ уровень ЦИС был одинаковый вне зависимости имелись у пациента жалобы на тяжесть, боль и дискомфорт за грудиной или нет (2,51 (1,65; 3,19) и 2,41 (1,87; 3,52) мкг/мл, $p=0,43$), головокружение (1,76 (1,49; 3,35) и 2,51 (1,87; 3,19) мкг/мл, $p=0,48$), слабость (2,19 (1,63; 3,03) и 2,79 (1,95; 3,62) мкг/мл, $p=0,06$), кашель (2,62 (1,87; 3,46) и 2,20 (1,64; 2,80) мкг/мл, $p=0,22$), лихорадку (2,06 (1,69; 3,11) и 2,51

(1,69; 3,24) мкг/мл, $p=0,51$), кровохарканье (2,17 (1,37; 2,98) и 2,50 (1,70; 3,27) мкг/мл, $p=0,57$), обморок или предобморочное состояние (2,71 (1,66; 3,40) и 2,26 (1,70; 2,98) мкг/мл, $p=0,58$). В то же время, отсутствие одышки/нехватки воздуха, как и применение кислорода в увлажненном виде с помощью назального катетера было связано с более высокой концентрацией ЦИС ((3,84 (3,52; 4,75) и 2,26 (1,67; 3,05) мкг/мл, $p=0,014$) и (2,61 (1,90; 3,29) и 1,94 (1,37; 2,65) мкг/мл, $p=0,049$), соответственно).

Таблица 3.5.1. Уровень цистатина С в сыворотке крови у пациентов с легочной эмболией в зависимости от факторов риска развития венозных тромбозов и сопутствующей патологии.

Группы пациентов	ЦИС, мкг/мл	P
1	2	3
Ожирение (19 чел. (30%)), без ожирения (44 (70%))	2,71 (2,17; 3,52) 2,07 (1,65; 2,86)	0,06
ТЭЛА в анамнезе (3 чел. (5%)), без ТЭЛА в анамнезе (60 (95%))	1,95 (1,30; 4,07) 2,50 (1,70; 3,22)	0,94
Тромбоз глубоких вен н/к в анамнезе (7 чел. (11%)), без тромбоза глубоких вен н/к (56 (89%))	2,49 (1,65; 3,78) 2,42 (1,70; 3,22)	0,72
Варикозная болезнь н/к в анамнезе (20 чел. (32%)), без варикозной болезни н/к (43 (68%))	2,54 (1,89; 3,37) 2,32 (1,64; 3,19)	0,42
Иммобилизация за последние 12 мес. (8 чел. (13%)), без иммобилизации за последние 12 мес. (55 (87%))	2,26 (1,67; 3,29) 2,49 (1,69; 3,24)	0,93
Гемодинамически значимый порок сердца (2 чел. (3%)), без гемодинамически значимого порока сердца (61 (97%))	2,05 (1,30; 2,80) 2,49 (1,70; 3,24)	0,62
Имплантированное сердечное устройство (2 чел. (3%)), без имплантированных сердечных устройств (61 (97%))	1,91 (1,64; 2,17) 2,51 (1,69; 3,24)	0,38
Гемотрансфузия за последние 12 мес. (2 чел. (3%)), без гемотрансфузии за последние 12 мес. (61 (97%))	2,73 (2,17; 3,29) 2,49 (1,69; 3,19)	0,62
ЦВК за последние 12 мес. (6 чел. (10%)), без ЦВК за последние 12 мес. (57 (90%))	2,63 (1,82; 2,80) 2,32 (1,69; 3,24)	0,99
Онкологическое заболевание в анамнезе (9 чел. (14%)), без онкологического заболевания (54 (86%))	1,83 (1,11; 3,77) 2,50 (1,70; 3,12)	0,91
Гормонзаместительная терапия/прием оральных контрацептивов в анамнезе (2 чел. (3%)), без гормонзаместительной терапией или приема оральных контрацептивов (61 чел. (97%))	1,79 (1,37; 2,20) 2,51 (1,70; 3,24)	0,32
ХСН в анамнезе (42 чел. (67%)), без ХСН (21 (33%))	2,41 (1,69; 3,29) 2,53 (1,73; 2,79)	0,71
Госпитализация в связи с ХСН за последние 12 мес. (11 чел. (26%)), без госпитализации в связи с ХСН за последние 12 мес. (31 (74%))	2,21 (1,64; 3,46) 2,51 (1,69; 3,29)	0,98
Фибрилляция предсердий в анамнезе (23 чел. (37%)), без фибрилляции предсердий (40 (63%))	2,51 (1,69; 2,98) 2,33 (1,65; 3,35)	0,75

1	2	3
Инфаркт миокарда в анамнезе (11 чел. (17%)), без инфаркта миокарда в анамнезе (52 (83%))	2,80 (1,70; 3,52) 2,26 (1,67; 3,05)	0,39
Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе (8 чел. (13%)), без реваскуляризации коронарных артерий (55 чел. (87%))	2,36 (1,81; 2,86) 2,49 (1,66; 3,29)	0,80
ОНМК в анамнезе (12 чел. (19%)) без ОНМК (51 (81%))	2,52 (1,90; 2,96) 2,32 (1,65; 3,29)	0,57
Артериальная гипертензия в анамнезе (41 чел. (65%)) без артериальной гипертензии (22 (22%))	2,53 (1,66; 3,24) 2,06 (1,70; 2,79)	0,52
Сахарный диабет (9 чел. (14%)) без сахарного диабета (54 (86%))	2,71 (2,53; 3,12) 2,21 (1,66; 3,24)	0,26
Хроническое обструктивное заболевание легких (5 чел. (8%)) без хронического обструктивного заболевания легких (58 (92%))	2,98 (1,93; 3,52) 2,41 (1,66; 3,19)	0,31
Вероятная ТЭЛА по шкале клинической вероятности Geneva (35 чел. (56%)), Маловероятная ТЭЛА (28 чел. (44%))	2,51 (1,66; 3,46) 2,13 (1,76; 3,16)	0,62
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе (34 чел. (54%)), без ишемической болезни сердца (29 (46%))	2,55 (1,70; 3,46) 2,17 (1,69; 2,79)	0,47
Хроническая болезнь почек в анамнезе (18 чел. (29%)) без хронической болезни почек (45 (71%))	2,84 (1,94; 3,70) 2,20 (1,65; 2,80)	0,003
Заболевание периферических артерий (8 (13%)) без заболевания периферических артерий (55 (87%))	2,76 (1,65; 3,66) 2,32 (1,70; 3,19)	0,57
Язвенная болезнь желудка или 12 - перстной кишки (2 чел. (3%)) без язвенной болезни (62 (97%))	2,25 (1,70; 2,80) 2,49 (1,69; 3,24)	0,89
Анемия (14 чел. (22%)) без анемии (49 (78%))	3,03 (1,69; 3,56) 2,20 (1,70; 2,80)	0,28
Дислипидемия (27 чел. (43%)) без дислипидемии (36 чел. (57%))	1,95 (1,65; 3,40) 2,53 (1,69; 2,93)	0,47
Высокий ИК Чарлсон (21 чел. (33%)), без высокого (42 (67%))	2,53 (1,93; 3,24) 2,1 (1,64; 3,19)	0,30
Сокращения: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЦВК – центральный венозный катетер, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИК Чарлсон – индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст.		

Концентрация ЦИС не зависела от имеющегося любого цианоза (2,35 (1,67; 3,26) и 2,53 (1,69; 3,24) мкг/мл, $p=0,83$), увеличения шейных вен (2,54 (2,20; 3,13) и 2,26 (1,65; 3,27) мкг/мл, $p=0,49$), влажных хрипов в легких (2,49 (1,90; 3,24) и 2,43 (1,67; 3,24) мкг/мл, $p=0,75$), отеков нижних конечностей (2,51 (1,73; 3,29) и 2,19 (1,65; 3,09) мкг/мл, $p=0,35$), признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей (2,49 (1,70; 2,71) и 2,43 (1,67; 3,27) мкг/мл, $p=0,36$). Не установлена ассоциация между ЦИС и САД, ДАД, ЧД, ЧСС, сатурацией кислорода в крови в момент госпитализации (Таблица 3.5.2). Одновременно с этим, установлена прямая связь между ЦИС и 30-дневным расчетным риском смерти по шкале PESI и его степенью (Таблица 3.5.2).

Таблица 3.5.2. Результаты исследования связи между цистатином С сыворотки крови и анамнестическими, клиническими, инструментальными, лабораторными параметрами, выраженностью риска смерти у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Показатель	ЦИС, мкг/мл
1	2
Возраст, лет	Kendall Tau=0,10; p=0,25
Длительность симптомов до госпитализации, сутки	Kendall Tau=0,12; p=0,22
Продолжительность пребывания в стационаре, сутки	Kendall Tau=0,001; p=0,99
Длительность пребывания в ПРИТ, сутки	Kendall Tau=-0,002; p=0,98
САД при поступлении, мм. рт.ст.	Kendall Tau=-0,06; p=0,45
ДАД при поступлении, мм. рт.ст.	Kendall Tau=-0,06; p=0,50
Частота сердечных сокращений при госпитализации, уд в мин.	Kendall Tau=-0,07; p=0,43
Частота дыхания в момент госпитализации, в мин.	Kendall Tau=-0,01; p=0,86
Сатурация кислорода в крови, %	Kendall Tau=-0,05; p=0,59
Эритроциты *10 ¹² /л	Kendall Tau=-0,11; p=0,19
Гемоглобин, г/л	Kendall Tau=-0,16; p=0,06
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	Kendall Tau=0,17; p=0,046
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	Kendall Tau=0,18; p=0,055
Гематокрит, %	Kendall Tau=-0,32; p=0,004
СОЭ, мм/ч	Kendall Tau=-0,05; p=0,62
Фибриноген, г/л	Kendall Tau=0,02; p=0,85
Протромбиновый индекс, %	Kendall Tau=-0,08; p=0,38
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	Kendall Tau=-0,11; p=0,33
Международное нормализованное отношение, ед	Kendall Tau=-0,39; p=0,15
Сахар крови, моль/л	Kendall Tau=0,03; p=0,70
Na, ммоль/л	Kendall Tau=0,01; p=0,88
K, ммоль/л	Kendall Tau=-0,10; p=0,25
Общий холестерин, ммоль/л	Kendall Tau=-0,04; p=0,64
Общий билирубин, мкмоль/л	Kendall Tau=0,06; p=0,48
Общий белок, г/л	Kendall Tau=0,12; p=0,20
Аспартатаминотрансфераза, U/l	Kendall Tau=0,01; p=0,94
Креатинин в момент госпитализации, мкмоль/л	Kendall Tau=0,21; p=0,01
СКФ в момент госпитализации, мл/мин/1,73м ²	Kendall Tau=-0,19; p=0,02
Д-димер, нг/мл	Kendall Tau=0,22; p=0,09
Тропонин Т, нг/мл	Kendall Tau=0,21; p=0,13
Тропонин I, нг/мл	Kendall Tau=0,11; p=0,70
NTPROBNP, пг/мл	Kendall Tau=0,24; p=0,007
Лейкоциты в моче, ед. в поле зрения	Kendall Tau=-0,06; p=0,53
Эритроциты в моче, ед. в поле зрения	Kendall Tau=0,08; p=0,35
Белок в моче, г/л	Kendall Tau=0,02; p=0,77
Индекс массы тела в момент госпитализации, кг/м ²	Kendall Tau=0,17; p=0,044
Степень ожирения	Kendall Tau=-0,008; p=0,96
Индекс ЖМТ, кг/м ²	Kendall Tau=0,13; p=0,12
Индекс ТМТ, кг/м ²	Kendall Tau=0,11; p=0,18
Диаметр восходящего отдела аорты, мм	Kendall Tau=-0,10; p=0,26
Диаметр левого предсердия, мм	Kendall Tau=-0,01; p=0,88

1	2
Диаметр правого желудочка, мм	Kendall Tau=-0,08; p=0,36
Диаметр правого предсердия, мм	Kendall Tau=0,06; p=0,49
Фракция выброса левого желудочка, %	Kendall Tau=-0,11; p=0,22
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	Kendall Tau=-0,04; p=0,66
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	Kendall Tau=0,11; p=0,22
Относительная толщина стенки левого желудочка, ед	Kendall Tau=0,16; p=0,08
ЛА, мм	Kendall Tau=-0,005; p=0,95
Диаметр нижней полой вены, мм	Kendall Tau=0,20; p=0,39
Систолическое давление в ЛА, мм.рт.ст.	Kendall Tau=0,05; p=0,59
Степень митральной регургитации	Kendall Tau=0,11; p=0,29
Степень трикуспидальной регургитации	Kendall Tau=-0,01; p=0,95
Число пораженных сегментов легкого слева при КТА ЛА, ед	Kendall Tau=0,08; p=0,44
Число пораженных сегментов легкого справа при КТА ЛА, ед	Kendall Tau=0,04; p=0,70
Шкала предтестовой вероятности ТЭЛА Geneva, баллов	Kendall Tau=0,01; p=0,90
Индекс тяжести ТЭЛА PESI, баллов	Kendall Tau=0,19; p=0,026
Степень (группа) риска неблагоприятного исхода	Kendall Tau=0,22; p=0,01
ИК Чарлсон, баллы	Kendall Tau=0,09; p=0,27
Сокращения: ЦИС – цистатин С, ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, NTPROBNP - N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТМТ – тощая масса тела, ЖМТ – жировая масса тела, ЛА – легочная артерия, КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии, ИК Чарлсон – индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст.	

Не выявлена корреляция между ЦИС и параметрами общего анализа крови, за исключением прямой связи с лейкоцитами и обратной - с уровнем гематокрита (Таблица 3.5.2). Установлена положительная ассоциация между концентрацией ЦИС и значением СКР, NTPROBNP и отрицательная с СКФ (Таблица 3.5.2). Отмечался более высокий уровень биомаркера в группе пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², в отличие от лиц с СКФ более или равно 60 мл/мин/1,73м² (2,72 (1,94; 3,49) и 1,96 (1,64; 2,71) мкг/мл, p=0,035).

Не обнаружена корреляция между ЦИС и анализируемыми эхокардиографическими параметрами (Таблица 3.5.2). Содержание ЦИС не отличалось у пациентов с ФВ ЛЖ <40% и ≥40% (2,51 (1,69; 3,40) и 1,96 (1,61; 2,51) мкг/мл, p=0,35), в случае увеличенного КДР и при его значениях, находящихся в пределах нормы (1,96 (1,69; 2,80) и 2,51 (1,65; 3,34) мкг/мл, p=0,36), при обнаружении ГЛЖ и ее отсутствии (2,51 (1,93; 3,40) и 2,06 (1,61; 2,93) мкг/мл, p=0,27), при наличии диастолической дисфункции ЛЖ и, если ее не было (2,17 (1,37; 3,56) и 2,20 (1,83; 2,79) мкг/мл, p=0,95).

Уровень ЦИС не увеличивался по мере роста числа пораженных сегментов как в правом, так и в левом легком по результатам проведения КТА ЛА (Таблица 3.5.2.).

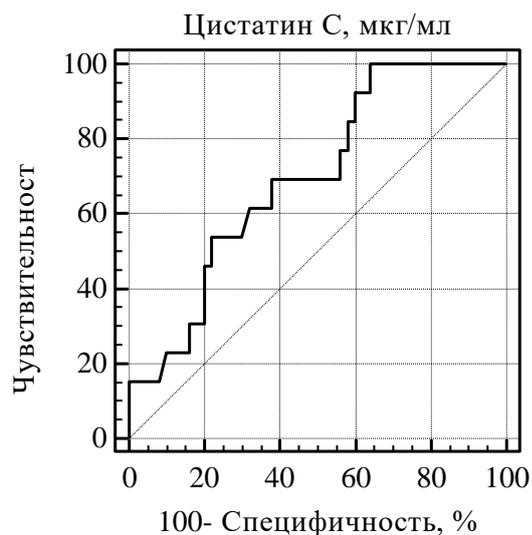
ОПП диагностировано у 13 (21%) обследуемых, у 11 (85%) из них оно было нетяжелым (1 стадии). Внебольничное ОПП выявлено у 8 (62%), больничное ОПП - у 5 (38%) обследованных. Из наблюдаемой группы пациентов, у 7 (54%) наблюдалось ОПП на ХБП, в то время как у 6 (46%) ОПП возникло *de novo*.

