

Ян Чжан, Сяофеи Цзя, Вэньюю Фань, Фэн Гао, Хань Цуй

Отделение кардиохирургии, Первая больница Чжанцзякоу, № 6,
ул. Синьхуацяньцзебайси, район Цяоси, г. Чжанцзякоу, провинция Хэбэй, Китай

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ, У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ОСНОВЕ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ

(Перевод статьи Advancing Early Detection of PCI-Related Renal Injury Based on Novel Biomarkers in Patients with Acute Coronary Syndrome
DOI: 10.18087/cardio.2025.12.n2956)

Цель	Оценить прогностическую значимость новых биомаркеров для раннего выявления почечной недостаточности, развившейся после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), у пациентов с острым коронарным синдромом.
Материал и методы	Проведено проспективное наблюдательное исследование с участием 326 пациентов с острым коронарным синдромом, которым было проведено ЧКВ в Первой больнице Чжанцзякоу с января по декабрь 2024 г. Пациенты были разделены на группу с развитием острого почечного повреждения (ОПП) в течение 48 ч после ЧКВ (n=52) и группу без ОПП (n=274). Образцы крови были взяты до ЧКВ и через 2, 6, 12 и 24 ч после процедуры для измерения традиционных почечных маркеров (креатинин сыворотки, азот мочевины крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации, цистатин С) и новых биомаркеров (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [NGAL], молекула повреждения почек-1 [KIM-1], интерлейкин-18 [IL-18], тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 [TIMP2], белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста [IGFBP7], печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты [L-FABP], рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 3 [RIPK3] и N-ацетил-β-D-глюказаминализаза [NAG]). Для оценки прогностической ценности биомаркеров использовался ROC-анализ. Для выявления независимых предикторов развития ОПП был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ.
Результаты	ОПП развилось у 52 (16%) пациентов. Традиционные маркеры не показали различий между исследуемыми группами в течение 12 ч после ЧКВ, различия проявились только через 24 ч (p<0,001). Новые биомаркеры имели межгрупповые различия через 24 ч (p<0,001), при этом TIMP2, IGFBP7, L-FABP, RIPK3 и NAG показали повышенные концентрации в группе с ОПП уже через 2 ч после ЧКВ (все p<0,001). Новая комбинация биомаркеров продемонстрировала превосходную прогностическую эффективность (AUC 0,89, 95% ДИ 0,84–0,94) по сравнению с традиционными маркерами (AUC 0,71, 95% ДИ 0,65–0,77, p<0,001), при этом NGAL имел наивысшую индивидуальную прогностическую значимость (AUC 0,85, 95% ДИ 0,79–0,91). Многофакторный анализ показал, что повышенный уровень NGAL >150 нг/мл через 2 ч после ЧКВ был самым сильным независимым предиктором ОПП (ОШ 3,8, 95% ДИ 2,1–6,9, p<0,001). Группа с ОПП характеризовалась более длительным сроком госпитализации (8,5±3,2 дня против 5,2±2,1 дня), более высокой частотой развития серьезных неблагоприятных сердечных событий (18,5% против 7,3%) и повышенной 30-дневной смертностью (5,8% против 1,5%) по сравнению с группой без ОПП (все p<0,01).
Заключение	Новые биомаркеры почечной недостаточности, в частности NGAL, KIM-1, IL-18, а также TIMP2, IGFBP7, L-FABP, RIPK3 и NAG, обеспечивают более эффективное раннее выявление ОПП после ЧКВ по сравнению с традиционными маркерами, причем аномальное повышение их уровня можно обнаружить уже через 2 ч после процедуры. Повышенный уровень NGAL через 2 ч после ЧКВ оказался самым сильным независимым предиктором развития ОПП. Внедрение мониторинга новых биомаркеров в рутинную послеоперационную помощь после ЧКВ облегчит раннюю идентификацию пациентов с высоким риском развития ОПП и обеспечит своевременное применение стратегий по защите почек.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; чрескожное коронарное вмешательство; острое почечное повреждение; биомаркеры; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
Для цитирования	Yan Zhang, Xiaofei Jia, Wenxu Fan, Feng Gao, Hang Cui. Advancing Early Detection of PCI-Related Renal Injury Based on Novel Biomarkers in Patients with Acute Coronary Syndrome. Kardiologiiia.

2025;65(12):101–112. [Russian: Янь Чжан, Сяофэй Цзя, Вэньсюй Фань, Фэн Гао, Ханг Цуй. Усовершенствование ранней диагностики острого почечного повреждения, связанного с чрескожным коронарным вмешательством, у пациентов с острым коронарным синдромом на основе новых биомаркеров. Кардиология. 2025;65(12):101–112].

Автор для переписки

Сяофэй Цзя. E-mail: 910684426@qq.com

Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) стало основной стратегией реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Однако острое почечное повреждение (ОПП) после процедуры остается серьезной клинической проблемой, затрагивающей примерно 10–25% пациентов, перенесших ЧКВ. Это осложнение связано с длительным пребыванием в стационаре, увеличением затрат на медицинское обслуживание и повышенной краткосрочной и долгосрочной смертностью [1–4]. Несмотря на значительный прогресс в технологиях проведения ЧКВ за последние десятилетия, осложнения, связанные с процедурой, по-прежнему вызывают обеспокоенность в реальной клинической практике. Помимо ОПП, к другим серьезным осложнениям ЧКВ относятся перипроцедурный инфаркт миокарда, расслоение коронарной артерии, тромбоз стента и осложнения в месте доступа. Среди этих осложнений ОПП характеризуется высокой частотой возникновения и значительным влиянием на прогноз пациента. Использование контрастных веществ во время ЧКВ в сочетании с потенциальными атероэмбolicескими событиями, гемодинамической нестабильностью и окислительным стрессом способствует развитию послеоперационного почечного повреждения [5–7].

Патофизиология ОПП, вызванного контрастным веществом, включает в себя несколько механизмов, в том числе прямую токсичность для почечных канальцев, окислительный стресс и гипоксию почечной мозговой ткани. Существующие факторы риска, такие как сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), пожилой возраст и гемодинамическая нестабильность, могут значительно увеличить вероятность развития нарушения функции почек после ЧКВ. Несмотря на внедрение различных профилактических стратегий, включая оптимальные протоколы гидратации и минимизацию объема контрастного вещества, частота ОПП после ЧКВ остается высокой. Это подчеркивает острую необходимость в более эффективных методах стратификации риска и ранней диагностики ОПП для улучшения результатов лечения пациентов [8–11].

Традиционные маркеры почечной функции, в частности сывороточный креатинин, имеют значительные ограничения в раннем выявлении ОПП. Сывороточный креатинин обычно не повышается до 24–48 ч после первоначального повреждения почек, что приводит к задержке диагностики и лечения. Кроме того, на концентрацию креатинина могут влиять различные факторы, такие как

возраст, мышечная масса и состояние водного баланса, что может маскировать раннее повреждение почек.

В последние годы растет интерес к новым биомаркерам, позволяющим выявлять повреждение почек на более раннем этапе [12]. К ним относятся: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), – белок, экспрессируемый в почечных канальцах, уровень которого быстро повышается в ответ на повреждение почек; молекула повреждения почек-1 (КМ-1) – трансмембранный белок, экспрессия которого повышается в клетках проксимальных канальцев почек после повреждения [13, 14]; и интерлейкин-18 (IL-18) – провоспалительный цитокин, который служит ранним индикатором повреждения канальцев [15, 16].

Раннее выявление пациентов с риском ОПП может позволить своевременно применить профилактические стратегии и изменить подходы к лечению. Это может потенциально улучшить результаты лечения пациентов, позволяя проводить целенаправленные вмешательства до возникновения значительного повреждения почек. Однако клиническая польза новых биомаркеров в конкретном контексте нарушения функции почек после ЧКВ у пациентов с ОКС еще не полностью установлена.

Поэтому целью данного исследования было оценить прогностическую значимость новых биомаркеров ОПП, как по отдельности, так и в комбинации, для раннего выявления нарушения функции почек после ЧКВ у пациентов с ОКС. Мы предположили, что эти маркеры будут превосходить традиционные показатели, отражающие функцию почек, в отношении ранней диагностики ОПП, что потенциально позволит проводить более раннее вмешательство и улучшить результаты лечения пациентов.

Материал и методы

Исследуемая популяция и дизайн

В проспективное наблюдательное исследование были последовательно включены 326 пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, в Первой больнице Чжанцзякоу с января по декабрь 2024 г.

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения:

- 1) возраст 18 лет и старше;
- 2) подтвержденный диагноз ОКС (включая инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [ИМпST] или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [ИМбпST]);

Центральная иллюстрация. Новые биомаркеры для раннего выявления острого почечного повреждения после проведения ЧКВ

Большая прогностическая значимость по сравнению с традиционными маркерами

Исследуемая когорта

326 пациентов, перенесших ЧКВ

52

ОПП
(16%)

274

Без ОПП
(84%)

Исследуемая когорта

0ч 2ч 6ч 12ч 24ч

Традиционные маркеры

Креатинин, азот мочевины крови, рСКФ, цистатин С

① Обнаруживаются через 24 часа

Новые биомаркеры

NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP2, IGFBP7, L-FABP, RIPK3, NAG

□ Обнаруживаются через 2 часа

Исследуемая когорта

NGAL >150 нг/мл

Наиболее сильный предиктор (ОШ 3,8)

AUC 0,85 через 2 часа после ЧКВ

Прогностическое значение

Комбинация новых маркеров AUC 0,89

Традиционные маркеры AUC 0,71

Клиническое значение ОПП

- Увеличение длительности госпитализации (8,5 против 5,2 дня)
- Повышение риска MACE (18,5%-7,3%)
- Повышение 30-дневной смертности (5,8% против 1,5%)

Клиническое применение

Новые биомаркеры способствуют более ранней диагностике ОПП (в течение 2 часов после ЧКВ) по сравнению с традиционными маркерами, что позволяет своевременно вмешиваться в течение ОПП с использованием ренопротективных стратегий и улучшать прогноз пациентов

- 3) нестабильная стенокардия, требующая ЧКВ;
- 4) письменное информированное согласие.

Для обеспечения качества данных и минимизации влияния вмешивающихся факторов мы исключили пациентов:

- 1) с ранее существовавшей терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения дialisса;
- 2) с кардиогенным шоком (определенным как систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. в течение >30 мин, несмотря на адекватную инфузионную терапию, или требующим инотропной/вазопрессорной поддержки или механической поддержки кровообращения);
- 3) требующих экстренного ЧКВ;
- 4) с тяжелой печеночной дисфункцией.

Разделение пациентов на группы и определение ОПП

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возникновения ОПП в течение 48 ч после ЧКВ в соответствии с критериями Организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Organization). ОПП определялось как повышение уровня креатинина в сыворотке крови $\geq 0,3$ мг/дл в течение 48 ч или повышение в $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем в течение 7 дней после процедуры. В результате были сформированы группы с ОПП и без ОПП для сравнительного анализа.

Интервенционные процедуры

Все процедуры ЧКВ выполнялись опытными интервенционными кардиологами в соответствии со стандартизованными клиническими протоколами. Перед вмешательством пациенты получали стандартную двойную антитромбоцитарную терапию. Чтобы минимизировать контраст-индуцированное повреждение почек, мы использовали исключительно низкоосмолярные контрастные вещества, тщательно контролируя и регистрируя общий объем введенного контраста. Профилактические меры включали стандартизованные протоколы гидратации с использованием физиологического раствора (1 мл/кг/ч), вводимого за 12 ч до и после процедуры [17–19]. Технические аспекты вмешательства, включая выбор места доступа к артерии, выбор типа стента и другие характеристики процедуры ЧКВ, определялись лечащим врачом на основе индивидуальных характеристик пациента и клинических данных.

Клиническая оценка и мониторинг

Для всех пациентов были зарегистрированы основные исходные характеристики. К ним относились:

1. Демографические данные: возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ).
2. Факторы сердечно-сосудистого риска: сахарный диабет (определенный как уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥ 126 мг/дл, HbA1c $\geq 6,5\%$ или прием саха-

роснижающих препаратов), артериальная гипертония (определенная как систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов), хроническая болезнь почек (определенная как снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² в течение >3 мес или наличие признаков поражения почек), курение в анамнезе (курящие или бывшие курильщики), семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (определенный как наличие родственников первой степени родства с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смертью в возрасте до 55 лет у мужчин или 65 лет у женщин) и гиперлипидемия (определенная как общий холестерин ≥ 240 мг/дл, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ≥ 160 мг/дл или прием гиполипидемических препаратов).

3. Лабораторные показатели: креатинин сыворотки, азот мочевины крови, СКФ, рассчитанная с помощью уравнения CKD-EPI, цистатин С, гемоглобин, количество тромбоцитов и лейкоцитов.
4. Биохимические маркеры: гомоцистеин, мочевая кислота, секрецируемый белок 5, родственный Frizzled белок (SFRP5), С-реактивный белок (СРБ) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP).
5. Клинические параметры: тип ОКС (ИМпST, ИМбпST или нестабильная стенокардия), классификация фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ($\geq 50\%$, $40\%-49\%$ или $<40\%$, измеренная с помощью эхокардиографии по модифицированной методике Симпсона), время от появления симптомов до ЧКВ (<6 ч, $6\text{--}12$ ч или >12 ч) и лекарства, принимаемые до госпитализации.

Два опытных интервенционных кардиолога независимо оценили коронарные ангиограммы всех пациентов. Они рассчитали балл по шкале SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery), все возникшие разногласия разрешались путем обсуждения. Балл по шкале SYNTAX рассчитывался в соответствии со стандартными алгоритмами, что позволяло оценить сложность коронарных поражений, включая такие факторы, как местоположение, степень и тяжесть поражения.

Во время процедуры ЧКВ регистрировались все характеристики процедуры, включая выбранное место доступа (лучевая или бедренная артерия), количество и тип имплантированных стентов (стент с лекарственным покрытием или металлический стент), общий объем контрастного вещества, продолжительность процедуры и любые осложнения, возникшие во время или сразу после процедуры.

Для оценки функции и повреждения почек образцы крови собирались в пяти временных точках: до ЧКВ (ис-

ходный уровень) и через 2, 6, 12 и 24 ч после процедуры. Каждый образец анализировался на традиционные почечные маркеры (креатинин сыворотки, азот мочевины крови, рСКФ и цистатин С) и на новые биомаркеры (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов [NGAL] и молекула повреждения почек-1 [KIM-1]). Для комплексной оценки потенциала биомаркеров почечного повреждения к раннему выявлению ОПП и подтверждения превосходства новых маркеров мы дополнительно измерили панель новых биомаркеров: тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP2), белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 3 (RIPK3) и N-ацетил- β -D-глюкозамилидаза (NAG). Эти дополнительные маркеры отражают различные патофизиологические механизмы почечного повреждения: TIMP2 и IGFBP7 являются маркерами остановки клеточного цикла, указывающими на почечный стресс, L-FABP отражает повреждение проксимальных канальцев, RIPK3 связан с путями некроптоза, а NAG является лизосомальным ферментом, выделяемым при повреждении канальцев.

Креатинин и азот мочевины в сыворотке крови измеряли с помощью стандартных ферментативных методов на автоматическом биохимическом анализаторе (Roche Cobas c702, Базель, Швейцария). Цистатин С количественно определяли с помощью иммуноанализа с усилением частицами. NGAL измеряли с помощью коммерчески доступного набора для иммуноферментного анализа (ELISA) (BioPorto Diagnostics, Хеллеруп, Дания) с диапазоном обнаружения 10–10000 нг/мл. Концентрации KIM-1 определяли с помощью количественных сэндвич-наборов ELISA (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота, США) в соответствии с протоколами производителя. TIMP2 и IGFBP7 измеряли с помощью теста NephroCheck® (Astute Medical, Сан-Диего, Калифорния, США), платформы для флуоресцентного иммуноанализа. L-FABP количественно определяли с помощью коммерчески доступного набора ELISA (CMIC Holdings Co., Ltd., Токио, Япония) с диапазоном обнаружения 1–1000 нг/мл. RIPK3 измеряли с помощью набора ELISA для человека RIPK3 (MyBioSource, Сан-Диего, Калифорния, США). Активность NAG определялась с помощью колориметрического анализа с использованием коммерческого набора (Diazyme Laboratories, Поуэй, Калифорния, США) и нормализовалась по концентрации креатинина в моче (Ед/кг). Все анализы биомаркеров проводились в двух экземплярах, а внутрианалитический и межаналитический коэффициенты вариации составляли менее 5% и менее 10% соответственно.

Первичная конечная точка исследования была определена как частота возникновения ОПП в течение 48 ч после ЧКВ. Вторичные конечные точки включали продолжительность пребывания в стационаре, серьезные неблагоприятные сердечные события (Major adverse cardiovascular event – MACE), 30-дневную смертность, необходимость заместительной почечной терапии и внутрибольничные осложнения.