У исследуемых с ОПП и ОПП на ХБП уровень ЦИС был выше в отличие от тех, у кого этого осложнения не было (Таблица 3.5.3). Концентрация ЦИС более 2,55 мкг/мл позволяла обеспечивать прогнозирование ОПП в целом (чувствительность - 70%, специфичность - 62%; AUC=0,70 (95% ДИ 0,57-0,81); p=0,01), ОПП на известной ХБП (чувствительность - 86%, специфичность - 62%; AUC=0,78 (95% ДИ 0,65-0,88); p=0,001) (Рисунок 3.5.1). Обнаружено, что концентрация ЦИС в сыворотке крови >2,55 мкг/мл достоверно связана с повышением риска развития ОПП в целом (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,01–13,96; p=0,049) и ОПП на ХБП (ОШ 9,8; 95% ДИ 1,04–92,14; p=0,04). Значение ЦИС не отличалось в группах госпитального, догоспитального и *de novo* вариантов острого ухудшения функции почек, в отличие от лиц без ОПП (Таблица 3.5.3).

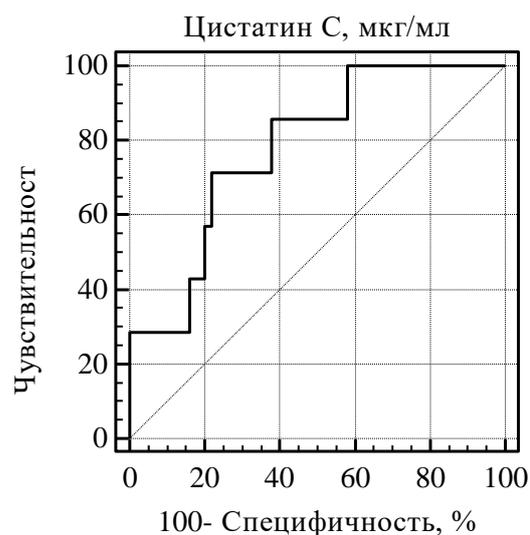
Таблица 3.5.3. Уровень цистатина С сыворотки крови у пациентов с легочной эмболией в зависимости от наличия острого повреждения почек и его клинических вариантов.

Группы больных	Цистатин С, мкг/мл	p
ОПП (13 чел. (21%))	3,13 (1,96; 3,52)	0,03
нет ОПП (50 (79 %))	2,21 (1,64; 2,93)	
Госпитальное ОПП (5 чел. (8%))	2,71 (2,56; 3,29)	0,16
нет ОПП (50 (79 %))	2,21 (1,64; 2,93)	
Догоспитальное ОПП (8 чел. (13%))	3,18 (1,95; 3,65)	0,08
нет ОПП (50 (79 %))	2,21 (1,64; 2,93)	
ОПП на ХБП (7 чел. (11%))	3,24 (2,56; 4,16)	0,02
нет ОПП (50 (79 %))	2,21 (1,64; 2,93)	
ОПП <i>de novo</i> (6 чел. (9%))	2,34 (1,90; 3,29)	0,43
нет ОПП (50 (79 %))	2,21 (1,64; 2,93)	

Сокращения: ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек.



А.



Б.

Рисунок 3.5.1. Значение цистатина С сыворотки крови у пациентов с легочной эмболией в прогнозировании острого повреждения почек (А) и острого повреждения почек на фоне предшествующей хронической болезни почек (Б).

СКФцис составила 22 (15; 37) мл/мин/1,73м², она прямо коррелировала с расчетной СКФ по креатинину (Kendall Tau=0,24; p=0,006) и обратно с креатинином (Kendall Tau=-0,21; p=0,013), NTPROBNP (Kendall Tau=-0,24; p=0,008). Следует отметить, что медиана СКФцис была более чем в 2 раза меньше, чем медиана расчетной СКФ по креатинину (22 (15; 37) и 59 (44; 71) мл/мин/1,73м², p<0,001). Уровень СКФцис при наличии ХБП был ниже, чем при ее отсутствии (18 (13; 28) и 25 (18; 39) мл/мин/1,73м², p=0,009), аналогичная картина наблюдалась в отношении ОПП (17 (14; 26) и 24 (17; 39) мл/мин/1,73м², p=0,03).

Резюме.

Концентрация ЦИС в сыворотке крови у пациентов с ТЭЛА была прямо связана с ИМТ, уровнем лейкоцитов крови (отражающих выраженность воспаления) и обратно - с уровнем гематокрита.

Концентрация ЦИС не зависела от факторов риска ВТЭ, клинических симптомов и признаков ЛЭ и анализируемых эхокардиографических параметров, сопутствующих заболеваний, за исключением ХБП. Выявленный факт более высокого уровня ЦИС при отсутствии одышки вероятно носил случайный характер и был

обусловлен наличием респираторной поддержки у более тяжелых пациентов. Установлена прямая связь между ЦИС и 30-дневным расчетным риском смерти по шкале PESI.

Было установлено, что между ЦИС и СКФ есть обратная связь, а между ЦИС и креатинином в момент госпитализации прямая. У группы пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73м², концентрация ЦИС была выше. СКФцис прямо коррелировала с СКФ по креатинину и обратно с креатинином. Установлена прямая связь между ЦИС, и обратная между СКФцис и NTPROBNP.

Уровень ЦИС, СКФцис у пациентов с ОПП был выше. Аналогичная картина наблюдалась в отношении ЦИС в случае ОПП на ХБП. При других вариантах острого ухудшения функции почек подобной закономерности не выявлено. ЦИС сыворотки крови, взятой у пациентов с ТЭЛА при поступлении, позволял прогнозировать ОПП в целом и ОПП на ХБП, но не другие варианты.

3.5.2. N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона в прогнозировании и ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с тромбозом легочной артерии

Для изучения роли NTPROBNP в прогнозировании и диагностике ОПП у пациентов с ЛЭ, обследовано 67 пациентов, из них 37 (55%) мужчин и 30 (45%) женщин, средний возраст составил 68 (12) лет.

Медиана значения NTPROBNP составила 967 (244; 2459) пг/мл. Результаты исследования уровня NTPROBNP в зависимости от сопутствующей патологии и факторов риска развития ВТЭ представлены в Таблице 3.5.4. Оценка ассоциации между NTPROBNP и анамнестическими, клиническими, лабораторно-инструментальными параметрами представлена в Таблице 3.5.5.

Таблица 3.5.4. Уровень NT-proBNP у пациентов с ТЭЛА в зависимости от факторов риска развития венозных тромбозов и сопутствующей патологии.

Группы пациентов	NT-proBNP, пг/мл	p
1	2	3
Ожирение (19 чел. (28%)), без ожирения (48 (72%))	1640 (188; 3936) 873 (284; 2305)	0,53
ТЭЛА в анамнезе (4 чел. (6%)), без ТЭЛА в анамнезе (63 (94%))	1486 (477; 2310) 968 (244; 2592)	0,88
Тромбоз глубоких вен н/к в анамнезе (7 чел. (10%)), без тромбоза глубоких вен н/к (60 (90%))	547 (13; 2166) 1010 (304; 2525)	0,47
Варикозная болезнь н/к в анамнезе (21 чел. (31%)), без варикозной болезни н/к (46 (69%))	827 (244; 3913) 1010 (325; 2352)	0,70
Иммобилизация за последние 12 мес. (7 чел. (10%)), без иммобилизации за последние 12 мес. (60 (90%))	1053 (9; 2166) 950 (264; 2525)	0,73
Гемодинамически значимый порок сердца (2 чел. (3%)), без гемодинамически значимого порока сердца (65 (97%))	726 (640; 812) 1053 (244; 2459)	0,75
Имплантированное сердечное устройство (2 чел. (3%)), без имплантированных сердечных устройств (65 (97%))	1223 (188; 2258) 968 (284; 2459)	0,87
Гемотрансфузия за последние 12 мес. (3 чел. (5%)), без гемотрансфузии за последние 12 мес. (64 (95%))	1492 (188; 2074) 950 (264; 2525)	0,84
ЦВК за последние 12 мес. (6 чел. (9%)), без ЦВК за последние 12 мес. (61 (91%))	526 (397; 1053) 1363 (244; 2459)	0,49
Онкологическое заболевание в анамнезе (10 чел. (15%)), без онкологического заболевания (57 (85%))	2003 (412; 2798) 933 (244; 2258)	0,49
Гормонзаместительная терапия/прием оральных контрацептивов в анамнезе (1 чел. (2%)), без их приема (66 чел. (98%))	69 (69; 69) 1010 (284; 2459)	1,00
ХСН в анамнезе (45 чел. (67%)), без ХСН (22 (33%))	1053 (412; 2352) 833 (13; 2592)	0,33
Госпитализация в связи с ХСН за последние 12 мес. (12 чел. (27%)), без госпитализации в связи с ХСН за последние 12 мес. (33 (73%))	770 (364; 2172) 1363 (412; 2459)	0,77
ФП в анамнезе (25 чел. (37%)), без ФП (42 (63%))	1895 (812; 3116) 524 (54; 2160)	0,02
ИМ в анамнезе (11 чел. (16%)), без ИМ (56 (84%))	3116 (827; 5293) 770 (195; 2163)	0,01
Реваскуляризация КА в анамнезе (8 чел. (12%)), без реваскуляризации КА (59 чел. (88%))	1762 (136; 3229) 968 (284; 2352)	0,55
ОНМК в анамнезе (12 чел. (18%)) без ОНМК (55 (82%))	1604 (472; 2259) 933 (202; 2592)	0,77
АГ в анамнезе (44 чел. (66%)) без АГ (23 (34%))	1604 (24; 2592) 897 (264; 2434)	0,95
СД (8 чел. (12%)) без СД (59 (88%))	1996 (920; 2890) 827 (202; 2410)	0,31
ХОБЛ (5 чел. (7%)) без ХОБЛ (62 (93%))	1640 (325; 2410) 950 (202; 2459)	0,72
Вероятная ТЭЛА по шкале Geneva (37 чел. (55%)), Маловероятная ТЭЛА (30 чел. (45%))	827 (188; 2459) 1282 (397; 2352)	0,45

1	2	3
ИБС в анамнезе (37 чел. (55%)), без ИБС (30 (45%))	933 (284; 2798) 1428 (37; 2258)	0,50
ХБП в анамнезе (21 чел. (31%)) без ХБП (46 (69%))	727 (31; 2087) 188 (69; 617)	0,049
Заболевание ПА (12 (18%)) без заболевания ПА (55 (82%))	2310 (1160; 3218) 697 (188; 2258)	0,04
ЯБ желудка или 12 - перстной кишки (3 чел. (5%)) без ЯБ (64 (95%))	933 (640; 2459) 1010 (223; 2501)	0,77
Анемия (17 чел. (26%)) без анемии (49 (74%))	2074 (594; 2798) 727 (188; 2160)	0,13
Дислипидемия (28 чел. (42%)) без дислипидемии (39 чел. (58%))	427 (38; 968) 1640 (547; 3260)	0,002
Высокий ИК Чарлсон с коррекцией на возраст (23 чел. (34%)), без высокого ИК Чарлсон (44 (66%))	2166 (640; 3137) 645 (105; 1984)	0,008
Сокращения: NTPROBNP- N-концевой предшественника мозгового натрийуретического гормона, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЦВК – центральный венозный катетер, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ПА – периферические артерии, ЯБ – язвенная болезнь желудка, ИК – индекс коморбидности.		

Уровень NTPROBNP не отличался между группами пациентов с вероятной и маловероятной ЛЭ (Таблица 3.5.4). При анализе факторов риска ВТЭ и сопутствующих заболеваний обнаружено, что уровень NTPROBNP был выше при наличии в анамнезе ХБП, ФП, заболеваний периферических артерий, ИМ и дислипидемии (Таблица 3.5.4). Выявлена прямая связь между ИК Чарлсон и NTPROBNP (Таблица 3.5.5), при высоком уровне коморбидности уровень данного биомаркера так же был выше (Таблица 3.5.4).

У лиц с ЛЭ в день госпитализации в ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска уровень NTPROBNP был одинаковый вне зависимости имелись у пациента жалобы на тяжесть, боль и дискомфорт за грудиной или нет (950 (195; 2967) и 1492 (325; 2352) пг/мл, $p=0,87$), одышку/нехватку воздуха (968 (244; 2459) и 1347 (284; 2410) пг/мл, $p=1,00$), головокружение (1926 (712; 2575) и 827 (69; 2459) пг/мл, $p=0,13$), слабость (1010 (404; 2381) и 827 (37; 2592) пг/мл, $p=0,37$), кашель (1618 (141; 3563) и 827 (397; 2258) пг/мл, $p=0,67$), лихорадку (1719 (344; 2334) и 933 (244; 2592) пг/мл, $p=0,84$), кровохарканье (1226 (547; 2410) и 968 (244; 2459) пг/мл, $p=0,90$), обморок или предобморочное состояние (1778 (397; 2410) и 950 (202; 2459) пг/мл, $p=0,80$).

Таблица 3.5.5. Результаты исследования связи между NTPROBNP и анамнестическими, клиническими, инструментальными, лабораторными параметрами у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.

Показатель	NTPROBNP, пг/мл
1	2
Возраст, лет	Kendall Tau=-0,02; p=0,83
Длительность симптомов до госпитализации, сутки	Kendall Tau=0,11; p=0,25
Длительность госпитализации, сутки	Kendall Tau=0,13; p=0,12
Длительность пребывания в ПРИТ, сутки	Kendall Tau=-0,02; p=0,84
САД при поступлении, мм. рт.ст.	Kendall Tau=-0,19; p=0,02
ДАД при поступлении, мм. рт.ст.	Kendall Tau=-0,20; p=0,014
ЧСС при поступлении, уд в мин.	Kendall Tau=-0,01; p=0,88
Частота дыхания при поступлении, в мин.	Kendall Tau=0,08; p=0,36
Сатурация кислорода в крови, %	Kendall Tau=-0,006; p=0,94
Эритроциты *10 ¹² /л	Kendall Tau=-0,01; p=0,88
Гемоглобин, г/л	Kendall Tau=-0,09; p=0,29
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	Kendall Tau=0,07; p=0,42
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	Kendall Tau=0,01; p=0,87
Гематокрит, %	Kendall Tau=-0,11; p=0,28
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	Kendall Tau=-0,24; p=0,008
Фибриноген, г/л	Kendall Tau=0,05; p=0,60
Протромбиновый индекс, %	Kendall Tau=-0,21; p=0,02
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	Kendall Tau=-0,07; p=0,51
Международное нормализованное отношение, ед	Kendall Tau=0,11; p=0,56
Сахар крови, моль/л	Kendall Tau=-0,006; p=0,94
Na, ммоль/л	Kendall Tau=-0,08; p=0,35
K, ммоль/л	Kendall Tau=0,04; p=0,61
Общий белок, г/л	Kendall Tau=-0,15; p=0,08
Общий холестерин, ммоль/л	Kendall Tau=-0,25; p=0,005
Общий билирубин, мкмоль/л	Kendall Tau=0,16; p=0,07
АСТ, U/l	Kendall Tau=0,17; p=0,04
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	Kendall Tau=0,19; p=0,02
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73м ²	Kendall Tau=-0,13; p=0,12
СКФдис при поступлении, мл/мин/1,73м ²	Kendall Tau=-0,24; p=0,008
Д-димер, нг/мл	Kendall Tau=0,14; p=0,26
Тропонин Т, нг/мл	Kendall Tau=-0,02; p=0,85
Тропонин I, нг/мл	Kendall Tau=-0,37; p=0,20
Лейкоциты в моче, ед. в поле зрения	Kendall Tau=-0,06; p=0,51
Эритроциты в моче, ед. в поле зрения	Kendall Tau=0,08; p=0,35
Белок в моче, г/л	Kendall Tau=0,09; p=0,30
Индекс массы тела при поступлении, кг/м ²	Kendall Tau=-0,05; p=0,55
Степень ожирения	Kendall Tau=-0,08; p=0,63
Индекс ЖМТ, кг/м ²	Kendall Tau=-0,07; p=0,38
Индекс ТМТ, кг/м ²	Kendall Tau=-0,02; p=0,79
Диаметр восходящего отдела аорты, мм	Kendall Tau=0,04; p=0,61
Диаметр левого предсердия, мм	Kendall Tau=0,17; p=0,055
Диаметр правого желудочка, мм	Kendall Tau=0,07; p=0,43

1	2
Диаметр правого предсердия, мм	Kendall Tau=0,19; p=0,03
Фракция выброса левого желудочка, %	Kendall Tau=-0,22; p=0,01
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	Kendall Tau=0,19; p=0,02
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	Kendall Tau=0,22; p=0,01
Относительная толщина стенки левого желудочка, ед	Kendall Tau=-0,02; p=0,77
Диаметр легочной артерии, мм	Kendall Tau=0,16; p=0,06
Диаметр нижней полой вены, мм	Kendall Tau=0,12; p=0,55
Систолическое давление в легочной артерии, мм.рт.ст.	Kendall Tau=0,24; p=0,007
Степень митральной регургитации	Kendall Tau=0,24; p=0,01
Степень трикуспидальной регургитации	Kendall Tau=0,16; p=0,07
Число пораженных сегментов легкого слева при КТА ЛА, ед	Kendall Tau=-0,06; p=0,59
Число пораженных сегментов легкого справа при КТА ЛА, ед	Kendall Tau=-0,02; p=0,87
Шкала предтестовой вероятности ТЭЛА Geneva, баллов	Kendall Tau=-0,07; p=0,38
Индекс тяжести ТЭЛА (PESI), баллов	Kendall Tau=0,14; p=0,10
Степень (группа) риска неблагоприятного исхода	Kendall Tau=0,24; p=0,004
ИК Чарлсон, баллы	Kendall Tau=0,23; p=0,005
Сокращения: NTPROBNP – N-концевой предшественника мозгового натрийуретического гормона, ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКФ _{чис} – скорость клубочковой фильтрации рассчитанная по цистатину, ТМТ – тощая масса тела, ЖМТ – жировая масса тела, ОБТ – общая вода тела, КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии, РКС – рентгено-контрастное средство, ИК Чарлсон – индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст.	