Заместительная почечная терапия определялась как необходимость проведения интермиттирующего гемодиализа из-за тяжелого ОПП с осложнениями, включая гиперкалиемию (калий в сыворотке крови $>6,5$ ммоль/л), тяжелый метаболический ацидоз ($\text{pH} <7,2$), перегрузку жидкостью, не поддающуюся лечению диуретиками, или уремические симптомы. Решение о начале гемодиализа принималось лечащим нефрологом.

MACE определялась как совокупность сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда, инсульта или экстренной реваскуляризации. Все пациенты наблюдались в течение 30 дней после выписки, при этом клинические события, показатели функции почек и сердечно-сосудистые исходы регистрировались при непосредственном наблюдении или с помощью проведения телефонного опроса.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) версии 25.0 (IBM Corporation, Армонк, Нью-Йорк, США). Непрерывные переменные выражались в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (SD) или медиана (межквартильный размах [IQR]) в зависимости от их распределения и сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни, в зависимости от ситуации. Категориальные переменные были выражены в виде чисел (процентов) и сравнивались с помощью критериев хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для оценки прогностической ценности биомаркеров ОПП использовались кривые рабочих характеристик приемника (ROC-анализ). Чувствительность и специфичность были рассчитаны с помощью анализа ROC кривых, а оптимальные пороговые значения были определены с помощью индекса Юдена (чувствительность + специфичность-1). Значение с максимальным индексом Юдена было выбрано в качестве оптимального порогового значения. Логистическая регрессия была выполнена для выявления независимых предикторов ОПП. Переменные с $p < 0,10$ в одномерном анализе были включены в многомерный анализ. Эти результаты были выражены в виде отношения шансов (ОШ) с (95% доверительным интервалом (ДИ)). Для всех анализов $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Основная характеристика группы

Всего в исследование было включено 326 пациентов с ОКС, из которых у 52 больных (16%) развилось ОПП в течение 48 ч после ЧКВ. Пациенты в группе с ОПП имели значительно более высокую нагрузку факторов сердечно-сосудистого риска, включая значительно более высокую распространенность сахарного диабета, артериальной гипертензии и ХБП по сравнению с группой без ОПП. Что касается сложности коронарных поражений, группа с ОПП имела значительно более высокие баллы по шкале SYNTAX, чем группа без ОПП [28,5 (IQR: 22,0–35,0) против 21,0 (IQR: 16,0–27,5), $p < 0,001$]. Группа с ОПП имела худшую исходную функцию почек, что проявлялось более высокими концентрациями креатинина в сыворотке крови ($1,2 \pm 0,3$ против $1,0 \pm 0,2$ мг/дл, $p < 0,001$) и более низкой рСКФ ($58,5 \pm 12,8$ против $74,2 \pm 15,6$ мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$). Что касается маркеров воспаления, в группе с ОПП были значительно повышены концентрации СРБ ($15,8 \pm 8,2$ против $8,6 \pm 5,4$ мг/л, $p < 0,001$), в свою очередь, концентрации концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) также были значительно выше в группе пациентов с ОПП (2850 ± 1260 против 1680 ± 890 пг/мл, $p < 0,001$), что указывает на наличие более тяжелой сердечной дисфункции в данной группе. Что касается распределения по типам ОКС, доля пациентов с ИМ была выше в группе с ОПП по сравнению с группой без ОПП (57,7% против 46,7%, $p = 0,18$). Кроме того, среди пациентов с ИМпСТ доля пациентов с появлением симптомов менее чем через 6 ч после ЧКВ также была выше (53,8% против 43,1%, $p = 0,22$). Доля пациентов с ФВЛЖ $<40\%$ была значительно выше в группе с ОПП (23,1% против 12,4%, $p = 0,007$). Между двумя группами не было значимых различий по возрасту, полу и большинству лекарственных препаратов, принимаемых до госпитализации, но в группе с ОПП чаще применялись диуретики (30,8% против 19,0%, $p = 0,048$), что может отражать различия в исходном функциональном состоянии сердца (табл. 1).

Характеристики процедуры

По сравнению с группой без ОПП, пациенты в группе с ОПП получали значительно большие объемы контрастного вещества (245 ± 65 мл против 198 ± 52 мл, $p < 0,001$), процедура у них длилась дольше (68 ± 22 мин против 52 ± 18 мин, $p < 0,01$), им имплантировали большее количество стентов ($2,1 \pm 0,8$ против $1,7 \pm 0,6$, $p < 0,05$). Выбор места доступа и распределение типов стентов были схожими в обеих группах ($p > 0,05$): частота использования лучевого доступа и имплантации стентов с лекарственным покрытием не различалась между группами.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов

Характеристика	Группа с ОПП (n=52)	Группа без ОПП (n=274)	Значение p	Характеристика	Группа с ОПП (n=52)	Группа без ОПП (n=274)	Значение p
Демографические характеристики							
Возраст (годы)	64,1±10,5	63,4±10,1	0,68	СРБ (мг/л)	15,8±8,2	8,6±5,4	<0,001
Пол (М / Ж)	32 / 20	148 / 126	0,75	NT-proBNP (пг/мл)	2850±1260	1680±890	<0,001
Индекс массы тела (кг/м ²)	26,7±4,3	26,3±4,0	0,54	Оценка SYNTAX (баллы)	28,5 (22,0–35,0)	21,0 (16,0–27,5)	<0,001
Факторы сердечно-сосудистого риска							
Сахарный диабет, % (n)	45,2 (23/52)	32,1 (88/274)	<0,01	Тип ОКС			0,032
Гипертония, % (n)	68,5 (36/52)	54,7 (154/274)	<0,01	ИМпST, n (%)	30 (57,7)	128 (46,7)	–
Хроническая болезнь почек, % (n)	28,8 (15/52)	15,3 (42/274)	<0,001	ИМбпST, n (%)	16 (30,8)	98 (35,8)	–
Курение в анамнезе, % (n)	40,4 (21/52)	28,8 (79/274)	0,049	Нестабильная стенокардия, n (%)	6 (11,5)	48 (17,5)	–
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, % (n)	32,7 (17/52)	18,6 (51/274)	0,012	Время от появления симптомов до ЧКВ, n (%)			0,041
Гиперлипидемия, % (n)	36,5 (19/52)	23,7 (65/274)	0,023	<6 ч	28 (53,8)	118 (43,1)	–
Исходные лабораторные показатели							
Креатинин сыворотки (мг/дл)	1,2±0,3	1,0±0,2	<0,001	6–12 ч	15 (28,8)	86 (31,4)	–
Расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	58,5±12,8	74,2±15,6	<0,001	>12 ч	9 (17,4)	70 (25,5)	–
Азот мочевины крови (мг/дл)	18,3±6,2	14,8±4,5	<0,001	Классификация ФВЛЖ, n (%)			
Гемоглобин (г/дл)	11,8±1,9	13,2±1,6	<0,001	≥50%	18 (34,6)	142 (51,8)	–
Количество тромбцитов (×10 ³ / мкл)	215±68	242±72	0,018	40–49%	22 (42,3)	98 (35,8)	–
Количество лейкоцитов (×10 ³ / мкл)	11,2±3,8	9,8±3,2	0,024	<40%	12 (23,1)	34 (12,4)	–
Биохимические маркеры							
Гомоцистеин (мкмоль/л)	14,2±3,5	12,1±3,0	<0,001	Лекарства, принимаемые до госпитализации			
Мочевая кислота (мкмоль/л)	350±90	315±75	0,003	Ацетилсалициловая кислота, n (%)	26 (50,0)	145 (52,9)	0,72
SFRPS (нг/л)	180±45	205±50	<0,001	Клопидогрел, n (%)	18 (34,6)	98 (35,8)	0,88
Данные представлены в виде среднего значения ± SD, процента (соотношения) или n (процента). М – мужчина; Ж – женщина; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГЦ – гомоцистеин; МК – мочевая кислота; SFRPS – секрецируемый белок S, родственный Frizzled белкам; СРБ – С-реактивный белок; NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид; ОКС – острый коронарный синдром; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина.							
Были получены исходные и серийные измерения традиционных маркеров почечной функции и новых биомаркеров для оценки их способности раннего выявления ОПП после ЧКВ. Исходные значения были схожими в группах с ОПП и без ОПП для большинства биомаркеров, что указывает на сопоставимое состояние почек до процедуры. Концентрации креатинина в сыворотке крови не показали значительных изменений в обеих группах в течение первых 12 ч после ЧКВ (p>0,05). Значительное повышение было обнаружено через 24 ч только в группе с ОПП (p<0,001). Аналогичные закономерности наблюдались для азота мочевины крови и рСКФ, что свидетельствует о задержке реакции традиционных							

Примечательно, что в группе с ОПП были более высокие концентрации креатинина до процедуры (1,2±0,3 против 1,0±0,2 мг/дл, p<0,001). Осложнения во время процедуры также более часто регистрировались в группе с ОПП, включая перегрузку жидкостью после процедуры (30,8% против 15,7%, p=0,002), интрапротцедурную гипотензию (28,8% против 12,4%, p=0,004) и потребность в вазопрессорной поддержке после ЧКВ (23,1% против 8,0%, p<0,001). Эти результаты свидетельствуют о том, что пациенты, у которых развилось ОПП, перенесли более сложные процедуры, подверглись большему воздействию контрастного вещества и испытали больше перипротцедурных осложнений (табл. 2).

Сравнение биомаркеров

Были получены исходные и серийные измерения традиционных маркеров почечной функции и новых биомаркеров для оценки их способности раннего выявления ОПП после ЧКВ. Исходные значения были схожими в группах с ОПП и без ОПП для большинства биомаркеров, что указывает на сопоставимое состояние почек до процедуры. Концентрации креатинина в сыворотке крови не показали значительных изменений в обеих группах в течение первых 12 ч после ЧКВ (p>0,05). Значительное повышение было обнаружено через 24 ч только в группе с ОПП (p<0,001). Аналогичные закономерности наблюдались для азота мочевины крови и рСКФ, что свидетельствует о задержке реакции традиционных

Таблица 2. Характеристики процедуры

Характеристика	Группа с ОПП (n=52)	Группа без ОПП (n=274)	Значение p
Объем контрастного вещества (мл)	245±65	198±52	<0,001
Продолжительность процедуры (мин)	68±22	52±18	<0,01
Количество имплантированных стентов	2,1±0,8	1,7±0,6	<0,05
Выбор места доступа			>0,05
Лучевая артерия, n (%)	30 (57,7)	150 (54,7)	
Бедренная артерия, n (%)	22 (42,3)	124 (45,3)	
Тип стента			>0,05
Стент с лекарственным покрытием, n (%)	45 (86,5)	235 (85,8)	
Голометаллический стент, n (%)	7 (13,5)	39 (14,2)	
Другие характеристики			
Креатинин до процедуры (мг/дл)	1,2±0,3	1,0±0,2	<0,001
Перегрузка жидкостью после процедуры, % (n)	30,8 (16/52)	15,7 (43/274)	0,002
Интра процедурная гипотензия, % (n)	28,8 (15/52)	12,4 (34/274)	0,004
Использование вазопрессоров после процедуры, % (n)	23,1 (12/52)	8,0 (22/274)	<0,001

Данные представлены в виде среднего значения±стандартное отклонение, процента (соотношения) или n (процента).

маркеров. В отличие от традиционных маркеров, новые биомаркеры демонстрировали разные тенденции между группами в ранний период после ЧКВ. Хотя цистатин C, NGAL и KIM-1 не достигли статистической значимости в течение 0–12 ч (хотя и демонстрировали тенденцию к повышению по сравнению с исходным уровнем), все они показали значительные различия через 24 ч (p<0,001), что свидетельствует об их потенциальной ценности в качестве ранних индикаторов ОПП. В таблице 3 представлены подробные временные изменения всех биомаркеров в сравнении с исходными значениями.

Динамические изменения новых биомаркеров

Чтобы дополнительно подтвердить способность новых биомаркеров к раннему выявлению и изучить альтернативные прогностические показатели помимо основных биомаркеров (NGAL, KIM-1, IL-18), мы исследовали временной профиль пяти дополнительных новых биомаркеров, которые отражают различные патофизиологические пути почечного повреждения. Были сравнены концентрации биомаркеров в трех временных точках (2, 6 и 24 ч) после ЧКВ в группе с ОПП и в группе без ОПП. Все пять биомаркеров (тканевый ингибитор металлопротеиназ-2 [TIMP2], белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста [IGFBP7], печеночный

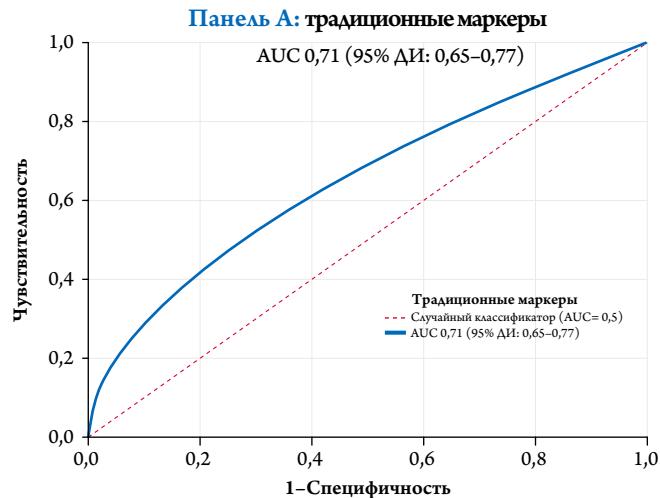
Таблица 3. Сравнение ранних показателей традиционных маркеров почечной функции и новых биомаркеров

Время	Биомаркер	Группа с ОПП (n=52)	Группа без ОПП (n=274)	Значение p
До ЧКВ (исходный уровень)	Креатинин сыворотки (мг/дл)	1,2±0,3	1,0±0,2	<0,001
	Азот мочевины крови (мг/дл)	18,3±6,2	14,8±4,5	<0,001
	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	58,5±12,8	74,2±15,6	<0,001
	Цистатин C (мг/л)	0,98±0,18	0,91±0,12	>0,05
	NGAL (нг/мл)	75±25	70±20	>0,05
	KIM-1 (нг/мл)	28±12	25±10	>0,05
Традиционные маркеры				
0–12 ч после ЧКВ	Креатинин сыворотки (мг/дл)	1,2±0,3 [†]	1,0±0,2 [†]	>0,05
	Азот мочевины крови (мг/дл)	15±5 [†]	14±4 [†]	>0,05
	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	60±15 [†]	65±10 [†]	>0,05
24 ч после ЧКВ	Креатинин сыворотки (мг/дл)	1,5±0,4	1,0±0,2 [†]	<0,001
	Азот мочевины крови (мг/дл)	20±6	14±4 [†]	<0,001
	рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	45±10	65±10 [†]	<0,001
Новые биомаркеры				
0–12 ч после ЧКВ	Цистатин C (мг/л)	1,0±0,2 [†]	0,9±0,1 [†]	>0,05
	NGAL (нг/мл)	120±40	80±30	>0,05
	KIM-1 (нг/мл)	50±20	30±10	>0,05
24 ч после ЧКВ	Цистатин C (мг/л)	1,2±0,3	0,9±0,1 [†]	<0,001
	NGAL (нг/мл)	200±50	85±35	<0,001
	KIM-1 (нг/мл)	80±30	35±15	<0,001

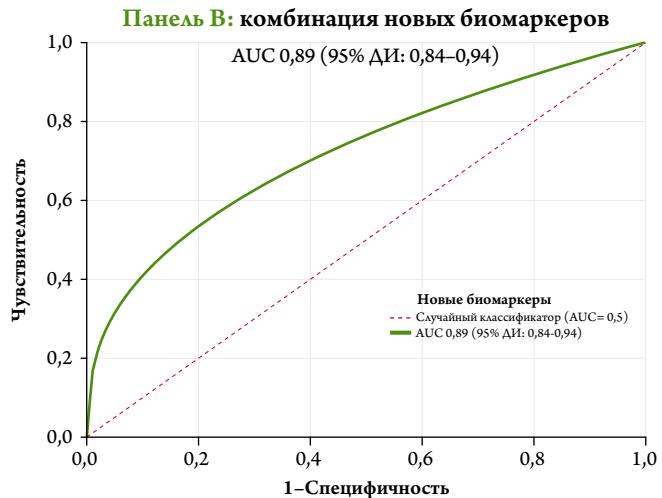
Данные представлены в виде среднего значения±стандартное отклонение. [†] указывает на отсутствие значимых изменений по сравнению с исходным значением (p>0,05 по сравнению с исходным значением до ЧКВ в той же группе). рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; KIM-1 – молекула повреждения почек-1; ОПП – острое почечное повреждение; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

тип белка, связывающего жирные кислоты [L-FABP], рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 3 [RIPK3] и N-ацетил-β-D-глюкозаминаидаза [NAG]) показали значительно более высокие концентрации в группе с ОПП по сравнению с группой без ОПП во всех временных точках (все p<0,001). Например, концентрации TIMP2 в группе с ОПП увеличились с 30±10 нг/мл через 2 ч до 60±20 нг/мл через 24 ч (увеличение на 100%), в то время как в группе без ОПП они увеличились с 15±5 нг/мл до 25±10 нг/мл (увеличение на 67%). Аналогичным образом IGFBP7 продемонстрировал прогрессирующее повышение с 25±8 нг/мл через 2 ч до 45±15 нг/мл через 24 ч (увеличение на 80%) в группе с ОПП по сравнению с 12±4 нг/мл до 20±8 нг/мл (увеличение на 67%) в группе без ОПП. L-FABP продемонстрировал наиболь-

Рисунок 1. ROC-кривые, сравнивающие прогностическую ценность различных биомаркеров для острого почечного повреждения после ЧКВ



Панель А: Комбинация традиционных маркеров (креатинин сыворотки, азот мочевины крови, рСКФ и цистатин С) демонстрирует умеренную прогностическую эффективность с AUC 0,71 (95% ДИ 0,65–0,77).