Концентрация NTPROBNP не зависела от присутствия любого цианоза (880 (361; 2628) и 1053 (141; 2166) пг/мл, p=0,56), увеличения шейных вен (2352 (397; 5293) и 880 (223; 2334) пг/мл, p=0,12), влажных хрипов в легких (1093 (325; 2258) и 968 (244; 2459) пг/мл, p=0,73), признаков тромбоза глубоких вен нижних конечностей (697 (9; 3260) и 1208 (361; 2305) пг/мл, p=0,68). В случае отеков нижних конечностей значение биомаркера было выше (2117 (427; 3563) и 697 (141; 2087) пг/мл, p=0,03). Обнаружена обратная связь между уровнем NTPROBNP и САД, ДАД (Таблица 3.5.5), не установлена ассоциация с ЧД, ЧСС, сатурацией кислорода в крови в момент госпитализации (Таблица 3.5.5). Одновременно с этим, выявлена прямая связь между NTPROBNP и степенью риска неблагоприятного исхода (Таблица 3.5.5).

Не выявлена корреляция между NTPROBNP и большей частью параметров общего и биохимического анализов крови, за исключением отрицательной связи с скоростью оседания эритроцитов, протромбиновым индексом, общим белком, холестерином и положительной с АСТ (Таблица 3.5.5). Установлена прямая

ассоциация между содержанием в крови NTROBNP и концентрацией креатинина сыворотки крови, обратная с СКФцис (Таблица 3.5.5). У лиц, у которых СКФ была менее 30 мл/мин/1,73м², наблюдались более высокие значения NTROBNP, в отличие от пациентов с СКФ более или равно 30 мл/мин/1,73м² (2087 (10; 2410) и 195 (89; 770) пг/мл, p=0,01).

Обнаружена корреляция между NTROBNP и рядом анализируемых эхокардиографических параметров: установлена прямая связь с КДР, ИММЛЖ, диаметром правого предсердия, систолическим давлением в легочной артерии, степенью МР и обратная связь с ФВ ЛЖ (Таблица 3.5.5). Содержание биомаркера было идентичным у лиц с повышенным и нормальным значением КДР (2212 (640; 5293) и 812 (202; 2155) пг/мл, p=0,06), при ГЛЖ и ее отсутствии (1428 (412; 2459) и 697 (141; 2155) пг/мл, p=0,21), при наличии диастолической дисфункции ЛЖ и, если ее не было (570 (244; 1640) и 1839 (202; 3260) пг/мл, p=0,21). Значение NTROBNP при ФВ ЛЖ <40% было больше (3350 (1922; 5293) и 812 (188; 2155) пг/мл, p=0,006),

Уровень NTROBNP не увеличивался по мере роста числа пораженных сегментов как в правом, так и в левом легком по итогу проведения КТА ЛА (Таблица 3.5.5).

ОПП диагностировано у 15 (22%) обследуемых, причем у 13 (87%) - первой стадии тяжести. У шести (40%) пациентов выявлен госпитальный, у 9 (60%) – догоспитальный вариант острого ухудшения функции почек. ОПП на фоне предшествующей ХБП имело место у 9 (60%) обследованных, ОПП de_novo - у 6 (40%).

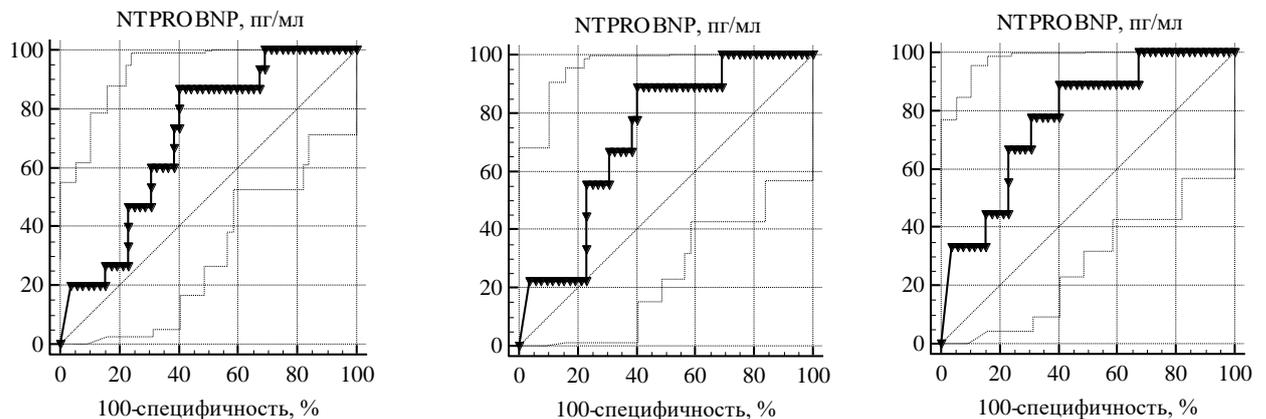
У пациентов, страдающих ОПП, уровень NTROBNP оказался выше по сравнению с теми, кто не имел данного осложнения, аналогичная картина наблюдалась в отношении ОПП на ХБП и догоспитального ОПП (Таблица 3.5.6). Оценка прогностических возможностей NTROBNP с использованием Receiver Operator Characteristic – анализа приведена на Рисунке 3.5.2. Уровень NTROBNP более 933 пг/мл позволял прогнозировать ОПП в целом (чувствительность - 87%, специфичность - 60%; AUC=0,70 (95% ДИ 0,58-0,81); p=0,003), ОПП на ХБП (чувствительность - 89%, специфичность - 60%; AUC=0,72 (95% ДИ 0,59-0,83); p=0,007) и рано диагностировать имеющееся догоспитальное ОПП (чувствительность - 89%, специфичность - 60%; AUC=0,77 (95% ДИ 0,66-0,87); p<0,001). NTROBNP >933 пг/мл у

пациентов с ЛЭ был ассоциирован с высокой вероятностью ОПП в целом (ОШ 8,9; 95% ДИ 1,76–44,70; $p=0,007$), ОПП на ХБП (ОШ 10,9; 95% ДИ 1,21–98,01; $p=0,03$) и догоспитального ОПП (ОШ 10,9; 95% ДИ 1,21–98,01; $p=0,03$). Значение биомаркера не отличалось в группах госпитального и *de_novo* вариантов ОПП по сравнению с группой без острого ухудшения функции почек (Таблица 3.5.6).

Таблица 3.5.6. Уровень NTPROBNP у пациентов с легочной эмболией в зависимости от наличия острого повреждения почек и его клинических вариантов.

Группы больных	NTPROBNP, пг/мл	p
ОПП (15 чел. (22%)) нет ОПП (52 (78 %))	2087 (1053-3260) 667 (105-2212)	0,02
Госпитальное ОПП (6 чел. (9%)) нет ОПП (52 (78 %))	1544 (1053-2074) 667 (105-2212)	0,44
Догоспитальное ОПП (9 чел. (13%)) нет ОПП (52 (78 %))	2410 (2087-5293) 667 (105-2212)	0,01
ОПП на ХБП (9 чел. (13%)) нет ОПП (52 (78 %))	2352 (1596-2459) 667 (105-2212)	0,04
ОПП <i>de_novo</i> (6 чел. (9%)) нет ОПП (52 (78 %))	1783 (1053-3260) 667 (105-2212)	0,16

Сокращения: NTPROBNP – N-концевой предшественника мозгового натрийуретического гормона, ОПП – острое повреждение почек.



А.

Б.

В.

Рисунок 3.5.2. Значение NTPROBNP у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в прогнозировании ОПП (А), ОПП на фоне хронической болезни почек (Б) и ранней диагностике догоспитального ОПП (В).

Сокращение: NTPROBNP – N-концевой предшественника мозгового натрийуретического гормона, ОПП – острое повреждение почек.

Резюме.

Концентрация NTROBNP у пациентов с ТЭЛА была прямо связана с уровнем АСТ и обратно с скоростью оседания эритроцитов, протромбиновым индексом, общим белком, холестерином.

Значение NTROBNP не зависело от клинических симптомов и признаков ЛЭ, за исключением отеков нижних конечностей, при наличии которых его уровень повышался. Кроме того, обнаружена обратная связь биомаркера с САД и ДАД и прямая - со степенью расчетного риска неблагоприятного исхода.

Выявлено повышение концентрации NTROBNP при ХБП, ФП, заболеваниях периферических артерий, ИМ в анамнезе, дислипидемии и высоком ИК Чарлсон.

При анализе эхокардиографических параметров установлена обратная связь между NTROBNP и ФВ ЛЖ, а также прямая связь с КДР, ИММЛЖ, диаметром правого предсердия, систолическим давлением в легочной артерии, степенью МР. При ФВ ЛЖ <40% имел место более высокий уровень биомаркера.

Обнаружена обратная связь между NTROBNP и СКФцис, прямая с креатинином при поступлении. Отмечался более высокий уровень биомаркера, если СКФ была менее 30 мл/мин/1,73м².

Концентрация NTROBNP свыше 933 пг/мл у пациентов с ОПП в целом, догоспитальным ОПП и ОПП на ХБП была выше и позволяла надёжно прогнозировать ОПП в целом, ОПП на ХБП и рано диагностировать его догоспитальный вариант.

3.5.3. Эритропоэтин в ранней диагностике острого повреждения почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

У 67 включенных в исследование, у которых в последующем диагноз ТЭЛА был подтвержден, в первый день госпитализации был осуществлен забор крови для оценки роли ЭРПО в прогнозировании и ранней диагностике ОПП. Среди них

мужчин - 37 (55%), женщин - 30 (45%), средний возраст составил 68 (12) лет. От начала развития симптомов ТЭЛА до госпитализации прошло 5 (2; 9) дней.

Концентрация ЭРПО составила 78,0 (14,1; 73,4) мМЕ/мл. Результаты исследования уровня биомаркера в зависимости от сопутствующей патологии и факторов риска развития ВТЭ представлены в Таблице 3.5.7. Оценка ассоциации между ЭРПО и анамнестическими, клиническими, эхокардиографическими и лабораторными параметрами представлена в Таблице 3.5.8.

Уровень ЭРПО не отличался между группами пациентов с вероятной и маловероятной ЛЭ (Таблица 3.5.7). При анализе факторов риска ВТЭ установлено, что значение ЭРПО было ниже у тех, кому за последние 12 месяцев выполнялась постановка центрального венозного катетера (Таблица 3.5.7). Уровень ЭРПО в крови не зависел от сопутствующих заболеваний за исключением лиц, страдающих от ожирения или имеющих лишний вес, где наблюдались более высокие его значения (Таблица 3.5.7). Была выявлена прямая связь между ЭРПО и ИМТ, индексом жировой массы тела (Таблица 3.5.8).

Установлена связь между более скорой госпитализацией с момента ухудшения состояния пациента и более высокой концентрацией ЭРО (Таблица 3.5.8), при этом концентрация биомаркера не зависела от наличия боли или дискомфорта в грудной клетке (33,5 (18,5; 83,2) и 21,2 (9,8; 42,1) мМЕ/мл, $p=0,13$), головокружения (41,0 (15,0; 81,8) и 29,8 (14,0; 78,0) мМЕ/мл, $p=0,43$), слабости (28,0 (13,8; 53,9) и 40,4 (21,2; 104,8) мМЕ/мл, $p=0,16$), кашля (36,4 (18,2; 124,2) и 25,8 (14,1; 61,3) мМЕ/мл, $p=0,20$), лихорадки (36,4 (14,0; 88,4) и 29,8 (14,1; 78,0) мМЕ/мл, $p=0,77$), кровохарканья (38,8 (35,5; 91,5) и 28,9 (14,1; 72,1) мМЕ/мл, $p=0,36$), обморока или предобморочного состояния (20,4 (11,9; 50,5) и 32,5 (17,8; 78,0) мМЕ/мл, $p=0,43$). В то же время одышка/нехватка воздуха сопровождалась более высоким уровнем ЭРПО (31,9 (15,6; 78,0) и 8,5 (7,3; 9,7) мМЕ/мл, $p=0,04$). Концентрация ЭРПО не зависела от присутствия любого цианоза (28,5 (13,0; 89,8) и 33,9 (14,5; 67,2) мМЕ/мл, $p=0,98$), увеличения шейных вен (29,8 (20,4; 205,4) и 31,7 (14,1; 75,0) мМЕ/мл, $p=0,60$), влажных хрипов в легких (37,1 (21,2; 40,7) и 28,9 (14,1; 88,4) мМЕ/мл, $p=0,94$), отеков нижних конечностей (37,9 (27,9; 91,2) и 22,7 (13,5; 61,3) мМЕ/мл, $p=0,15$), признаков тромбоза глубоких вен

нижних конечностей (31,6 (27,9; 30,4) и 30,4 (13,0; 90,0) мМЕ/мл, $p=0,57$). Не обнаружена связь между уровнем ЭРПО и САД, ДАД, ЧД, ЧСС, сатурацией кислорода в крови, индексом тяжести ЛЭ в момент госпитализации (Таблица 3.5.8).

Таблица 3.5.7. Уровень ЭРПО у пациентов с легочной эмболией в зависимости от факторов риска развития венозных тромбозов и сопутствующей патологии.