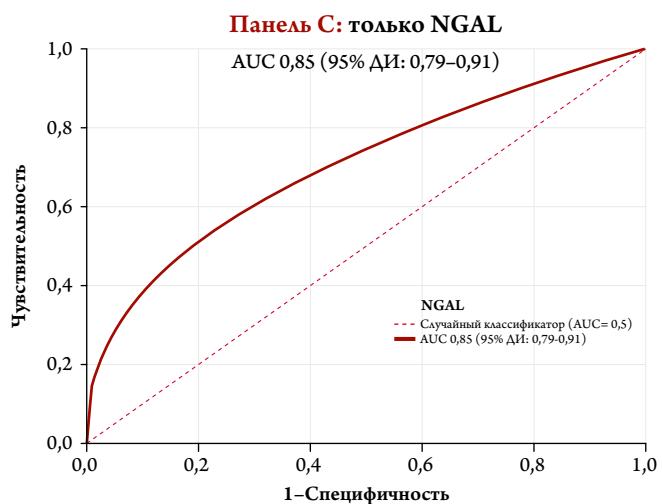
Панель В: Комбинация новых биомаркеров (NGAL, KIM-1 и IL-18), демонстрирующая высокую прогностическую значимость с AUC 0,89 (95% ДИ 0,84–0,94).

Таблица 4. Динамические изменения дополнительных новых биомаркеров

Время после ЧКВ	Биомаркер	Группа с ОПП (n=52)	Группа без ОПП (n=274)	Значение p
2 ч	TIMP2 (нг/мл)	30±10	15±5	<0,001
	IGFBP7 (нг/мл)	25±8	12±4	<0,001
	L-FABP (нг/мл)	70±20	40±15	<0,001
	RIPK3 (нг/мл)	45±15	20±8	<0,001
	NAG (Ед/кр)	40±10	25±7	<0,001
6 ч	TIMP2 (нг/мл)	45±15	20±8	<0,001
	IGFBP7 (нг/мл)	35±12	18±6	<0,001
	L-FABP (нг/мл)	100±30	50±20	<0,001
	RIPK3 (нг/мл)	60±20	25±10	<0,001
	NAG (Ед/кр)	50±12	30±9	<0,001
24 ч	TIMP2 (нг/мл)	60±20	25±10	<0,001
	IGFBP7 (нг/мл)	45±15	20±8	<0,001
	L-FABP (нг/мл)	120±35	60±20	<0,001
	RIPK3 (нг/мл)	70±25	30±12	<0,001
	NAG (Ед/кр)	60±15	35±10	<0,001

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. TIMP2 – тканевой ингибитор металлопротеиназ-2; IGFBP7 – белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста; L-FABP – печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты; RIPK3, рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 3; NAG – N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза; Ед/кр – единицы на грамм креатинина с поправкой на фракцию выведения; ОПП – острое почечное повреждение; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

шие абсолютные различия между группами, достигнув 120±35 нг/мл в группе с ОПП через 24 ч по сравнению с 60±20 нг/мл в группе без ОПП (увеличение на 71% по сравнению с исходным уровнем через 2 ч и увеличение на 50% по сравнению с исходным уровнем через 2 ч, соответственно). RIPK3, маркер некроптоза, увеличил-



Панель С: NGAL как отдельный маркер, демонстрирующий высокую прогностическую ценность с AUC 0,85 (95% ДИ 0,79–0,91). Все измерения биомаркеров были получены через 24 ч после ЧКВ. Комбинация новых биомаркеров (панель В) продемонстрировала значительно лучшую дискриминационную способность по сравнению с традиционными маркерами (панель А) (p<0,001).

ся с 45±15 нг/мл до 70±25 нг/мл (увеличение на 56%) в группе с ОПП, а также продемонстрировал повышение в группе без ОПП (с 20±8 нг/мл до 30±12 нг/мл, увеличение на 50%). Активность NAG, нормализованная по креатинину в моче, увеличилась с 40±10 Ед/кр через 2 ч до 60±15 Ед/кр через 24 ч (увеличение на 50%) в группе с ОПП, что было значительно выше, чем в группе без ОПП (с 25±7 Ед/кр до 35±10 Ед/кр, увеличение на 40%) (табл. 4).

Постоянное повышение уровня этих биомаркеров в группе с ОПП, обнаруживаемое уже через 2 ч после ЧКВ, указывает на их потенциальную ценность в качестве

Таблица 5. Многофакторный анализ независимых предикторов ОПП после ЧКВ

Прогнозирующий фактор	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДИ)	Значение р
Повышенный уровень NGAL через 2 ч после ЧКВ (>150 нг/мл)	3,8	2,1–6,9	<0,001
Сахарный диабет	2,1	1,4–3,2	<0,01
Объем контрастного вещества >200 мл	2,5	1,6–3,9	<0,001
Повышенный уровень С-реактивного белка	3,6	2,2–6,0	<0,001
Повышенный уровень азота мочевины крови	2,8	1,8–4,5	<0,001
Низкий уровень гемоглобина	2,3	1,5–3,6	<0,001
Повышенный уровень гомоцистеина	2,4	1,6–3,7	<0,001

Данные представлены в виде отношения шансов с 95% доверительным интервалом. ОПП – острое почечное повреждение; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; Нb – гемоглобин; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ранних предикторов развития ОПП после ЧКВ. Эти результаты дополняют наш первичный анализ биомаркеров (NGAL, KIM-1, IL-18) и дают более полное представление о разнообразных молекулярных механизмах, лежащих в основе раннего почечного повреждения. Одновременное повышение маркеров, представляющих различные пути повреждения (повреждение канальцев, останов-

Таблица 6. Клинические результаты

Результат	Группа с ОПП (n=52)	Группа без ОПП (n=274)	Значение р
Продолжительность пребывания в больнице (дни)	8,5 ± 3,2	5,2 ± 2,1	<0,001
Серьезные неблагоприятные сердечные события, % (n)	18,5 (9 / 52)	7,3 (20 / 274)	<0,001
30-дневная смертность, % (n)	5,8 (3 / 52)	1,5 (4 / 274)	<0,01
Временный гемодиализ, % (n)	7,7 (4 / 52)	0 (0 / 274)	<0,05
Частота послеоперационных инфекций, % (n)	21,2 (11 / 52)	8,4 (23 / 274)	<0,01
Пребывание в отделении интенсивной терапии (дни)	6,0 ± 2,5	3,0 ± 1,5	<0,001
Острый респираторный дистресс-синдром, % (n)	15,4 (8 / 52)	3,3 (9 / 274)	<0,001
Легочная инфекция, % (n)	38,5 (20 / 52)	15,3 (42 / 274)	<0,001
Гемодинамическая нестабильность, % (n)	19,2 (10 / 52)	5,1 (14 / 274)	<0,001
Послеоперационный делирий, % (n)	13,5 (7 / 52)	3,7 (10 / 274)	<0,01

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение или процента (соотношение). ОПП – острая почечная недостаточность.

ка клеточного цикла, некроптоз и высвобождение лизосомальных ферментов), указывает на многогранный процесс повреждения при ОПП после ЧКВ.

Анализ прогностической ценности

Анализ ROC-кривой показал, что комбинация новых биомаркеров имела более высокую прогностическую ценность по сравнению с традиционными маркерами (AUC 0,89, 95% ДИ 0,84–0,94 против AUC 0,71, 95% ДИ 0,65–0,77, p<0,001). Комбинация новых биомаркеров включала NGAL, KIM-1 и IL-18, которые измерялись через 24 ч после ЧКВ и анализировались вместе с использованием комбинированного балла, полученного на основе их индивидуальных прогностических значений. Традиционные маркеры включали креатинин сыворотки, азот мочевины крови, рСКФ и цистатин С, измеренные через 24 ч после ЧКВ. NGAL показал наивысшую индивидуальную прогностическую ценность (AUC 0,85, 95% ДИ 0,79–0,91, рис. 1).

Многофакторный анализ независимых предикторов ОПП после ЧКВ

После корректировки на вмешивающиеся факторы, повышенный уровень NGAL через 2 ч после ЧКВ (>150 нг/мл) оставался независимым предиктором ОПП (ОШ 3,8, 95% ДИ 2,1–6,9, p<0,001). Другими независимыми предикторами были сахарный диабет, объем контрастного вещества >200 мл, оценка по шкале SYNTAX >25, повышенный уровень СРБ, повышенный уровень азота мочевины крови, низкий уровень гемоглобина и повышенный уровень гомоцистеина (табл. 5).

Клинические результаты

В группе с ОПП наблюдалась более длительная госпитализация (8,5±3,2 дня против 5,2±2,1 дня, p<0,001), более высокая частота MACE (18,5% против 7,3%, p<0,001) и повышенная 30-дневная смертность (5,8% против 1,5%, p<0,01). Четыре пациента (7,7%) в группе с ОПП нуждались во временном гемодиализе, в то время как ни один пациент в группе без ОПП не нуждался в таком вмешательстве (табл. 6). Все пациенты, получавшие заместительную почечную терапию, проходили интермиттирующий гемодиализ, в среднем 3 сеанса (диапазон 2–5) до восстановления почечной функции.

Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании была оценена клиническая значимость новых биомаркеров для раннего выявления ОПП после ЧКВ у пациентов с ОКС. Наши результаты показывают, что новые биомаркеры почечной недостаточности, в частности NGAL, KIM-1 и IL-18, наряду с TIMP2, IGFBP7, L-FABP,

RIPK3 и NAG, обеспечивают более эффективное раннее выявление ОПП после ЧКВ по сравнению с традиционными маркерами, причем аномальное повышение уровня можно обнаружить уже через 2 ч после процедуры. Частота ОПП в нашей когорте составила 16%, что соответствует показателям, приведенным в современной литературе [20]. Важно отметить, что повышение NGAL >150 нг/мл через 2 ч после ЧКВ оказалось самым сильным независимым предиктором развития ОПП (ОР 3,8, 95% ДИ 2,1–6,9, $p<0,001$), что подчеркивает его потенциал в качестве критически важного раннего индикатора ОПП, способного повлиять на принятие клинических решений.

Традиционные маркеры почечной функции, в частности сывороточный креатинин, имеют хорошо задокументированные ограничения в ранней диагностике ОПП [21]. Концентрация креатинина обычно остается стабильной в течение 24–48 ч после почечной травмы, что отражает его зависимость от изменений скорости клубочковой фильтрации, а не от прямого повреждения канальцев. Наши результаты подтверждают эти ограничения, поскольку сывороточный креатинин, азот мочевины крови и рСКФ не показали значительных межгрупповых различий в течение первых 12 ч после ЧКВ, а обнаруживаемые изменения появились только через 24 ч. Эта задержка реакции создает критическое терапевтическое окно, в течение которого почечное повреждение прогрессирует бесконтрольно [12]. Кроме того, на креатинин влияют многочисленные непочечные факторы, включая возраст, мышечную массу, состояние водного баланса и прием лекарств, что может маскировать ранние признаки повреждения у уязвимых групп населения [22]. Эти неотъемлемые ограничения подчеркивают острую необходимость в разработке более чувствительных и специфичных биомаркеров, которые могут выявлять почечное повреждение на самых ранних, потенциально обратимых стадиях.

Высокая эффективность новых биомаркеров в нашем исследовании отражает их прямую связь с конкретными патофизиологическими механизмами почечного повреждения. NGAL, белок с молекулярной массой 25 кДа, принадлежащий к суперсемейству липокалинов, быстро активируется в эпителиальных клетках почечных канальцев после ишемического, токсического или воспалительно-го повреждения [23]. В отличие от креатинина, который отражает общую фильтрационную способность, NGAL непосредственно указывает на стресс и повреждение канальцев, что объясняет его раннее повышение в нашей когорте пациентов с ОПП. Недавние систематические обзоры подтвердили надежную диагностическую эффективность NGAL в различных клинических условиях, с совокупной чувствительностью и специфичностью, превышающей 80% для раннего выявления ОПП [24].

KIM-1, трансмембранный гликопротеин типа 1, минимально экспрессируется в нормальных почках, но резко повышается в клетках проксимальных канальцев после повреждения. Его эктодомен выделяется в мочу, что делает его доступным биомаркером для оценки повреждения канальцев [25]. Исследования на популяциях пациентов, перенесших кардиохирургические операции, продемонстрировали прогностическую ценность KIM-1 для ОПП за 12–24 ч до повышения креатинина, что согласуется с нашими результатами. Взаимодополняющий характер NGAL и KIM-1, отражающий различные аспекты повреждения канальцев, может объяснить, почему их комбинация улучшила прогностическую эффективность в нашем анализе.

IL-18, провоспалительный цитокин суперсемейства IL-1, играет ключевую роль в ишемическом повреждении-реперфузии путем активации врожденных иммунных реакций и стимулирования апоптоза канальцевых клеток [26]. Повышенный уровень IL-18 в моче ассоциируется с тяжестью ОПП и неблагоприятными исходами в различных клинических контекстах, включая кардиохирургию и критические состояния. Полученные в настоящем исследовании данные, свидетельствующие, что IL-18 способствует превосходной эффективности новой комбинации биомаркеров, согласуются с данными о том, что медиаторы воспаления предоставляют дополнительную прогностическую информацию к маркерам повреждения канальцев.

Дополнительные биомаркеры, изученные в нашем исследовании – TIMP2, IGFBP7, L-FABP, RIPK3 и NAG – отражают различные патофизиологические пути почечного повреждения. TIMP2 и IGFBP7 являются маркерами остановки клеточного цикла, которые указывают на почечный стресс до возникновения явного повреждения, тем самым обеспечивая уникальный сигнал «до повреждения» [27]. Их комбинация, продаваемая под названием NephroCheck®, получила одобрение регулирующих органов для стратификации риска ОПП у пациентов в критическом состоянии. L-FABP, высоко-экспрессируемый в проксимальных канальцах, высвобождается во время ишемического и окислительного повреждения, являясь ранним индикатором канальцевой дисфункции [28]. RIPK3 – ключевой медиатор регулируемого некроза (некроптоза), отражает пути запрограммированной гибели клеток, отличные от апоптоза и дает представление о механизмах повреждения [29]. NAG – лизосомальный фермент, обильно присутствующий в проксимальных канальцевых клетках, десятилетиями изучался как маркер повреждения канальцев, но вновь привлек внимание в составе комбинированных панелей биомаркеров [30]. Постоянное повышение всех этих маркеров в нашей группе с ОПП уже через 2 ч после

ЧКВ, по некоторым механистическим путям, подтверждает концепцию, что ОПП после ЧКВ включает многостадийные процессы повреждения, требующие комплексной оценки биомаркеров.

Наш многофакторный анализ выявил несколько независимых предикторов ОПП после ЧКВ, помимо новых биомаркеров. Сахарный диабет оказался значимым фактором риска (ОШ 2,1), что согласуется с данными литературы, демонстрирующими увеличение восприимчивости почек к контрастному повреждению в условиях диабетической нефропатии через эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и нарушение вазодилататорных реакций [31]. Связь между объемом контрастного вещества >200 мл (ОШ 2,5) и ОПП отражает дозозависимые механизмы токсичности, включая прямое повреждение эпителиальных клеток канальцев, вазоконстрикцию и гипоксию мозгового вещества почек. Современная практика делает акцент на стратегиях минимизации контрастного вещества, хотя наши результаты показывают, что даже при современных профилактических мерах объем остается критическим модифицируемым фактором риска.