Группы пациентов	ЭРПО, мМЕ/мл	p
1	2	3
Ожирение или избыточный вес (55 чел. (82%)), без ожирения или избыточного веса (12 (18%))	37,2 (17,5; 91,5) 16,1 (10,2; 28,9)	0,01
ТЭЛА в анамнезе (4 чел. (6%)), без ТЭЛА в анамнезе (63 (94%))	64,6 (23,0; 90,0) 29,8 (14,1; 72,1)	0,72
Тромбоз глубоких вен н/к в анамнезе (7 чел. (10%)), без тромбоза глубоких вен н/к (60 (90%))	40,7 (33,2; 105,0) 28,9 (13,8; 69,7)	0,14
Варикозная болезнь н/к в анамнезе (21 чел. (31%)), без варикозной болезни н/к (46 (69%))	33,9 (12,3; 104,9) 28,9 (14,5; 61,3)	0,64
Иммобилизация за последние 12 мес. (7 чел. (10%)), без иммобилизации за последние 12 мес. (60 (90%))	37,2 (17,6; 151,8) 30,7 (13,8; 75,0)	0,43
Гемодинамически значимый порок сердца (2 чел. (3%)), без гемодинамически значимого порока сердца (65 (97%))	52,8 (14,1; 91,6) 31,6 (14,5; 72,1)	0,93
Имплантированное сердечное устройство (2 чел. (3%)), без имплантированных сердечных устройств (65 (97%))	50,5 (28,9; 72,1) 31,6 (14,1; 78,0)	0,62
Гемотрансфузия за последние 12 мес. (3 чел. (5%)), без гемотрансфузии за последние 12 мес. (64 (95%))	28,9 (14,0; 250,8) 31,7 (14,3; 75,0)	0,77
ЦВК за последние 12 мес. (6 чел. (9%)), без ЦВК за последние 12 мес. (61 (91%))	14,8 (9,3; 17,6) 33,9 (17,8; 88,4)	0,02
Онкологическое заболевание в анамнезе (10 чел. (15%)), без онкологического заболевания (57 (85%))	24,9 (9,7; 57,3) 33,2 (14,5; 88,4)	0,33
Гормонзаместительная терапия/прием оральных контрацептивов в анамнезе (1 чел. (2%)), без их приема (66 чел. (98%))	25,8 (25,8; 25,8) 31,7 (14,1; 78,0)	1,00
ХСН в анамнезе (45 чел. (67%)), без ХСН (22 (33%))	29,8 (14,5; 88,4) 34,3 (12,4; 61,3)	0,98
Госпитализация в связи с ХСН за последние 12 мес. (12 чел. (27%)), без госпитализации в связи с ХСН за последние 12 мес. (33 (73%))	48,0 (12,8; 91,4) 28,9 (15,6; 67,2)	0,87
ФП в анамнезе (25 чел. (37%)), без ФП (42 (63%))	28,1 (14,1; 88,4) 33,5 (14,5; 67,2)	0,98
ИМ в анамнезе (11 чел. (16%)), без ИМ (56 (84%))	31,9 (20,8; 61,3) 30,2 (13,4; 61,3)	0,62
Реваскуляризация КА в анамнезе (8 чел. (12%)), без реваскуляризации КА (59 чел. (88%))	23,3 (14,1; 28,8) 33,9 (14,1; 91,2)	0,17
ОНМК в анамнезе (12 чел. (18%)) без ОНМК (55 (82%))	28,4 (19,0; 109,5) 31,6 (13,5; 78,0)	0,55
АГ в анамнезе (44 чел. (66%)) без АГ (23 (34%))	28,5 (14,1; 59,3) 37,2 (17,8; 124,2)	0,18

1	2	3
СД (8 чел. (12%)) без СД (59 (88%))	41,3 (26,4; 72,9) 28,9 (14,0; 78,0)	0,34
ХОБЛ (5 чел. (7%)) без ХОБЛ (62 (93%))	12,4 (9,8; 20,8) 32,5 (15,6; 88,4)	0,06
Вероятная ТЭЛА по шкале Geneva (37 чел. (55%)), Маловероятная ТЭЛА (30чел. (45%))	31,9 (17,8; 78,0) 28,4 (12,2; 72,1)	0,52
ИБС в анамнезе (37 чел. (55%)), без ИБС (30 (45%))	29,8 (15,6; 57,3) 32,4 (14,0; 91,5)	0,62
ХБП в анамнезе (21 чел. (31%)) без ХБП (46 (69%))	40,7 (21,2; 67,2) 28,0 (14,0; 78,0)	0,25
Заболевание ПА (12 (18%)) без заболевания ПА (55 (82%))	39,5 (16,5; 90,0) 28,9 (14,1; 72,1)	0,48
ЯБ желудка или 12 - перстной кишки (3 чел. (5%)) без ЯБ (64 (95%))	27,9 (14,1; 88,4) 31,7 (14,3; 75,0)	0,91
Анемия (17 чел. (26%)) без анемии (49 (74%))	41,2 (15,6; 151,8) 28,8 (14,1; 50,5)	0,11
Дислипидемия (28 чел. (42%)) без дислипидемии (39 чел. (58%))	31,9 (18,2; 50,5) 29,8 (13,5; 105,0)	0,70
Высокий ИК Чарлсон с коррекцией на возраст (23 чел. (34%)), без высокого ИК Чарлсон (44 (66%))	33,9 (17,6; 67,2) 30,2 (13,0; 84,6)	0,62
Сокращения: ЭРПО – эритропоэтин, ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии, ЦВК – центральный венозный катетер, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническое обструктивное заболевание легких, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ПА – периферические артерии, ЯБ – язвенная болезнь желудка, ИК – индекс коморбидности.		

Не выявлена корреляция между ЭРПО и параметрами общего, биохимического анализов крови, в том числе креатинином и СКФ, СКФцис за исключением международного нормализованного отношения (Таблица 3.5.8).

Не установлена связь ЭРПО с анализируемыми эхокардиографическими параметрами (Таблица 3.5.8). Уровень биомаркера был одинаковым у пациентов с ФВ ЛЖ <40% и ≥40% (27,8 (17,2; 151,1) и 31,6 (14,0; 72,1) мМЕ/мл, p=0,28), также не было различия при оценке нормального либо же увеличенного КДР (36,0 (14,1; 72,1) и 28,9 (14,0; 61,3) мМЕ/мл, p=0,76), при ГЛЖ и ее отсутствии (30,1 (14,0; 72,1) и 28,9 (14,5; 61,3) мМЕ/мл, p=0,93), при наличии диастолической дисфункции ЛЖ и, если ее не было (31,4 (18,2; 50,5) и 18,3 (12,3; 67,2) мМЕ/мл, p=0,56).

Уровень ЭРПО не зависел от числа пораженных сегментов как в правом, так и в левом легком по результатам проведения КТА ЛА (Таблица 3.5.8.).

ОПП диагностировано у 15 (22%) обследуемых, у большинства (13 (87%)) - 1 стадии тяжести. У 6 (40%) пациентов выявлен госпитальный, у 9 (60%) – догоспитальный вариант. ОПП на фоне предшествующей ХБП имело место в 9 (60%) случаях, ОПП de_novo - в 6 (40%). Концентрация ЭРПО в сыворотке крови у исследуемых с острой ПД и без нее была одинаковой, аналогичная картина наблюдалась в отношении отдельных фенотипов ОПП (Таблица 3.5.9). Роль ЭРПО в прогнозировании ОПП представлена в Таблице 3.5.10, она оказалась неудовлетворительной.

Таблица 3.5.8. Результаты исследования связи между эритропоэтином и анамнестическими, клиническими, инструментальными, лабораторными параметрами, выраженностью риска смерти у пациентов с легочной эмболией.

Показатель	ЭРПО, мМЕ/мл
1	2
Возраст, лет	Kendall Tau=0,05; p=0,56
Длительность симптомов до госпитализации, сутки	Kendall Tau=-0,19; p=0,04
Длительность госпитализации, сутки	Kendall Tau=-0,08; p=0,32
Длительность пребывания в ПРИТ, сутки	Kendall Tau=-0,03; p=0,72
САД при поступлении, мм. рт.ст.	Kendall Tau=0,05; p=0,56
ДАД при поступлении, мм. рт.ст.	Kendall Tau=0,04; p=0,61
Частота сердечных сокращений при поступлении, уд в мин.	Kendall Tau=0,004; p=0,96
Частота дыхания при поступлении, в мин.	Kendall Tau=0,04; p=0,63
Сатурация кислорода в крови, %	Kendall Tau=0,11; p=0,18
Эритроциты *10 ¹² /л	Kendall Tau=-0,04; p=0,66
Гемоглобин, г/л	Kendall Tau=-0,08; p=0,34
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	Kendall Tau=-0,04; p=0,64
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	Kendall Tau=-0,01; p=0,95
Гематокрит, %	Kendall Tau=-0,18; p=0,09
СОЭ, мм/ч	Kendall Tau=0,05; p=0,61
Фибриноген, г/л	Kendall Tau=0,05; p=0,59
Протромбиновый индекс, %	Kendall Tau=-0,09; p=0,30
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	Kendall Tau=0,18; p=0,11
Международное нормализованное отношение, ед	Kendall Tau=0,64; p=0,002
Сахар крови, моль/л	Kendall Tau=0,02; p=0,78
Na, ммоль/л	Kendall Tau=0,01; p=0,87
K, ммоль/л	Kendall Tau=-0,08; p=0,35
Общий белок, г/л	Kendall Tau=-0,06; p=0,48
Общий холестерин, ммоль/л	Kendall Tau=-0,04; p=0,61
Общий билирубин, мкмоль/л	Kendall Tau=0,11; p=0,22
АСТ, U/l	Kendall Tau=0,06; p=0,46
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	Kendall Tau=0,06; p=0,49
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73м ²	Kendall Tau=-0,11; p=0,18
СКФцис при поступлении, мл/мин/1,73м ²	Kendall Tau=-0,11; p=0,24

1	2
Д-димер, нг/мл	Kendall Tau=-0,03; p=0,77
Тропонин Т, нг/мл	Kendall Tau=0,05; p=0,68
Тропонин I, нг/мл	Kendall Tau=-0,11; p=0,70
Лейкоциты в моче, ед. в поле зрения	Kendall Tau=0,07; p=0,43
Эритроциты в моче, ед. в поле зрения	Kendall Tau=-0,02; p=0,84
Белок в моче, г/л	Kendall Tau=0,11; p=0,20
ИМТ при поступлении, кг/м ²	Kendall Tau=0,18; p=0,03
Степень ожирения	Kendall Tau=-0,13; p=0,45
Индекс ЖМТ, кг/м ²	Kendall Tau=0,18; p=0,03
Индекс ТМТ, кг/м ²	Kendall Tau=-0,09; p=0,25
ВОА, мм	Kendall Tau=0,06; p=0,48
ЛП, мм	Kendall Tau=0,03; p=0,74
ПЖ, мм	Kendall Tau=0,07; p=0,39
ПП, мм	Kendall Tau=0,04; p=0,66
ФВ, %	Kendall Tau=-0,05; p=0,58
КДР, мм	Kendall Tau=-0,04; p=0,63
ИММЛЖ, г/м ²	Kendall Tau=0,001; p=0,99
ОТС	Kendall Tau=0,10; p=0,25
ЛА, мм	Kendall Tau=0,10; p=0,26
Диаметр нижней полой вены, мм	Kendall Tau=0,10; p=0,62
СДЛА, мм.рт.ст.	Kendall Tau=0,12; p=0,15
Степень митральной регургитации	Kendall Tau=-0,02; p=0,80
Степень трикуспидальной регургитации	Kendall Tau=-0,06; p=0,47
Число пораженных сегментов легкого слева при КТА ЛА, ед	Kendall Tau=0,04; p=0,70
Число пораженных сегментов легкого справа при КТА ЛА, ед	Kendall Tau=-0,11; p=0,28
Шкала предтестовой вероятности ТЭЛА Geneva, баллов	Kendall Tau=0,07; p=0,41
Индекс тяжести ТЭЛА PESI, баллов	Kendall Tau=-0,10; p=0,22
Степень (группа) риска неблагоприятного исхода	Kendall Tau=-0,004; p=0,96
ИК Чарлсон с коррекцией на возраст, баллы	Kendall Tau=0,04; p=0,63
<p>Сокращения: ЭРПО – эритропоэтин, ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, NTPROBNP - N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКФцис – скорость клубочковой фильтрации рассчитанная по цистатину, ИМТ – индекс массы тела, ТМТ – тощая масса тела, ЖМТ – жировая масса тела, ОБТ – общая вода тела, ВОА – диаметр восходящего отдела аорты, ПП- диаметр правого предсердия, ПЖ – диаметр правого желудочка, ЛП- диаметр левого предсердия, ФВ – фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС - относительная толщина стенки ЛЖ, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии, РКС – рентгено-контрастное средство, ИК Чарлсон – индекс коморбидности Чарлсон с коррекцией на возраст.</p>	

Таблица 3.5.9. Уровень ЭРПО у пациентов с легочной эмболией в зависимости от наличия острого повреждения почек и его клинических вариантов (фенотипов).

Группы больных	ЭРПО, мМЕ/мл	p
ОПП (15 чел. (22%)) нет ОПП (52 (78 %))	33,9 (12,4; 88,4) 29,3 (15,0; 75,0)	0,96
Госпитальное ОПП (6 чел. (9%)) нет ОПП (52 (78 %))	45,6 (17,6; 88,4) 29,3 (15,0; 75,0)	0,55
Догоспитальное ОПП (9 чел. (13%)) нет ОПП (52 (78 %))	31,6 (12,2; 41,2) 29,3 (15,0; 75,0)	0,69
ОПП на ХБП (9 чел. (13%)) нет ОПП (52 (78 %))	41,2 (33,9; 88,4) 29,3 (15,0; 75,0)	0,36
ОПП de_novo (6 чел. (9%)) нет ОПП (52 (78 %))	15,8 (12,4; 31,6) 29,3 (15,0; 75,0)	0,30
Сокращения: ЭРПО – эритропоэтин, ОПП – острое повреждение почек.		

Таблица 3.5.10. Роль ЭРПО у пациентов с легочной эмболией в прогнозировании острого повреждения почек и его клинических вариантов.

Прогнозируемый параметр	ЭРПО, мМЕ/мл	Чувствительность, % (95% доверительный интервал)	Специфичность, % (95% доверительный интервал)	AUC (95% ДИ)	P
ОПП, (15 чел. (22%))	≤17,6	40 (16-68)	73 (59-84)	0,49 (95% ДИ 0,37-0,62)	0,95
Госпитальное ОПП, (6 чел. (9%))	>33,2	67 (22-96)	52 (38-66)	0,58 (95% ДИ 0,44-0,71)	0,55
Догоспитальное ОПП, (9 чел. (13%))	≤12,4	44 (14-79)	81 (67-90)	0,54 (95% ДИ 0,41-0,67)	0,68
ОПП на ХБП (9 чел. (13%))	>33,2	78 (40-97)	56 (41-69)	0,60 (95% ДИ 0,46-0,72)	0,36
ОПП «de novo» (6 чел. (9%))	≤17,6	67 (22-96)	73 (59-84)	0,63 (95% ДИ 0,49-0,75)	0,24
Сокращения: ЭРПО – эритропоэтин, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек.					

Резюме.

Медиана времени обращения за помощью с момента развития симптомов легочной эмболии составила 5 дней. Чем раньше с момента развития симптомов госпитализировался пациент с ТЭЛА, тем выше было значение ЭРПО.

Концентрация ЭРПО не зависела от большинства факторов риска ВТЭ и сопутствующих заболеваний, кроме пациентов, кому за последние 12 месяцев

выполнялась постановка центрального венозного катетера – у них уровень биомаркера был ниже.

Уровень ЭРПО не менялся в зависимости от наличия клинических симптомов, признаков ЛЭ и анализируемых эхокардиографических параметров, за исключением одышки/нехватки воздуха, при наличии которых концентрация биомаркера повышалась.

Не выявлена корреляция между ЭРПО и параметрами общего, биохимического анализов крови, в том числе креатинином и СКФ, за исключением международного нормализованного отношения.

У пациентов с имеющимся ОПП, его клиническими вариантами и при их отсутствии показатель ЭРПО оставался неизменным. Прогностические возможности ЭРПО в отношении ОПП у пациентов с ЛЭ оказались неудовлетворительными.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

До последнего десятилетия XX века ТЭЛА считалась относительно редким заболеванием, однако по имеющимся современным эпидемиологическим данным, она занимает третье место среди ССЗ и продолжает расти, в том числе, за счет улучшения диагностических подходов и прежде всего в категории пациентов пожилого и старческого возраста [206; 208; 218]. Особенностью ЛЭ является отсутствие характерных симптомов и маскировка под другие заболевания [45], что обуславливает трудности прижизненной диагностики, которая в ряде крупных исследований не превышает 7% [214]. В представленной работе средний возраст обследованных (66 (12) лет) соответствовал пожилой возрастной категории, при этом клиническая картина была многообразна, а самыми частыми симптомами были: одышка (94%), слабость (74%), боль или дискомфорт в грудной клетке (55%). Сплошной набор пациентов в данное исследование осуществлялся на протяжении 3,5-х лет, несмотря на то, что к отделению кардиологии прикреплена четвертая часть населения Ульяновской области (около 300 тыс. человек), а многопрофильное ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска имеет около 800 коек круглосуточного стационара. Таким образом, представленные цифры пациентов с ЛЭ (121 за 3,5 года) явно расходятся с данными мировых эпидемиологических исследований, согласно которым частота заболевания соответствует 39-115 человек на 100 тысяч жителей в год [218].