Повышенный уровень С-реактивного белка (ОШ 3,6) и высокие показатели SYNTAX, наблюдаемые в нашей группе с ОПП (медиана 28,5 против 21,0), подчеркивают взаимосвязь между системным воспалением, атеросклеротической нагрузкой и предрасположенностью к почечной недостаточности. Сложные коронарные поражения требуют длительных процедур, более высоких объемов контрастного вещества и потенциально большей гемодинамической нестабильности – все это способствует риску развития ОПП [32]. Независимая прогностическая ценность повышенного уровня гомоцистеина (ОШ 2,4) согласуется с появляющимися данными, связывающими гипергомоцистеинемию с эндотелиальной дисфункцией и повышенным окислительным стрессом, что потенциально повышает чувствительность почек к контрастному повреждению. Низкий уровень гемоглобина (ОШ 2,3), вероятно, отражает как ранее существовавшую коморбидность, так и сниженную способность крови переносить кислород, что усугубляет гипоксию почечной мозговой ткани во время воздействия контрастного вещества [33].

Клинические последствия ОПП после ЧКВ в нашей когорте были существенными и соответствуют данным литературы. Пациенты, у которых развилось ОПП, имели значительно более длительную госпитализацию ($8,5 \pm 3,2$ дня против $5,2 \pm 2,1$ дня), более высокие показатели MACE (18,5% против 7,3%) и повышенную 30-дневную смертность (5,8% против 1,5%). Эти результаты подчеркивают, что ОПП после ЧКВ – это не просто лабораторные изменения, а серьезное осложнение, имеющее глубокие последствия для исходов лечения пациентов и использования ресурсов здравоохранения [34]. Частота временной не-

обходимости гемодиализа в нашей группе с ОПП (7,7%) хотя и была относительно низкой, но представляет собой наиболее тяжелый случай из спектра повреждений и сопровождается особенно неблагоприятным прогнозом.

Прогностическая эффективность новой комбинации биомаркеров (AUC 0,89), превосходящая традиционные маркеры (AUC 0,71), имеет важные клинические последствия. Раннее выявление пациентов с высоким риском ОПП может позволить своевременно применить стратегии защиты почек, включая агрессивную гидратацию, оптимизацию гемодинамики, отказ от нефротоксичных препаратов и более тщательный мониторинг. Кроме того, выявление повышенного уровня биомаркера в течение 2 ч после ЧКВ создает приемлемый временной интервал для вмешательства, потенциально до наступления необратимого повреждения. Диагностическая эффективность NGAL (AUC 0,85) предполагает, что даже мониторинг одного биомаркера может значительно улучшить текущие стандартные подходы к лечению.

Для внедрения результатов этих исследований в повседневную клиническую практику необходимо учитывать практические проблемы реализации. Все больше доступных платформ в медицинских учреждениях появляется для тестирования NGAL и других новых биомаркеров, что потенциально позволяет проводить быструю оценку у постели больного [35]. Однако важными факторами остаются анализ экономической эффективности, стандартизация пороговых значений для различных популяций и интеграция в алгоритмы принятия клинических решений. Полученные нами данные, свидетельствующие, что NGAL >150 нг/мл через 2 ч после ЧКВ независимо предсказывает ОПП, предоставляют конкретный, применимый порог, который может служить ориентиром для принятия клинических решений, хотя требуется внешняя валидация в различных популяциях.

Комплексный набор биомаркеров, изученный в нашем исследовании, включающий маркеры повреждения канальцев (NGAL, KIM-1, L-FABP, NAG), медиаторы воспаления (IL-18), маркеры остановки клеточного цикла (TIMP2, IGFBP7) и индикаторы некроптоза (RIPK3), – отражает растущее признание того факта, что ОПП является гетерогенным синдромом, требующим использования подходов с несколькими маркерами для оптимальной стратификации риска [36]. Хотя измерение всех биомаркеров может быть нецелесообразно в повседневной практике, стратегический выбор на основе местных ресурсов, профилей риска пациентов и характеристик процедуры может оптимизировать клиническое значение. Для процедур или пациентов с высоким риском ОПП комплексный мониторинг биомаркеров может быть оправдан возможностью предотвратить тяжелое повреждение почек и связанные с ним осложнения.

Следует учитывать несколько ограничений. Во-первых, поскольку наше исследование было проведено в одном центре, его результаты требуют внешней валидации в различных популяциях и условиях практики перед широким внедрением. Региональные различия в характеристиках пациентов, процедурных практиках и уходе после вмешательства могут влиять на эффективность биомаркеров. Во-вторых, хотя размер нашей выборки был достаточным для достижения основных целей, более крупные исследования позволили бы провести более подробный анализ подгрупп и оценку редких исходов. В-третьих, мы не оценивали долгосрочные исходы более 30 дней после ЧКВ, что ограничило оценку прогрессирования хронической болезни почек или поздних сердечно-сосудистых событий. В-четвертых, наблюдательный дизайн не позволяет сделать окончательные причинно-следственные выводы о взаимосвязи между биомаркерами и исходами, связанными с острым почечным повреждением. В-пятых, мы не оценивали концентрации биомаркеров в моче, которые могут предоставить дополнительную информацию к измерениям в сыворотке крови для определенных маркеров. Наконец, анализ эффективности затрат выходил за рамки нашего исследования, но представляет собой важный фактор для клинического внедрения.

Будущие исследования должны сосредоточиться на нескольких ключевых областях. Многоцентровые проспективные исследования со стандартизованными протоколами позволят установить обобщаемость и дадут возможность вывести и валидировать правила принятия клинических решений с учетом новых биомаркеров. Рандомизированные контролируемые испытания, оценивающие вмешательства на основе биомаркеров по сравнению со стандартной терапией, предоставляют окончательные доказательства клинической полезности и влияния на исходы лечения пациентов [37]. Исследование кинетики биомаркеров в определенных подгруппах, включая пациентов с уже существующей ХБП, диабетом или сердечной недостаточностью, могло бы обеспечить персонализированную оценку риска. Разработка и валидация платформ для определения новых биомаркеров в лечебных учрежде-

ниях облегчили бы их практическое внедрение. Наконец, экономический анализ, оценивающий экономическую эффективность рутинного мониторинга новых биомаркеров в послеоперационном периоде после ЧКВ, послужил бы основой для принятия решений о распределении ресурсов и политике возмещения расходов.

Заключение

Это исследование демонстрирует, что новые биомаркеры почечной недостаточности, в частности NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP2, IGFBP7, L-FABP, RIPK3 и NAG, обеспечивают более эффективное раннее выявление ОПП после ЧКВ у пациентов с ОКС по сравнению с традиционными маркерами, причем аномальное повышение их уровня можно обнаружить уже через 2 ч после процедуры. Повышение $NGAL > 150$ нг/мл через 2 ч после ЧКВ оказалось самым сильным независимым предиктором развития ОПП. Существенные клинические последствия ОПП после ЧКВ, включая длительную госпитализацию, увеличение частоты MACE и повышенную смертность, подчеркивают важность раннего выявления почечного повреждения и своевременного начала терапии. Внедрение мониторинга новых биомаркеров в стандартные протоколы лечения после ЧКВ облегчит раннюю идентификацию пациентов с высоким риском ОПП и позволит своевременно применять стратегии ренопротекции, что потенциально улучшит результаты лечения этой уязвимой группы населения. Несмотря на сохраняющиеся проблемы практической реализации, убедительные доказательства высокой диагностической эффективности новых биомаркеров поддерживают дальнейшую их разработку и валидацию для клинического использования.

Финансирование

Это исследование было поддержано ключевой программой НИОКР Чжанцзякоу (2221227D).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья получена 21.05.2025.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen T, Liu T-T, Bai W-L, Qi Q, Yin H-S, Wang T et al. Impact of controlled stepwise reperfusion during primary percutaneous coronary intervention on patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2025;89(2):217–24. DOI: 10.1177/13860291241304948
- Gąsior M, Tajstra M, Deja M, Gil R, Pacholewicz J, Bartuś S et al. Percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Kardiologia Polska*. 2025;83(3):305–12. DOI: 10.33963/v.phj.104782
- Quattrone F, Lesaine E, Domecq S, Legrand J-P, Miganeh Hadi S, Coste P et al. Socio-geographical factors associated with cardiac rehabilitation participation after percutaneous coronary intervention: a registry-based cohort study from France. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025;zwaf087. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaf087
- Revaiah PC, Miyashita K, Tsai T-Y, Bajaj R, Kotoku N, Tobe A et al. Segmental post-percutaneous coronary intervention physiological gradients using ultrasonic or optical flow ratio: insights from ASET JAPAN study. *European Heart Journal - Imaging Methods and Practice*. 2025;3(1):qyaf017. DOI: 10.1093/ehjimp/qyaf017
- Chen Z, Zhou D, Jiang Y, Xiang L, Cheng H, Mao Q et al. Contrast-associated acute kidney injury in myocardial infarction patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: insight from the Iodixanol-AKI Registry. *Internal and Emergency Medicine*. 2024;19(7):1859–66. DOI: 10.1007/s11739-024-03673-w