На текущий момент в доступной литературе имеется несколько десятков публикаций, касающихся изучения функции почек у пациентов с ЛЭ [120; 185]. В большинстве из них исследователи использовали понятие «почечной дисфункции», которая подразумевала значение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в момент госпитализации. Подобный подход имеет основания, поскольку общеизвестны затруднения в отношении отсутствия информации о предшествующем значении СКР у экстренно госпитализированных пациентов [73] и часто невозможностью в момент поступления

дифференцировать ОПП, ХБП и ОБП [59; 171], сложностью в установлении причинно-следственных связей, что раньше: острая кардиоваскулярная проблема или ОПП [21].

Частота ПД при ТЭЛА варьирует [171; 184]. На основании обширного метаанализа, проведенного немецкими экспертами, было установлено, что показатели варьируются в диапазоне между 12% и 72% [184]. Это разнообразие результатов может быть обусловлено различиями в характеристиках исследуемых групп населения, степенью тяжести ТЭЛА у рассматриваемых пациентов, а также использованием разных методик для расчета оценки функции почек. В представленном исследовании 63 (52%) обследуемых имели СКФ <60 мл/мин/1,73 м², большинство характеризовались высоким или промежуточным риском возникновения неблагоприятного исхода (44 (36%) и 58 (48%), соответственно). Сходные данные имели место в других работах: 48% пациентов имели СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в проспективном исследовании Kostrubiec M. и соавторов [149], 53% - в Российском регистре ТЭЛА «СИРЕНА» [36]; в ряде публикации цифры были менее значимы: 37% - по данным Ouatu A. и соавторов [74], 24% - в крупном многоцентровом ретроспективном исследовании ТЭЛА [181]. Очевидно, что наличие ПД в момент может отражать различные этапы траектории почечного континуума: ХБП, ОПП, ОБП, ОПП на ХБП, ОБП на ОПП, ОБП на ХБП.

В представленной исследовательской работе ХБП по анамнезу была у 44 (36%) пациентов. Диагноз ХБП выставлялся на основании результатов опросов, анализа амбулаторных карт, выписных эпикризов и данных РМИС. Принимая во внимание эти данные, следует указать что истинная частота ХБП может быть выше: во - первых ХБП часто не диагностируется [164]; во-вторых - сама ХБП увеличивает риск венозных тромбоэмболических осложнений, который растет по мере увеличения ее тяжести [173]; в-третьих - пациенты с ЛЭ имеют высокую коморбидность, прежде всего кардиоваскулярную, которая сама ассоциирована с ХБП [29]. В данной работе медиана ИК Чарлсон соответствовала умеренному уровню (4-5 коморбидных состояний), при этом 70% имели известную АГ, 49% - СН, 31% - ФП, 24% - ИМ, 16% - инсульт/транзиторную ишемическую атаку в анамнезе.

По немногочисленным литературным данным частота ОПП при ЛЭ находится в широком диапазоне. Наименьшая – 5% обнаружена при ретроспективном изучении базы данных медицинского страхования, выполненном Chang С.Н. и соавторами, где ОПП учитывалось по регистрации осложнения в информационной системе по коду международной классификации болезней – «острая почечная недостаточность» [54]. В исследовании, проведенном Trimaille А. и его соавторами, где для верификации диагноза ОПП использовалось увеличение СКР на 25% от начального значения, результаты показали, что оно достигало 19% [59]. В результате проведения серии целевых анализов, основанных на данных из многоцентровых эпидемиологических программ ТЭЛА, удалось более точно определить уровень распространения осложнений. В регистре Западной Европы RIETTE, где «возможно впервые использовались критерии KDIGO» для диагностики ОПП при ЛЭ, частота острой ПД составила 29%. [110]. Российский регистр ТЭЛА «СИРЕНА» показал несколько больший уровень - 37% [41]. Несмотря на свои преимущества, многоцентровые исследования имеют ряд недостатков. Использование расчетного креатинина, соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м², согласно формуле MDRD, как исходного значения в диагностике ОПП, приводит к диагностическим ошибкам при дифференциации с ХБП, ОБП. В представленной работе, пожалуй, впервые при ЛЭ выполнена диагностика ОПП по обоим критериям KDIGO на основе оценки СКР в динамике, поскольку дизайн исследования подразумевал его множественную оценку за период госпитализации, и ОПП диагностировано у 42 из 121 (35%) пациентов. Объяснение такой высокой частоты в том, что у 44 (36%) пациентов был высокий риск неблагоприятного исхода (шок или гипотония). Следует констатировать, что при ТЭЛА отмечается заболеваемость ОПП сопоставимая или превышающая цифры типичные для инсульта (от 14 до 33%) [21, 58], ОКС (от 8 до 37%) [3; 9; 83; 53] и острой СН (18-70%) [3; 9; 53; 140].

Учитывая, что «золотым» стандартом диагностики ТЭЛА является проведение КТА ЛА, логично, что большая часть обследуемых лиц получали РКС [45]. Исходя из этого, некоторые исследователи относят все случаи ОПП при ТЭЛА к категории КИ-ОПП [117; 161; 199], однако Рекомендации по проведению диагностики и методам лечения ОПП подчеркивают важность определения РКС как первопричины, после

того, как все другие возможные причины были исключены, что диссонирует с этим утверждением [1; 13; 134].

По данным Cho A. и соавторов постконтрастное ОПП было обнаружено у 41 (6%) из 632 обследованных, причем исходная СКФ не влияла на его развитие [161]. Из 122 пациентов, страдающих ТЭЛА, после проведения КТА ЛА, Doganay S и соавторы выявили КИ-ОПП у 13% обследованных [93]. В рандомизированном клиническом исследовании Turedi S. и соавторов частота контраст-индуцированной нефропатии (КИН) при ТЭЛА составила 24% [199]. Встречаемость КИ-ОПП вероятно зависит не только от выбранных критериев, но и от тяжести ЛЭ, поскольку в работе Но К.М. и Narahsheh Y. у критических пациентов (51% имел гипотензию, 50% получали искусственную вентиляцию легких) осложнение диагностировано в 41% случаев [117]. Систематический обзор, с общим количеством человек около 150 тысяч, посвященный верификации ОПП при проведении компьютерной томографии с использованием РКС и без показал, что роль РКС в развитии осложнения преувеличена и частота ОПП в сравниваемых группах достоверно не отличалась [87]. Elias A. и соавторы провели сравнительный анализ частоты ОПП у свыше 4500 пациентов, с предварительным диагнозом ТЭЛА с применением диагностических методов КТА ЛА и вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких и оказалось, что факт введения контрастного вещества не влиял на вероятность развития ОПП [97], схожие выводы сделали Alhassan A.M. и соавторы [55]. Учитывая эти данные, в представленной работе проводилась оценка ОПП в целом, без учёта КИ-ОПП. В нашей исследовательской работе полученные результаты опосредованно указывают на переоценку значимости РКС. На это указывает несколько фактов: 1. Не установлено связи между объемом вводимого РКС и ОПП; 2. У пациентов с ТЭЛА, диагноз которым выставлен на основании патологоанатомического исследования, частота ОПП была выше, по сравнению с теми, кому ТЭЛА диагностировали с помощью КТА ЛА. Это подводит нас к выводу, что большее значение для исхода заболевания, возможно, имеет не само введение РКС, а степень тяжести состояния пациентов, а также сопутствующие этому состоянию гипотония, гипоксия и венозная гипертензия, которые наблюдались у пациентов, умерших позже.

В документе Национального фонда почек и Американского колледжа радиологии 2020 года отмечается, что риск развития КИ-ОПП после процедуры не превосходит 2%, если исходный уровень СКФ составляет свыше 30 мл/мин/1,73 м² [213].

В доступной литературе обнаружено всего две публикации, где производилась бы стратификация тяжести ОПП при ЛЭ. В обоих случаях это были многоцентровые регистры: в европейском исследовании RIETE 4385 (71%) из 6222 пациентов имели 1 стадию, 1385 (22%) – 2-ю, 452 (7%) – 3-ю [110]; в российском регистре «СИРЕНА» у 146 (65%) из 660 пациентов выявлена 1 стадия, у 55 (25%) – 2-я, у 22 (10%) – 3-я [41]. В нашей работе были получены сходные результаты: 1 стадия ОПП диагностирована у 30 (71%), 2 - у 7 (17%), 3 - у 5 (12%) обследованных. В целом подобное соотношение с преобладанием в 2/3 случаев ОПП 1 стадии тяжести характерно для ургентной кардиологии и встречается так же при ОКС и острой СН [9; 53].

Если говорить о клинических вариантах ОПП, то представленное исследование вероятно первое, где такой анализ проводился у пациентов с ТЭЛА. Внебольничное (догоспитальное) ОПП имело место у 24 (57%) пациентов, больничное – у 18 (43%) обследуемых. Чаще выявлялось ОПП на ХБП - у 26 (62%) респондентов, чем ОПП *de novo* – только у 16 (38%) и раннее (в первые 48 часов от момента возникновения) госпитальное ОПП, которое развивалось у 12 (67%) пациентов, позднее – только у 6 (33%). При анализе комбинаций вариантов превалировал клинический вариант догоспитального ОПП на ХБП (его имели 16 (38%) обследованных) над остальными фенотипами – госпитальным ОПП на ХБП (10 (24%)), госпитальным и догоспитальным ОПП *de novo* (по 8 (19%)). Подводя итог выше сказанного, можно сделать заключение, что клинические варианты ОПП у обследуемых с ТЭЛА отличаются от других ургентных кардиологических состояний: «при ОКС преобладали госпитальное ОПП на ХБП (39%) и *de novo* (43%), при острой сердечной недостаточности - фенотип госпитального ОПП на ХБП (52%), оставшиеся варианты встречались реже (примерно с одинаковой частотой 15-17%)» [9].

В доступной литературе обнаружено несколько десятков публикаций и некоторое количество построенных на их основании метаанализов, касающихся выяснения связи между ПД и смертностью, в большинстве из них искомое неблагоприятное

взаимодействие было установлено [120; 184; 185]. На данный момент наибольший по объему обзор литературы, включающий более 35 тыс. пациентов продемонстрировал увеличение риска 30-дневной смерти в 3,3 раза при наличии СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² и в 2,7 раза при развитии ОПП [185]. По мнению Xing X. и соавторов краткосрочная и долгосрочная смертность были выше у обследуемых с ОПП [120]. Схожие данные приведены в Европейском регистре ТЭЛА «RIETE», в котором было выявлено, что наличие ОПП коррелирует с увеличением риска смерти в течение 30 дней. [169]. Похожий результат получен в Российском регистре ЛЭ «СИРЕНА» ОПП было связано с повышенным риском летальности в стационаре [41]. Наоборот, в ретроспективном азиатском популяционном исследовании ОПП не влияло на выживаемость после ЛЭ [54]. Согласно данным, полученным в представленной работе, в больничных условиях наблюдалась большая летальность среди пациентов с ОПП, чем без него. Разница в госпитальной смерти при тяжелом (стадии 2-3) и нетяжелом ОПП была 2-х кратной, но не достигала степени достоверности. Через применение регрессионного анализа Кокса установлено, что ОПП являлось сильным предиктором смерти в стационаре, независимо от известных реклассификаторов риска при ТЭЛА: повышенного тропонина сыворотки крови и дисфункции ПЖ.

В изученных источниках литературы отсутствуют работы, в которых бы изучались госпитальные исходы различных клинических вариантов ОПП при ЛЭ. В представленном исследовании не только превалирующим, но и наиболее опасным в отношении развития госпитальной летальности оказался фенотип догоспитального ОПП на ХБП: при его развитии в стационаре умирало 75% пациентов. Самым безопасным было догоспитальное ОПП *de_novo*: выписаны все 8 пациентов с указанным клиническим вариантом

Анализ научных публикаций позволил верифицировать единичные исследования, касающиеся оценки факторов риска возникновения острой ПД у пациентов с ЛЭ. В исследовании, проведенном Doganay S. и соавторами, было выявлено, что наличие ЛЭ и КИ-ОПП ассоциировалось с более старшим возрастом у пациентов, более высокой распространенностью клинически значимой СН и использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, АРАП. У таких пациентов также

зафиксировали более низкий уровень рН артериальной крови и более длительное время пребывания в стационаре. Тем не менее, после проведения многофакторного логистического анализа, только возраст пациентов и уровень рН артериальной крови оказались значимыми факторами [93]. В популяционном когортном исследовании Chang С.Н. и соавторов выделены ключевые факторы риска, способствующие возникновению ОПП. Ими стали ХБП, АГ, СД в анамнезе, анемия, сепсис и массивная ЛЭ, все факторы риска определены с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа [54]. Turedi S. и соавторы установили, что использование при ТЭЛА для профилактики КИН N-ацетилцистеина вместе с физиологическим раствором или бикарбоната натрия в сочетании с ним же или только физиологического раствора не имеет преимуществ [199]. В представленной работе с использованием однофакторного регрессионного анализа были установлены шестнадцать факторов, ассоциированных с развитием ОПП у пациентов с ТЭЛА, при этом 1/3 часть в той или иной мере была связана с функцией почек, именно они имели наибольшее значение: уровень креатинина в крови в момент госпитализации в стационар более 123 мкмоль/л, СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², увеличение СКР в день госпитализации в стационар, относительно базального (расчетного) > 52,4 мкмоль/л, ХБП в анамнезе, осмолярность > 305 мосм/л. Кроме того, имели значение: систолическое давление в ЛА > 60 мм.рт.ст., диаметр ЛА > 27,4 мм, ФВ ЛЖ ≤ 60%, PESI > 114 баллов, сатурация кислорода в крови при поступлении < 93%, АЧТВ > 47 сек, ХСН II-III стадии, ДАД < 79 мм.рт.ст., ИМ в анамнезе, АСТ > 30,8 U/l, ИК Чарлсон > 5 баллов. Особое внимание следует обратить на АЧТВ. Повышение данного параметра скорее следствие развития ОПП, а не его причина, при этом предполагается, что оно может быть связано с большей концентрацией антикоагулянтов в крови в связи с ухудшением клубочковой фильтрации на догоспитальном этапе [135]. Повышение АСТ так же, судя по всему, является не предиктором, а свидетелем ОПП и обусловлено поражением печени в связи с гипоксией и гипотонией [19].

После проведения множественного регрессионного анализа были определены итоговые независимые предикторы развития ОПП при ЛЭ: сатурация кислорода в крови в момент госпитализации <93%, ХСН II-III стадии, систолическое давление в

ЛА >60 мм.рт.ст, уровень креатинина в крови в момент госпитализации >123 мкмоль/л. Представленные четыре фактора подтверждают предположение о полиэтиологичности ОПП при ТЭЛА: повышение СКР указывает на роль снижения почечного резерва; десатурация - на влияние гипоксии; высокое систолическое давление в ЛА, ХСН – на роль венозной гипертензии, кроме того, два последних могут располагать к падению СВ и гипотонии. Как видно, полученные в представленной работе независимые предикторы по большей части отличаются от работ других авторов за исключением, пожалуй, ХСН по аналогии с исследованием Doganay S. и соавторов [93] и СКР >123 мкмоль/л, который пересекается с таким независимым фактором риска как ХБП, выявленным в работе Chang С.Н. и соавторами [54].

Поскольку все воздействие на ОПП, за исключением ЗПТ, сводится к профилактическим мероприятиям, а при 1 и 2 стадии только к ним [1; 13; 131; 134], представляется важным обеспечить предиктивную диагностику этого осложнения [32]. С этой целью в медицине часто используются системы оценки риска - шкалы. В настоящее время разработаны и применяются шкалы риска развития прежде всего КИ-ОПП, из них наиболее распространенной и валидированной является шкала Mehran R. и соавторов, спроектированная для пациентов, подвергнутых чрезкожному коронарному вмешательству [49], она же единственная которая упоминается в практических рекомендациях по методам диагностики и подходам к лечению ОПП KDIGO (2012) [134] и клинических рекомендациях, подготовленных несколькими Российскими профессиональными сообществами (2020) [13]. Эту систему оценки риска попытались применить для исследования вероятности развития КИН при ТЭЛА после КТА ЛА Но К.М. и соавторы с неплохим результатом: AUC=0,86; 95% ДИ 0,795-0,916 [117]. Встречаются попытки использовать индекс тяжести ЛЭ (PESI), предназначенный для прогнозирования 30-дневной смерти, с целью предикции КИН, при этом метод демонстрирует хорошее качество статистической модели: AUC=0,73; 95% ДИ 0,649-0,804 [117]. Специально разработанных шкал риска развития ОПП при ТЭЛА в литературе не обнаружено, между тем, актуальность этой задачи сомнений не вызывает, учитывая высокую распространенность и продолжающийся рост заболевания, высокую частоту обсуждаемого осложнения. В выполненной

диссертационной работе подобная система оценки риска разработана. Наша шкала прогнозирования ОПП при ЛЭ представлена четырьмя параметрами, каждый из них может оценить практикующий врач-кардиолог и которые обязательны при ЛЭ: анамнестические данные (известная ХСН IIА-III стадии), объективные данные (сатурация кислорода в крови в момент госпитализации в приемный покой стационара менее 93%), лабораторные данные (креатинин сыворотки крови в момент госпитализации в приемный покой стационара >123 мкмоль/л) и систолическое давление в ЛА >60 мм.рт.ст. как результат выполнения ЭХО-КС. Важно подчеркнуть, что различные предикторы шкалы отражают различные аспекты патогенеза ОПП. Изучение диагностической ценности вновь разработанной системы оценки риска продемонстрировало очень хорошее качество статистической модели (AUC=0,80 (95% ДИ 0,71-0,86); $p < 0,0001$) с неплохой чувствительностью (69%) и хорошей специфичностью (84%), что указывает в том числе на неплохие возможности по исключению ОПП при ТЭЛА.

В ходе исследования с целью верификации диагноза ОПП за исходный СКР принималось его значение в момент госпитализации в стационар и в дальнейшем его оценивали в динамике в соответствии с критериями, изложенными в Международных клинических рекомендациях KDIGO (2012) [134] и идентичных им Российских рекомендациях [13]. Критерий «диурез» не использовался ввиду невозможности адекватно оценить почасовой объем мочи, прежде всего из-за отсутствия показаний для постановки уретрального катетера у большинства обследованных, и учитывая частое назначение гидратационной терапии изотоническим раствором хлорида натрия (31%) и диуретических препаратов практически каждому второму пациенту (петлевых - 43%, тиазидных или тиазидоподобных - 7%). Аналогичный подход к диагностике ОПП в кардиологии использует большинство исследователей [53] и очевидно, что он не может обеспечить раннюю верификацию осложнения, что закономерно ведёт к поиску более «быстрых» методов [196]. В конце XX и начале XXI века выполнено большое число исследований по биомаркерам ОПП [96; 168; 196], что позволило определить те из них, что дают наибольшие надежды: «NGAL, KIM-1, ЦИС, L-FABP, IL-18, лизосомальный фермент N-ацетил-

b-D-глюкозаминидазы, тканевой ингибитор металлопротеиназы - 2, белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста» [177].

В доступной литературе существуют единичные работы касающиеся биомаркеров ОПП при ТЭЛА. В проспективном исследовании Kostrubiec M. и соавторов, более чем у половины (56%) обследуемых с ТЭЛА, концентрация NGAL в сыворотке крови была выше 50 нг/мл, что интерпретировалось как ОПП. А при концентрации NGAL выше 75 нг/мл и ЦИС выше 1900 нг/мл, риск смерти по любой причине в течение 30 дней значительно возрастает ((чувствительность - 64%, специфичность - 73%; AUC=0,71) и (чувствительность - 36%, специфичность - 91%) [149]. В представленной нами работе концентрация ЦИС в сыворотке крови при поступлении в стационар составила 2,49 (1,69; 3,24) мкг/мл, при этом его значение >2,55 мкг/мл, позволяло прогнозировать ОПП в целом (чувствительность - 70%, специфичность - 62%; AUC=0,70 (95% ДИ 0,57-0,81); p=0,01) и ОПП на ХБП (чувствительность - 86%, специфичность - 62% (AUC=0,78 (95% ДИ 0,65-0,88); p=0,001).

Vuilleumier N. и соавторы оценивали роль сердечных и несердечных биомаркеров в прогнозировании кратко- и долгосрочной смерти у 227 пожилых пациентов с немассивной ТЭЛА. Исследователи обнаружили, что сердечные биомаркеры (высокочувствительный сердечный тропонин T и NTROBNP) были независимыми предикторами смерти, а среди несердечных таковыми оказались только копептин и проадренomedуллин, но не ЦИС, который тоже изучали [80]. В метаанализе выполненном Cavallazzi R. и соавторами (объединил 16 клинических исследований) установлено, что концентрация NTROBNP более 600 нг/л была ассоциирована с 16-кратным увеличением госпитальной и краткосрочной смертности [148]. Berghaus T.M. и соавторы на 329 пациентах с острой ЛЭ пытались оценить роль функции почек в достоверности прогноза смерти с помощью NTROBNP. Их данные показали, что нормализованный на функцию почек NTROBNP был значимым предиктором смертности при ТЭЛА только у обследованных лиц, имеющих СКФ 60 мл/мин/1,73 м² или выше [201]. В нашем исследовании NTROBNP >933 пг/мл позволял прогнозировать ОПП в целом (чувствительность - 87%, специфичность - 60% (AUC=0,70 (95% ДИ 0,58-0,81); p=0,003), ОПП на ХБП (чувствительность - 89%,

специфичность - 60%; AUC=0,72 (95% ДИ 0,59-0,83); $p=0,007$) и рано диагностировать догоспитальное ОПП (чувствительность - 89%, специфичность - 60%; AUC=0,77 (95% ДИ 0,66-0,87); $p<0,001$). Сегодня, доказана роль NTPROBNP в ранней диагностике/прогнозировании ОПП при таких состояниях как острая СН или внебольничная пневмония [4; 104; 147], что наводит на мысль об универсальности этого кардиоренального биомаркера: NTPROBNP будучи маркером гемодинамического стресса [46], является показателем, объединяющим проявления нарушений в гемодинамике и функционировании почек. Это находит подтверждение и в представленной работе: обнаружена обратная связь между NTPROBNP и СКФ_{цис}, прямая с креатинином при поступлении; отмечался более высокий уровень биомаркера при известной ХБП, СКФ <30 мл/мин/1,73м². Одновременно с этим при анализе эхокардиографических параметров установлена обратная связь между NTPROBNP и ФВ ЛЖ, прямая связь с КДР, ИММЛЖ, диаметром правого предсердия, систолическим давлением в легочной артерии, степенью МР. При ФВ ЛЖ <40% имел место более высокий уровень биомаркера.

Эритропоэтин в представленной работе не продемонстрировал прогностических возможностей в отношении ОПП, что противоречит данным о его высокой ценности в этом качестве при ОКС [23] и напоминает картину при острой декомпенсации ХСН [9]. Причины такой неэффективности, как и при обострении СН, вероятно заключаются в более позднем поступлении пациентов с ТЭЛА с момента развития заболевания (в данной работе медиана госпитализации с момента развития ЛЭ - 4 дня; значение ЭРПО было тем выше, чем раньше госпитализировался пациент), более высокой частотой ХБП (в представленной работе - 36%) и анемии (в представленной работе - 29%), ассоциированных с угнетением продукции эритропоэтина [130].

Между тем, массив данных научного характера по ОПП и биомаркерам увеличивается. Специалистами ADQI в 2020 году было предложено изменить критерии острого повреждения почек (KDIGO, 2012). Эксперты предложили к текущим маркерам ОПП креатинину и диурезу отнести также биомаркеры [177]. Но, по данным вышедшего в 2023 году согласительного документа KDIGO, посвященного вопросам гармонизации ОБП и ХБП, изменений, касающихся внедрения биомаркеров в

критерии ОПП не было. С большой долей вероятности, неясность в применении биомаркеров для прогнозирования/диагностики ОПП обусловлена недостаточным уровнем исследований в этой области на текущий момент, пока для них отсутствуют даже установленные границы нормальных значений [115].

ВЫВОДЫ

1. Острое повреждение почек при тромбоэмболии легочной артерии наблюдается с высокой частотой – 35%, преобладает 1 стадия тяжести (у 71% пациентов) и догоспитальный вариант ОПП на фоне предшествующей хронической болезни почек (у 38% пациентов).
2. Независимыми факторами риска развития острого повреждения почек при легочной эмболии являются: сатурация кислорода в крови менее 93% ($p=0,03$), ХСН ПА-III стадии ($p=0,04$), систолическое давление в легочной артерии более 60 мм.рт.ст. ($p=0,02$), креатинин сыворотки крови более 123 мкмоль/л ($p=0,007$) ($R^2=0,26$; $F=5,82$; $p < 0,001$). Разработанная шкала риска при значении более 4-х баллов обеспечивает прогнозирование ОПП при ТЭЛА с чувствительностью 69%, специфичностью 84% ($AUC=0,80$ (95% ДИ 0,71-0,86); $p < 0,0001$).
3. Биомаркеры сыворотки крови цистатин С $>2,55$ мкг/мл (чувствительность - 70%, специфичность - 62%; $AUC=0,70$ (95% ДИ 0,57-0,81); $p=0,01$) и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона >933 пг/мл (чувствительность - 87%, специфичность - 60% ($AUC=0,70$ (95% ДИ 0,58-0,81); $p=0,003$)) обеспечивают прогнозирование острого повреждения почек в отличие от эритропоэтина $\leq 17,6$ мМЕ/мл (чувствительность - 40%, специфичность - 73%; $AUC=0,49$ (95% ДИ 0,37-0,62); $p=0,95$). Дополнительным преимуществом N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона является способность выполнять раннюю диагностику догоспитального ОПП (чувствительность - 89%, специфичность - 60%; $AUC=0,77$ (95% ДИ 0,66-0,87); $p < 0,001$) и прогнозирование ОПП на ХБП (чувствительность - 89%, специфичность - 60%; $AUC=0,72$ (95% ДИ 0,59-0,83); $p=0,007$), а Цистатина С - ОПП на ХБП (чувствительность - 86%, специфичность - 62% ($AUC=0,78$ (95% ДИ 0,65-0,88); $p=0,001$).
4. Острое повреждение почек при тромбоэмболии легочной артерии ассоциировано с увеличением госпитальной летальности ($p=0,0005$), независимо от известных реклассификаторов риска смерти при ЛЭ: повышенного тропонина сыворотки крови

($p=0,96$) и дисфункции правого желудочка ($p=0,96$) (χ^2 модели 13,03; $p=0,005$). Наиболее неблагоприятным клиническим вариантом является догоспитальное острое повреждение почек на фоне предшествующей хронической болезни почек (ОШ 19,50; 95% ДИ 5,44–69,91; $p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех пациентов с тромбоэмболией легочной артерии после осмотра, опроса, выполнения ЭХО-КС, оценки креатинина сыворотки крови (входят в клинические рекомендации и/или стандарт оказания помощи) лечащему врачу следует провести стратификацию риска развития ОПП, используя разработанную Шкалу. При ее уровне более 4 баллов – прогнозируется высокая вероятность развития осложнения и требуется начать профилактику острого повреждения почек.
2. При тромбоэмболии легочной артерии для быстрой диагностики и прогнозирования ОПП следует использовать N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона и цистатин С сыворотки крови, взятой у пациента при поступлении. При значении NTPROBNP более 933 пг/мл и/или Цистатина С более 2,55 мкг/мл прогнозируется острое повреждение почек и его клинический вариант ОПП на известной ХБП, а NTPROBNP, кроме того, обеспечивает раннюю диагностику догоспитального ОПП. При повышении биомаркеров выше указанных значений требуется начать мероприятия, направленные на лечение и профилактику острого повреждения почек.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Планируется организация многоцентрового исследования, целью которого станет клиническая апробация шкалы риска развития ОПП при ТЭЛА и валидации применения биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования ОПП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АРАП - антагонисты рецепторов к ангиотензину II

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭ – венозные тромбозы

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГУЗ ЦГКБ г. Ульяновска – Государственное учреждение здравоохранения
«Центральная городская клиническая больница г.Ульяновска»

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – индекс коморбидности

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДР – конечный диастолический размер

КИН – контраст-индуцированная нефропатия

КИ-ОПП – контраст-индуцированное ОПП

КРС – кардиоренальный синдром

КТА ЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛЭ – легочная эмболия

МР – митральная регургитация

НОНР – Российское научное общество нефрологов России

ОБП – острая болезнь почек

ОКС – острый коронарный синдром

ОПП – острое повреждение почек

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПД – почечная дисфункция

ПЖ – правый желудочек

ПРИТ – палата реанимации и интенсивной терапии

РКС – рентгеноконтрастное средство

РМИС - региональная медицинская информационная система

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СД – сахарный диабет

СИРЕНА – РосСИЙский РЕгистр пациеНтов с тромбоемболией лёгочной Арте-
рии

СКР –креатинин сыворотки крови

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СКФцис – скорость клубочковой фильтрации по цистатину С по формуле

СКД-ЕPI Cystatin C Equation

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТР – трикуспидальная регургитация

ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки Рос-
сии - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЦИС – цистатин С

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭРПО – эритропоэтин

ЭХО-КС – эхокардиоскопическое исследование сердца

ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative

AUC – площадь под кривой

ESC – Европейское общество кардиологов

IGFBP-7 – инсулиноподобный фактор роста

IL-18 – интерлейкин -18

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIM-1 – молекула повреждения почек 1

L-FABP – белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NTPROBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона сыворотки крови

PESI – Pulmonary Embolism Severity Index, индекс тяжести легочной эмболии

sPESI – Simplified Pulmonary Embolism Severity Index, упрощенный индекс тяжести легочной эмболии

TIMP-2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волгина, Г. В. Контраст-индуцированная нефропатия / Г. В. Волгина, Н. Л. Козловская // Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е. М. Шиловой, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской ; Ассоциация нефрологов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 617-633.
2. Диализзависимое острое почечное повреждение в многопрофильном стационаре: ретроспективный анализ летальных исходов / Е. В. Григорьева, Е. В. Волошинова, О. Н. Толмазова [и др.] // Клиническая нефрология. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 69-72.
3. Ефремовцева, М. А. Кардиоренальные отношения в современной терапевтической практике: предикторы, прогноз, лечебно- профилактические стратегии : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : дис. ... д-ра мед. наук / Ефремовцева Марина Алексеевна. – Москва, 2016. – 166 с. – Место защиты: Росс. ун-т дружбы народов.
4. Значение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / М. В. Мензоров, А. М. Шутов, В. И. Мидленко [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 78-84.
5. Искендеров, Б. Г. Частота и предикторы острого повреждения почек у больных, подвергавшихся коррекции клапанных пороков сердца / Б. Г. Искендеров, О. Н. Сисина // Клиническая нефрология. – 2013. – № 4. – С. 21-24.
6. Кобалава, Ж. Д. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, М. А. Ефремовцева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 138-146.

7. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 3-40.
8. Матвейчук, А. О. Острое повреждение почек. Новая классификация (Обзор литературы) / А. О. Матвейчук, Р. В. Скоробогатый, Е. В. Сорочинская // Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний. – 2023. – Т. 8, №1. – С. 84-93.
9. Мензоров, М. В. Острое повреждение почек у больных с острым коронарным синдромом : специальность 14.01.05 «Кардиология» : дис. ... д-ра мед. наук / Мензоров Максим Витальевич. – Самара, 2018. – 384 с. – Место защиты: Сам. гос. мед. ун-т.
10. Методические аспекты профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек при ангиографических исследованиях и вмешательствах с использованием рентгеноконтрастных препаратов / Ю. В. Лаврищева, А. О. Конради, А. А. Яковенко, М. В. Захаров // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 4. – С. 83-90.
11. Молекулярные маркёры острого повреждения почек / Л. Д. Мальцева, Д. Ю. Лаконова, Д. А. Морозов [и др.] // Патогенез. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 24-33.
12. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89-115.
13. Острое повреждение почек (ОПП). Клинические рекомендации: Кодирование по Междунар. стат. классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем № 17. Возрастная группа: взрослые : утверждено 2020 (пересмотр каждые 3 года) / разработчики: Ассоциация нефрологов, Науч. о-во нефрологов России, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов России, Нац. о-во специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции. – 142 с. – URL: <https://rusnephrology.org/wp->

- content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf (дата обращения: 05.04.2022). – Текст : электронный.
14. Остерманн, М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема / М. Остерманн // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 83-95.
 15. Острое повреждение почек в хирургии рака почки: патогенез, терапия ранних и поздних осложнений / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, Е. В. Помешкин [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2023. – Т. 10, № 2. – С. 104-117.
 16. Острое повреждение почек, вызванное контрастированием, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: наиболее важные факторы риска и распространенность / О. Ю. Миронова, И. И. Староверов, О. А. Сивакова, В. В. Фомин // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 9. – С. 44-48.
 17. Острое повреждение почек при остром коронарном синдроме / М. В. Мензоров, А. М. Шутов, В. С. Сахаров, В. Н. Кабанова // Казанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 103, № 5. – С. 797-806.
 18. Острое повреждение почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / М. В. Мензоров, А. М. Шутов, Е. Р. Макеева, А. А. Страхов // Клиницист. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 29-33.
 19. Оценка влияния острого повреждения почек на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в условиях клинической практики / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, А. Р. Вайсберг [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 40-47.
 20. Почечная дисфункция у пациентов с тромбозом лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА / М. В. Мензоров, В. В. Филимонова, А. Д. Эрлих [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № S2. – С. 26-34.
 21. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек / А. М. Гердт, А. М. Шутов, М. В. Мензоров, Е. А. Губарева // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 6. – С. 62-68.

22. Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией / В. А. Серов, А. М. Шутов, М. Ю. Кузовенкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 6. – С. 9-13.
23. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом / М. В. Мензоров, А. М. Шутов, Н. В. Ларионова [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 9. – С. 15-20.
24. Распространенность, детерминанты и прогностическое значение контраст-индуцированного острого повреждения почек после первичных чрескожных коронарных вмешательств / А. А. Гаскина, В. В. Майсков, С. В. Виллевальде [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – № 41. – С. 40-47.
25. Резник, Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, №1. – С. 5-22.
26. Рей, С. И. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии / С. И. Рей, Г. А. Бердников, Н. В. Васина // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №5. – С. 63-69.
27. Современная концепция - почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек) / А. М. Шутов, Е. В. Ефремова, М. В. Мензоров [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 94-97.
28. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии / Н. Н. Смирнова, О. В. Галкина, В. П. Новикова, Н. Э. Прокопьева // Нефрология. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 112-118.
29. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 8. – С. 7-37.

30. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. В. Мензоров, А. М. Шутов, Е. Р. Макеева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 4. – С. 25-29.
31. Смирнов, А. В. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 7-15.
32. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79-104.
33. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 86-100.
34. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой / Г. П. Артюнов, Д. М. Аронов, А. Е. Шестопапов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 137-142.
35. Тарасенко, А. И. Механизмы повреждения почки / А. И. Тарасенко, А. В. Алексеев, С. Ю. Максимова // Урология. – 2019. – № 2. – С. 103-107.
36. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоемболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА / Н. А. Черепанова, И. С. Муллова, Т. В. Павлова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 401-407.
37. Филимонова, В. В. Острое повреждение почек у пациентов с тромбоемболией легочной артерии / В. В. Филимонова, М. В. Мензоров, А. Ю. Большакова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 2. – С. 36-45.
38. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации : Кодирование по Междунар. стат. классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 18.1/18.2/18.3/18.4/18.5/18.9. Возрастная категория: взрослые :

- утверждены 24.06.2021 Минздравом Рос. Федерации : год окончания действия 2023 / разработчик: Ассоциация нефрологов. – 162 с. – URL: http://disuria.ru/_ld/10/1042_kr21N18MZ.pdf (дата обращения: 05.04.2022). – Текст : электронный.
39. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации: Кодирование по Междунар. стат. классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 150.0,150.1,150.9. Возрастная категория: взрослые: утверждено 2020 / разработчики: Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Автономная некоммерческая организация «Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда», «Общероссийская общественная организация «Общество специалистов по сердечной недостаточности». – 155 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1 (дата обращения: 05.04.2022). – Текст : электронный.
40. Цыбулькин, Н. А. Кардиоренальный синдром: патогенез, клиническая картина / Н. А. Цыбулькин, А. А. Новожилова, Д. М. Хакимова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 274-278.
41. Частота и прогностическое значение острого повреждение почек при тромбозомболии лёгочной артерии по данным регистра / М. В. Мензоров, В. В. Филимонова, А. Д. Эрлих [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S1. – С. 7-16.
42. 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) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159-2219.
43. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S. V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 43. – P. 3033-3069.

44. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J. P. Collet [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 267-315.
45. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 543-603.
46. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, № 36. – P. 3599-3726.
47. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients / S. M. Bagshaw, C. George, I. Dinu, R. Bellomo // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1203-1210.
48. A prospective study of clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury in a tertiary care Centre / S. H. Teo, K-G Lee, R. Koniman [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 282.
49. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation / R. Mehran, E. D. Aymong, E. Nikolsky [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 44, № 7. – P. 1393-1399.
50. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
51. Acute kidney injury after lung cancer surgery: incidence and clinical relevance, predictors, and role of N-terminal pro B-type natriuretic peptide / D. Cardinale, N. Cosentino, M. Moltrasio [et al.] // *Lung Cancer*. – 2018. – Vol. 123. – P. 155-159.

52. Acute kidney injury as an independent predicting factor for stage 3 or higher chronic kidney disease after nephrectomy / X. Yang, T. Zhang, H. Zhou [et al.] // *Urologic Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 149.e1-149.e9.
53. Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: a systematic review and meta-analysis / W. Vandenberghe, S. Gevaert, J. A. Kellum [et al.] // *Cardiorenal Medicine*. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 116-128.
54. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: A population-based cohort study / C. H. Chang, C. M. Fu, P. C. Fan [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 9. – P. e5822.
55. Acute kidney injury in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective study of the incidence, risk factors, and outcomes in a Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia / A. M. Alhassan, A. Aldayel, A. Alharbi [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. e21198.
56. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management / P. Pickkers, M. Darmon, E. Hoste [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2021. – Vol. 47, № 8. – P. 835-850.
57. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly / A. Ishani, J. L. Xue, J. Himmelfarb [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 223-228.
58. Acute kidney injury is associated with increased hospital mortality after stroke / M. Khatri, J. Himmelfarb, D. Adams [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 25-30.
59. Assessment of renal dysfunction improves the simplified pulmonary embolism severity index (sPESI) for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism / A. Trimaille, B. Marchandot, M. Girardey [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 160.
60. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan / K. Sako, K. Furuichi, Y. Yamamura [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. e023259.

61. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with contrast-induced acute kidney injury and long-term mortality in patients with heart failure and mid-range ejection fraction: An observation study / K. Wang, H. L. Li, L. L. Chen [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 10. – P. e6259.
62. Awdishu, L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies / L. Awdishu // *Current Opinion in Critical Care*. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 484-490.
63. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism / M. Kostrubiec, P. Pruszczyk, A. Bochowicz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, № 20. – P. 2166-2172.
64. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review / S. G. Coca, R. Yalavarti, J. Concato, C. R. Parikh // *Kidney International*. – 2008. – Vol. 73, № 9. – P. 1008-1016.
65. Bouchard, J. Acute kidney injury in Western countries / J. Bouchard, R. L. Mehta // *Kidney Diseases*. – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 103-110.
66. Brain natriuretic peptide for predicting contrast-induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: a systematic review and meta-analysis / X. Li, C. Liu, Z. Mao [et al.] // *Journal of Interventional Cardiology*. – 2020. – Vol. 2020, P. 1035089.
67. Cardiac biomarkers and acute kidney injury after cardiac surgery / E. M. Bucholz, R. P. Whitlock, M. Zappitelli [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. e945-e956.
68. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial / A. Nohria, V. Hasselblad, A. Stebbins [at al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 13. – P. 1268-1274.
69. Cardiorenal syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52, № 19. – P. 1527-1539.
70. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 703-711.

71. Cardiovascular morbidity and long term mortality associated with in hospital small increases of serum creatinine / A. Losito, E. Nunzi, L. Pittavini [et al.] // *Journal of Nephrology*. – 2018. – Vol. 31, № 1. – P. 71-77.
72. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study / R. Wald, E. McArthur, N. K. Adhikari [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 870-877.
73. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study / A. R. Folsom, P. L. Lutsey, B. C. Astor [et al.] // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 3296-3301.
74. Chronic kidney disease: Prognostic marker of nonfatal pulmonary thromboembolism / A. Ouatu, D. M. Tănase, M. Floria [et al.] // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 938-943.
75. Clinical practice guideline for acute kidney injury / Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute kidney injury // *Kidney International*. – 2012. – Vol. 2, Suppl. 1. – 138 p.
76. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease / Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney International*. – 2013. – Vol. 3, Suppl. 1. – 150 p.
77. Coca, S. G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S. G. Coca, S. Singanamala, C. R. Parikh // *Kidney International*. – 2012. – Vol. 81, № 5. – P. 442-448.
78. Community-based incidence of acute renal failure / C. Y. Hsu, C. E. McCulloch, D. Fan [et al.] // *Kidney International*. – 2007. – Vol. 72, № 2. – P. 208-212.
79. Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis / F. Zhao, R. Lei, S – K. Yang [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 38.

80. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism / N. Vuilleumier, A. Simona, M. Méan [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0155973.
81. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass / T. Moriyama, S. Hagihara, T. Shiramomo [et al.] // *Journal of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 4, P. 41.
82. Consensus-based recommendations on priority activities to address acute kidney injury in children: a modified Delphi consensus statement / S. L. Goldstein, A. Akcan-Arikan, R. Alobaidi [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5, № 9. – P. e2229442.
83. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry / T. T. Tsai, U. D. Patel, T. I. Chang [et al.] // *JACC. Cardiovascular Interventions*. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 1-9.
84. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology / V. P. Harjola, A. Mebazaa, J. Čelutkienė [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, № 3. – P. 226-241.
85. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention / E. Seeliger, M. Sendeski, C. S. Rihal, P. B. Persson // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, № 16. – P. 2007-2015.
86. Controversies in acute kidney injury: conclusions from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference / M. Ostermann, R. Bellomo, E. A. Burdmann [et al.] // *Kidney International*. – 2020. – Vol. 98, № 2. – P. 294-309.
87. Controversies in contrast material-induced acute kidney injury: closing in on the truth? / R. J. McDonald, J. S. McDonald, J. H. Newhouse, M. S. Davenport // *Radiology*. – 2015. – Vol. 277, № 3. – P. 627-632.

88. Crews, D. C. Burden, access, and disparities in kidney disease / D. C. Crews, A. K. Bello, G. Saadi // *Clinical Kidney Journal*. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 160-166.
89. Dadfarmay, S. Acute kidney injury due to pulmonary embolism: the case of "congestive renal failure" / S. Dadfarmay, I. M. Wahba // *NDT Plus*. – 2011. – Vol. 4, № 5. – P. 295-298.
90. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism / D. Aujesky, D. S. Obrosky, R. A. Stone [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2005. – Vol. 172, № 8. – P. 1041-1046.
91. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer / P. S. Wells, D. R. Anderson, M. Rodger [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2000. – Vol. 83, № 3. – P. 416-420.
92. Diabetes mellitus is associated with increased acute kidney injury and 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis / G. S. Mina, P. Gill, D. Soliman [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2017. – Vol. 40, № 9. – P. 726-731.
93. Doganay, S. Increased risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with pulmonary thromboembolism / S. Doganay, A. K. Oguz, I. Ergun // *Renal Failure*. – 2015. – Vol. 37, № 7. – P. 1138-1144.
94. Early prediction of acute kidney injury after transapical and transaortic aortic valve implantation with urinary G1 cell cycle arrest biomarkers / F. Dusse, M. Edayadiyil-Dudásova, M. Thielmann [et al.] // *BMC Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 16, P. 76.
95. Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States / K. C. Abbott, D. F. Cruess, L. Y. Agodoa [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 120-130.
96. Edelstein, C. L. Biomarkers of acute kidney injury / C. L. Edelstein // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2008. – Vol. 15. № 3. – P. 222-234.

97. Elias, A. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration in patients with suspected pulmonary embolism: A propensity-matched study / A. Elias, D. Aronson // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 121, № 6. – P. 800-807.
98. Ellis, J. H. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies / J. H. Ellis, R. H. Cohan // *AJR. American Journal of Roentgenology*. – 2009. – Vol. 192, № 6. – P. 1544-1549.
99. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in cardiac intensive care unit / J. C. Jentzer, T. Breen, M. Sidhu [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2020. – Vol. 60. – P. 127-134.
100. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey / O. Liangos, R. Wald, J. W. O'Bell [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 1, № 1. – P. 43-51.
101. Epidemiology of surgery associated acute kidney injury (EPIS-AKI): a prospective international observational multi-center clinical study / A. Zarbock, R. Weiss, F. Albert [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2023. – Vol. 49, № 12. – P. 1441-1455.
102. Erythropoietin concentration in acute kidney injury is associated with insulin-like growth factor-binding protein-1 / T. Yamashita, E. Noiri, Y. Hamasaki [et al.] // *Nephrology*. – 2016. – Vol. 21, № 8. – P. 693-699.
103. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C / L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, № 1. – P. 20-29.
104. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) / A. P. Maggioni, U. Dahlström, G. Filippatos [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 808-817.
105. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman, J. M. Testani [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 584-603.

106. Faubel, S. Acute kidney injury causes and exacerbates cardiac dysfunction / S. Faubel // *American Journal of Physiology Renal Physiology*. – 2023. – Vol. 324, № 6. – P. f568-f570.
107. Faubel, S. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury / S. Faubel, C. L. Edelstein // *Nature Reviews Nephrology*. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 48-60.
108. First post-operative urinary kidney Injury biomarkers and association with the duration of AKI in the TRIBE-AKI cohort / S. G. Coca, G. N. Nadkarni, A. X. Garg [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 8. – P. e0161098.
109. Frequency and consequences of acute kidney injury in patients with CKD: a registry study in Queensland Australia / J. Zhang, H. G. Healy, K. Baboolal [et al.] // *Kidney Medicine*. – 2019. – Vol. 1, № 4. – P. 180-190.
110. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry / M. Murgier, L. Bertoletti, M. Darmon [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 291. – P. 121-126.
111. Fu, Q. Hypoxia: The force that drives chronic kidney disease / Q. Fu, S. P. Colgan, S. S. Shelley // *Clinical Medicine and Research*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 15-39.
112. Gameiro, J. Long-term consequences of acute kidney injury: a narrative review / J. Gameiro, F. Marques, J. A. Lopes // *Clinical Kidney Journal*. – 2020. – Vol. 14, № 3. – P. 789-804.
113. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury / E. A. J. Hoste, J. A. Kellum, N. M. Selby [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 607-625.
114. Glomerular filtration rate as a prognostic factor for long-term mortality after acute pulmonary embolism / V. Ģībietis, D. Kigitoviča, B. Vītola [et al.] // *Medical Principles and Practice*. – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 264-272.
115. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification. Report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus

- Conference / N.H. Lameire, A. Levin, J.A. Kellum [et al.] // *Kidney Int.* – 2021. – Vol. 100, № 3. – P. 516-526.
116. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management / J. C. Schefold, G. Filippatos, G. Hasenfuss [et al.] // *Nature Reviews. Nephrology.* – 2016. – Vol. 12, № 10. – P. 610-623.
117. Ho, K. M. Predicting contrast-induced nephropathy after CT pulmonary angiography in the critically ill: a retrospective cohort study / K. M. Ho, Y. Harahsheh // *Journal of Intensive Care.* – 2018. – Vol. 6, P. 3.
118. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study / E. Hoste, A. Bihorac, A. Al-Khafaji [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 943-953.
119. Impact of brain natriuretic peptide reduction on the worsening renal function in patients with acute heart failure / K. Yoshioka, Y. Matsue, T. Okumura [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0235493.
120. Impact of renal function on the prognosis of acute pulmonary embolism patients: a systematic review and meta-analysis / X. Xing, J. Liu, Y. Deng [et al.] // *Expert Review of Respiratory Medicine.* – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 91-98.
121. Impact of renal-replacement therapy strategies on outcomes for patients with chronic kidney disease: a secondary analysis of the STARRT-AKI trial / S. M. Bagshaw, A. S. Neto, O. Smith [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2022. – Vol. 48, № 12. – P. 1736-1750.
122. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria / F. B. Rodrigues, R. G. Bruetto, U. S. Torres [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e69998.
123. Incidence and risk factors for early acute kidney injury in nonsurgical patients: a cohort study / J. E. Cely, E. J. Mendoza, C. R. Olivares [et al.] // *International Journal of Nephrology.* – 2017. – Vol. 2017, P. 5241482.
124. Incidence of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) in high-risk oncology patients undergoing contrast-enhanced CT with a reduced dose of the iso-osmolar

- iodinated contrast medium iodixanol / S. Werner, C. Bez, C. Hinterleitner, M. Horger // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e0233433.
125. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals / X. Zeng, G. M. McMahon, S. M. Brunelli [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 12-20.
126. Increased risk of renal dysfunction with percutaneous mechanical thrombectomy compared with catheter-directed thrombolysis / K. L. Morrow, A. H. Kim, S. A. Plato [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 65, № 5. – P. 1460-1466.
127. In-hospital mortality for pulmonary embolism: relationship with chronic kidney disease and end-stage renal disease. The hospital admission and discharge database of the Emilia Romagna region of Italy / F. Fabbian, M. Gallerani, M. Pala [et al.] // *Internal and Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 735-740.
128. Initial anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism and impaired renal function: results of an observational study / B. Boettger, M. Wehling, R. M. Bauersachs [et al.] // *Journal of Public Health*. – 2014. – Vol. 22. – P. 89-99.
129. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology / R. L. Mehta, J. Cerdá, E. A. Burdmann [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, № 9987. – P. 2616-2643.
130. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia / T. Fehr, P. Ammann, D. Garzoni [et al.] // *Kidney International*. – 2004. – Vol. 66. – № 3. – P. 1206—1244.
131. Joannidis, M. Acute kidney injury / M. Joannidis, M. Meersch-Dini, L. G Forni // *Intensive Care Medicine*. – 2023. – Vol. 49, № 6. – P. 665-668.
132. Katzberg, R.W. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? / R. W. Katzberg, J. H. Newhouse // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256, № 1. – P. 21-8.