6. Go AS, Tan TC, Parikh RV, Ambrosy AP, Pravoverov LV, Zheng S et al. Timing of AKI after urgent percutaneous coronary intervention and clinical outcomes: a high-dimensional propensity score analysis. *BMC Nephrology*. 2021;22(1):300. DOI: 10.1186/s12882-021-02513-9
7. Lunyera J, Clare RM, Chiswell K, Scialla JJ, Pun PH, Thomas KL et al. Racial Differences in AKI Incidence Following Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(3):654–62. DOI: 10.1681/ASN.2020040502
8. Chalikias G, Stakos D, Kostakis T, Nalmbant C, Malkots B, Koutroulos V et al. Exploratory Analysis of Urine PO₂ Peri-Procedural Kinetics and CI-AKI Prognostic Abilities in Patients Undergoing PCI. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*. 2025;24(1):e0367. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000367
9. Kültürsay B, Yilmaz C, Güven B, Mutlu D, Karagöz A. Potential renoprotective effect of SGLT2 inhibitors against contrast-induced AKI in diabetic STEMI patients undergoing primary PCI. *Kardiologia Polska*. 2024;82(1):29–36. DOI: 10.33963/v.kp.98260
10. Schwartz R, Lupu L, Frydman S, Banai S, Shacham Y, Gal-Oz A. BMI Modifies Increased Mortality Risk of Post-PCI STEMI Patients with AKI. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(20):6104. DOI: 10.3390/jcm1206104
11. Shrivastava A, Nath RK, Mahapatra HS, Pandit BN, Raj A, Sharma AK et al. Ultra-low CONtraSt PCI vs conVENTional PCI in patients of ACS with increased risk of CI-AKI (CONSAVE-AKI). *Indian Heart Journal*. 2022;74(5):363–8. DOI: 10.1016/j.ihj.2022.08.004
12. Yang H, Chen Y, He J, Li Y, Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrology*. 2025;26(1):115. DOI: 10.1186/s12882-025-04040-3
13. Allison S. KIM-1 targeted extracellular vesicles for AKI. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(9):572. DOI: 10.1038/s41581-021-00468-6
14. Tang T-T, Wang B, Li Z-L, Wen Y, Feng S-T, Wu M et al. Kim-1 Targeted Extracellular Vesicles: A New Therapeutic Platform for RNAi to Treat AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(10):2467–83. DOI: 10.1681/ASN.2020111561
15. Luan J, Fu J, Jiao C, Hao X, Feng Z, Zhu L et al. IL-18 deficiency ameliorates the progression from AKI to CKD. *Cell Death & Disease*. 2022;13(11):957. DOI: 10.1038/s41419-022-05394-4
16. Saha R, Sharma S, Mondal A, Sati HC, Khan MA, Mahajan S et al. Evaluation of Acute Kidney Injury (AKI) Biomarkers FABP1, NGAL, Cystatin C and IL-18 in an Indian Cohort of Hospitalized Acute-on-chronic Liver Failure (ACLF) Patients. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2025;15(3):102491. DOI: 10.1016/j.jch.2024.102491
17. Ambrogetti R, Squire G, Harvey N, Banning A, Ladwiniec A, Murphy GJ et al. Acute Severe Aortic Regurgitation Post-PCI. *JACC: Case Reports*. 2025;30(3):103101. DOI: 10.1016/j.jaccas.2024.103101
18. Kunadian V, Gitto M, Vogel B, Sartori S, Angiolillo DJ, Bhatt DL et al. 1-Month or 3-Month DAPT in Women and Men at High Bleeding Risk Undergoing PCI. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2025;18(7):866–78. DOI: 10.1016/j.jcin.2025.01.424
19. Laffan J, Shand J, Austin C, Joseph J, Walsh SJ. Complications Following Retrieval of an Embolized Guide Catheter Tip Following Left Main Bifurcation PCI. *JACC: Case Reports*. 2025;30(3):103100. DOI: 10.1016/j.jaccas.2024.103100
20. Uzendu A, Kennedy K, Chertow G, Amin AP, Giri JS, Rymer JA et al. Contemporary Methods for Predicting Acute Kidney Injury After Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2023;16(18):2294–305. DOI: 10.1016/j.jcin.2023.07.041
21. Bufkin KB, Karim ZA, Silva J. Review of the limitations of current biomarkers in acute kidney injury clinical practices. *SAGE Open Medicine*. 2024;12:20503121241228446. DOI: 10.1177/20503121241228446
22. Stehlé T, Delanaye P. Which is the best glomerular filtration marker: Creatinine, cystatin C or both? *European Journal of Clinical Investigation*. 2024;54(10):e14278. DOI: 10.1111/eci.14278
23. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10470. DOI: 10.3390/ijms241310470
24. Zou Z, Chen B, Tang F, Li X, Xiao D. Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in children with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2023;11:1147033. DOI: 10.3389/fped.2023.1147033
25. Brilland B, Boud'hors C, Wacrenier S, Blanchard S, Cayon J, Blanquet O et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a potential biomarker of acute kidney injury and tubulointerstitial injury in patients with ANCA-glomerulonephritis. *Clinical Kidney Journal*. 2023;16(9):1521–33. DOI: 10.1093/ckj/sfad071
26. Greco M, De Rosa S, Boehm F, Spano S, Aceto R, Voza A et al. Kinetics of the Cell Cycle Arrest Biomarkers (TIMP2 and IGFBP7) for the Diagnosis of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 Patients. *Diagnostics*. 2023;13(2):317. DOI: 10.3390/diagnostics13020317
27. Gäckler A, Ertasoglu O, Rohn H, Friebus-Kardash J, Ickerott P-C, Witzke O et al. Urinary Biomarkers for Cell Cycle Arrest TIMP-2 and IGFBP7 for Prediction of Graft Function Recovery after Kidney Transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4169. DOI: 10.3390/ijms25084169
28. Wilnes B, Castello-Branco B, Branco BC, Sanglard A, Vaz De Castro PAS, Simões-e-Silva AC. Urinary L-FABP as an Early Biomarker for Pediatric Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(9):4912. DOI: 10.3390/ijms25094912
29. Xu C, Wang J, Suo X, Ji M, He X, Chen X et al. RIPK3 inhibitor-AZD5423 alleviates acute kidney injury by inhibiting necrosis and inflammation. *International Immunopharmacology*. 2022;112:109262. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109262
30. Liu X, Gong S, Ning Y, Li Y, Zhou H, He L et al. Urinary N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase levels predict immunoglobulin a nephropathy remission status. *BMC Nephrology*. 2023;24(1):208. DOI: 10.1186/s12882-023-03262-7
31. Tang C, Livingston MJ, Safirstein R, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications. *Nature Reviews Nephrology*. 2023;19(1):53–72. DOI: 10.1038/s41581-022-00631-7
32. Amezcuá-Castillo E, González-Pacheco H, Sáenz-San Martín A, Méndez-Ocampo P, Gutierrez-Moctezuma I, Massó F et al. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease – Advancing toward Precision Medicine. *Bio-medicines*. 2023;11(9):2444. DOI: 10.3390/biomedicines11092444
33. Janaszak-Jasiecka A, Płoska A, Wierońska JM, Dobrucki LW, Kalinowski L. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2023;28(1):21. DOI: 10.1186/s11658-023-00423-2
34. Zhu J, Liu W, Li J, Ma C, Zhao D. A Small Increase in Serum Creatinine within 48 h of Hospital Admission Is an Independent Predictor of In-Hospital Adverse Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: Findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in the China Project. *Cardiology Research and Practice*. 2023;2023:1374206. DOI: 10.1155/2023/1374206
35. Frydman S, Freund O, Zornitzki L, Katash HA, Banai S, Shacham Y. Indexed neutrophil gelatinase associated lipocalin: a novel biomarker for the assessment of acute kidney injury. *Journal of Nephrology*. 2023;37(2):401–7. DOI: 10.1007/s40620-023-01800-y
36. Jana S, Mitra P, Roy S. Proficient Novel Biomarkers Guide Early Detection of Acute Kidney Injury: A Review. *Diseases*. 2022;11(1):8. DOI: 10.3390/diseases11010008
37. Zarbock A, Küllmar M, Ostermann M, Lucchese G, Baig K, Cennamo A et al. 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. *Anesthesia & Analgesia*. 2021;133(2):292–302. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005458