133. Kidney disease awareness and knowledge among survivors of acute kidney injury / E. D. Siew, S. K. Parr, M. G. Wild [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 2019. – Vol. 49, № 6. – P. 449-459.
134. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J. A. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin [et al.] // *Kidney International Supplements*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 1-138.
135. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng, R. Luo, K. Wang [et al.] // *Kidney International*– 2020. – Vol. 97, № 5. – P. 829-838.
136. Kusirisin, P. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches / P. Kusirisin, S. C. Chattipakorn, N. Chattipakorn // *Journal of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 400.
137. Lewington, A. J. P. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer / A. J. P. Lewington, J. Cerdá, R. L. Mehta // *Kidney International*. – 2013. – Vol. 84, № 3. – P. 457-467.
138. Ljungman, S. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function / S. Ljungman, J. H. Laragh, R. J. Cody // *Drugs*. – 1990. – Vol. 39, Suppl. 4. – P. 10-21.
139. Longitudinal risk of adverse events in patients with acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry / J. A. Valle, L. A. McCoy, T. M. Maddox [et al.] // *Circulation. Cardiovascular Interventions*. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. e004439.
140. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure / R. D. Kociol, M. A. Greiner, B. G. Hammill [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 105, № 12. – P. 1786-1793.

141. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 workgroup / M. Joannidis, L. Forni, S. J. Klein [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, № 4. – P. 654-672.
142. Malhotra, R. Biomarkers for the early detection and prognosis of acute kidney injury / R. Malhotra, E. D. Siew // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 149-173.
143. Medina-Liabres, K.R.P. Continuous renal replacement therapy in elderly with acute kidney injury / K. R. P. Medina-Liabres, S. Kim // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 284-294.
144. Mehran, R. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk / R. Mehran, E. Nikolsky // *Kidney International. Supplement*. – 2006. – Vol. 100. – P. S11-S15.
145. Minami, K. A retrospective observational cohort study investigating the association between acute kidney injury and all-cause mortality among patients undergoing endovascular repair of abdominal aortic aneurysms / K. Minami, Y. Sugiyama, H. Iida // *Journal of Anesthesia*. – 2017. – Vol. 31, № 5. – P. 686-691.
146. Moore, P. K. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018 / P. K. Moore, R. K. Hsu, K. D. Liu // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2018. – Vol. 72, № 1. – P. 136-148.
147. Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia / A. Nowak, T. Breidthardt, S. Dejung [et al.] // *International Journal of Clinical Chemistry*. – 2013. – Vol. 419. – P. 67-72.
148. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review / R. Cavalazzi, A. Nair, T. Vasu, P. E. Marik // *Intensive Care Medicine*. – 2008. – Vol. 34, № 12. – P. 2147-2156.
149. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism / M. Kostrubiec, A. Łabyk, J. Pedowska-Włoszek [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, № 16. – P. 1221-1228.

150. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on clinical laboratory platforms for the prediction of acute kidney injury and the associated need for dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis / C. Albert, A. Zapf, M. Haase [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2020. – Vol. 76, № 6. – P. 826-841.e1.
151. New biomarkers in acute kidney injury / A. Rossiter, A. La, Ja. L. Koyner, L. G. Forni // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2024. – Vol. 61, № 1. – P. 23-44.
152. N-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 / S. Goussot, C. Mousson, C. Guenancia [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 865-871.
153. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency / T. Yamashita, Y. Seino, A. Ogawa [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 3. – P. 377-383.
154. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity / World Health Organization. – Geneva, 1997. – 276 p.
155. One-year progression and risk factors for the development of chronic kidney disease in septic shock patients with acute kidney injury: a single-centre retrospective cohort study / J-S. Kim, Y-J Kim, S. M. Ryoo [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 554.
156. Ostermann, M. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE / M. Ostermann, R. W. Chang // *Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 35, № 8. – P. 1837-1843.
157. Outcomes of renal function in elderly patients with acute kidney injury / Q. Li, M. Zhao, J. Du, X. Wang // *Clinical Interventions in Aging*. – 2017. – Vol. 12. – P. 153-160.
158. Park, J. T. Postoperative acute kidney injury / J. T. Park // *Korean Journal of Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 70, № 3. – P. 258-266.

159. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery / C. R. Parikh, H. Thiessen-Philbrook, A. X. Garg [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 1079-1088.
160. Pickering, J. W. Acute kidney injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis / J. W. Pickering, I. R. H. Blunt, M. P. Than // *Nephrology*. – 2018. – Vol. 23, № 3. – P. 237-246.
161. Postcontrast acute kidney injury after computed tomography pulmonary angiography for acute pulmonary embolism / A. Cho, M. J. Kim, J. S. You [et al.] // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 57, № 6. – P. 798-804.
162. Prediction of acute kidney injury by cystatin c and [TIMP-2]*[IGFBP7] after thoracic aortic surgery with moderate hypothermic circulatory arrest / K. Pilarczyk, B. Panholzer, K. Huenges [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 1024.
163. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score / G. Le Gal, M. Righini, P. M. Roy [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 144, № 3. – P. 165-171.
164. Prevalence of undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in France, Germany, Italy, Japan and the USA: results from the multinational observational REVEAL-CKD study / N. Tangri, T. Moriyama, M. P. Schneider [et al.] // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13, № 5. – P. e067386.
165. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine / M. Joannidis, W. Druml, L. G. Forni [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 730-749.
166. Prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury by implementing the KDIGO Guidelines in high-risk patients identified by biomarkers: The PrevAKI-multicenter randomized controlled trial / A. Zarbock, M. Küllmar, M. Ostermann [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. – 2021. – Vol. 133, № 2. – P. 292-302.

167. Prognostic significance of creatinine increases during an acute heart failure admission in patients with and without residual congestion: a post hoc analysis of the PROTECT data / M. Metra, G. Cotter, S. Senger [et al.] // *Circulation. Heart Failure*. – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. e004644.
168. Pro: Prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers / C. Ronco, L. Rizo-Topete, M. Serrano-Soto, K. Kashani // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 408-413.
169. Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism data from the RIETE registry / M. Murgier, L. Bertolotti, B. Bikdeli [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 58-66.
170. Prognostic impact of renal dysfunction does not differ according to the clinical profiles of patients: insight from the acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry / T. Inohara, S. Kohsaka, N. Sato [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – P. e105596.
171. Prognostic value of renal dysfunction indicators in normotensive patients with acute pulmonary embolism / B. Altinsoy, İ. İ. Öz, T. Örnek [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 554-561.
172. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction / G. J. Mauritz, J. T. Marcus, N. Westerhof [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 6. – P. 473-478.
173. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD / G. Kumar, A. Sakhuja, A. Taneja [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 1584-90.
174. Rao, Q. A. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis / Q. A. Rao, J. H. Newhouse // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239, № 2. – P. 392-397.
175. Rapid improvement of renal function in patients with acute pulmonary embolism indicates a favorable short term prognosis / M. Kostrubiec, A. Łabyk, J. Pedowska-Włoszek [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. e37-e42.

176. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, B. Richard [et al.] ; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee, Task Force on Chamber Quantification, American College of Cardiology Echocardiography Committee [et al.] // *European Journal of Echocardiography*. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 79-108.
177. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality Initiative Consensus Conference: A consensus statement / M. Ostermann, A. Zarbock, S. Goldstein [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3, № 10. – P. e2019209.
178. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis / R. Schmitt, S. Coca, M. Kanbay [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 262-271.
179. Relation of contrast nephropathy to adverse events in pulmonary emboli patients diagnosed with contrast CT / S. Yazıcı, T. Kırış, A. Emre [et al.] // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 1247-1250.
180. Renal dysfunction as intrahospital prognostic indicator in acute pulmonary embolism / S. Salinger-Martinovic, Z. Dimitrijevic, D. Stanojevic [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 302. – P. 143-149.
181. Renal dysfunction improves risk stratification and may call for a change in the management of intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: results from a multicenter cohort study with external validation / R. Chopard, D. Jimenez, G. Serzian [et al.] // *Critical Care*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 57.
182. Renal failure in critically ill patients, beware of applying (central venous) pressure on the kidney / X. Chen, X. Wang, P. M. Honore [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 654-672. DOI: 10.1007/s00134-019-05869-7. – 2020. – Vol. 46, № 4. – P. 91.
183. Renal function as a cofactor for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism / K. Keller, J. Beule, J. O. Balzer, W. Dippold // *Experimental gerontology*. – 2017. – Vol. 100. – P. 11-16.

184. Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature / T. Wilke, M. Wehling, S. Amann [et al.] // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. – 2015. – Vol. 140, № 17. – P. e166-e174.
185. Renal insufficiency and short-term outcomes of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / D. Wang, G. Fan, X. Liu [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, № 7. – P. 1025-1034.
186. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / E. A. J. Hoste, G. Clermont, A. Kersten [et al.] // *Critical Care*. – 2006. – Vol. 10, № 3. – P. R73.
187. Risk of acute kidney injury after contrast-enhanced computed tomography in emergency department / S. Dağar, E. Emektar, H. Uzunosmanoğlu [et al.] // *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 29, № 5. – P. 305-311.
188. Risk of acute kidney injury after percutaneous pharmacomechanical thrombectomy using AngioJet in venous and arterial thrombosis / G. A. Escobar, D. Burks, M. R. Abate [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. – 2017. – Vol. 42. – P. 238-245.
189. Risk, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients admitted to intensive care units in Egypt / S. Abd ElHafeez, G. Tripepi, R. Quinn [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 17163.
190. Routine adoption of urinary [IGFBP7]·[TIMP-2] to assess acute kidney injury at any stage 12 hours after intensive care unit admission: a prospective cohort study / F. Ferrari, G. Romero-González, L. R. Topete [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 16484.
191. Scholz, H. Erythropoietin-producing cells in the kidney: novel insights in their long-term fate during hypoxaemia and renal tissue remodelling / H. Scholz // *Acta Physiologica*. – 2022. – Vol. 234, № 3. – P. e13786.
192. Schrier, R. W. Pulmonary hypertension, right ventricular failure and kidneys: different from left ventricular failure? / R. W. Schrier, S. Bansal // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 1232-1237.

193. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury / C. Arias-Cabrales, E. Rodríguez, S. Bermejo [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 61-67.
194. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism / D. Jiménez, D. Aujesky, L. Moores [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 170, № 15. – P. 1383-1389.
195. Slattery, L. Acute kidney injury in the critically unwell patient / L. Slattery, L. Flood // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 56-62.
196. Srisawat, N. The role of biomarkers in acute kidney injury / N. Srisawat, J. A. Kellum // *Critical Care Clinics*. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 125-140.
197. The burden of kidney disease: improving global outcomes / G. Eknoyan, N. Lameire, R. Barsoum [et al.] // *Kidney International*. – 2004. – Vol. 66, № 4. – P. 1310-1314.
198. The controversy of contrast-induced nephropathy with intravenous contrast: what is the risk? / M. R. Rudnick, A. K. Leonberg-Yoo, H. L. Litt [et al.] // *American journal of kidney diseases*. – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 105-113.
199. The high risk of contrast-induced nephropathy in patients with suspected pulmonary embolism despite three different prophylaxis: a randomized controlled trial / S. Turedi, E. Erdem, Y. Karaca [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 23, № 10. – P. 1136-1145.
200. The incidence and risk factors of contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angioplasty / M. K. Sharma, P. Kurmi, D. Ameta, C. B. Chandan // *International Journal of Medical and Biomedical Studies*. – 2019. – Vol. 3, № 6. – P. 151-157.
201. The N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide based short-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism according to renal function / T. M. Berghaus, W. Behr, W. von Scheidt, M. Schwaiblmair // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 58-63.

202. The predictive value of cystatin C combined with lactic acid and uric acid in the occurrence of acute kidney injury in sepsis / X. Hao, D. Guo, X. Yuan, Bo. Xu // *Journal of Clinical Nephrology*. – 2022. – Vol. 97, № 1. – P. 60-62.
203. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism / M. Righini, P. M. Roy, G. Meyer [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9, № 10. – P. 2115-2117.
204. The value of urinary interleukin-18 in predicting acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Z. Qin, H. Li, P. Jiao [et al.] // *Renal Failure*. – 2022. – Vol. 44, № 1. – P. 1717-1731.
205. Thomsen, H. S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines / H. S. Thomsen, S. K. Morcos // *The British Journal of Radiology*. – 2003. – Vol. 76, № 908. – P. 513-518.
206. Thrombosis: a major contributor to global disease burden / G. E. Raskob, P. Angchaisuksiri, A. N. Blanco [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – Vol. 34, № 11. – P. 2363-2371.
207. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry / D. Jiménez, J. de Miguel-Díez, R. Guijarro [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, № 2. – P. 162-170.
208. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany / K. Keller, L. Hobohm, M. Ebner [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 522-529.
209. Ullah, M. M. Role of renal hypoxia in the progression from acute kidney injury to chronic kidney disease / M. M. Ullah, D. P. Basile // *Seminars in Nephrology*. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 567–580.
210. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W. K. Han, S. S. Waikar, A. Johnson [et al.] // *Kidney International*. – 2008. – Vol. 73, № 7. – P. 863-869.

211. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / C. R. Parikh, J. Mishra, H. Thiessen-Philbrook [et al.] // *Kidney International*. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 199–203.
212. Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study / M. Haase, R. Bellomo, D. Story [et al.] // *Critical Care*. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. R96.
213. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation / M. S. Davenport, M. A. Perazella, J. Yee [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 294, № 3. – P. 660-668.
214. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality / A. T. Cohen, G. Agnelli, F. A. Anderson [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 98, № 4. – P. 756-764.
215. Vilander, L. M. Genetic predisposition to acute kidney injury – a systematic review / L. M. Vilander, M. A. Kaunisto, V. Pettilä // *BMC Nephrology*. – 2015. – Vol. 16, P. 197.
216. Waikar, S. S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S. S. Waikar, K. D. Liu, G. M. Chertow // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 844-861.
217. Watson, P. E. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements / P. E. Watson, I. D. Watson, R. D. Batt // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1980. – Vol. 33, № 1. – P. 27-39.
218. Wendelboe, A. M. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects / A. M. Wendelboe, G. E. Raskob // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118, № 9. – P. 1340-1347.
219. World incidence of AKI: a meta-analysis / P. Susantitaphong, D. N. Cruz, J. Cerda [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 1482-1493.