

# Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек

О.Ю. Миронова<sup>1</sup>, А.Д. Деев<sup>2</sup>, П.Г. Лакотка<sup>1</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценить влияние анемии на риск развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы.** В открытое проспективное наблюдательное когортное исследование включены 1023 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153), у 83 из которых выявлена анемия. КА-ОПП принято определять в случае повышения уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного либо на 0,5 мг/дл и более от исходного через 48 ч после введения контрастного вещества. Первичной конечной точкой являлось развитие КА-ОПП (в соответствии с критериями KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

**Результаты.** КА-ОПП в группе пациентов с анемией зафиксировано у 12 (14,5%) человек при учете относительного повышения уровня креатинина (на 25% и более от исходного), при использовании определения, учитывающего абсолютный прирост уровня сывороточного креатинина, – всего 2 (2,4%) человека. КА-ОПП у пациентов с анемией развивалось чаще, чем в общей группе (14,4 и 12,7% соответственно). При этом полученные данные не достигали статистической значимости ( $p=0,61$ , отношение шансов 1,19, 95% доверительный интервал 0,63–2,24).

**Заключение.** У пациентов с анемией и стабильной ишемической болезнью сердца, имеющих показания к проведению исследований и вмешательств с внутриаартериальным введением контрастного вещества, наблюдается тенденция к более частому развитию КА-ОПП.

*Ключевые слова:* контраст-ассоциированное острое повреждение почек, контраст-индуцированное острое повреждение почек, контраст-индуцированная нефропатия, ишемическая болезнь сердца, коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство, контрастное вещество, анемия.

Для цитирования: Миронова О.Ю., Деев А. Д., Лакотка П. Г., Фомин В. В. Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 48–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200450

## Anemia as a risk factor of contrast-associated acute kidney injury

O.Iu. Mironova<sup>1</sup>, A.D. Deev<sup>2</sup>, P.G. Lakotka<sup>1</sup>, V.V. Fomin<sup>1</sup><sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;<sup>2</sup>National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Aim.** The aim of our study was to assess the role of anemia as a risk factor of contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) in patients with stable coronary artery disease.

**Materials and methods.** 1023 patients with chronic coronary artery disease were enrolled in a prospective, open, cohort study (ClinicalTrials.gov ID NCT04014153). 83 patients had anemia. CA-AKI was defined as an increase of 25% or more, or an absolute increase of 0.5 mg/dl or more in serum creatinine from baseline value, assessed at 48 hours following the administration of the contrast. The primary endpoint of the study was the development of CA-AKI according to KDIGO criteria.

**Results.** CA-AKI developed in 12 (14.5%) patients with anemia according to the relative increase of the level of serum creatinine (25% and more from the baseline). With using the absolute increase of the level of serum creatinine the prevalence of CA-AKI was 2 (2.4%) patients. Patients with anemia had higher rate of CA-AKI than the overall population of the study (14.4% versus 12.7%). Although our results were not statistically significant ( $p=0.61$ , odds ratio 1.19, 95% confidence interval 0.63–2.24).

**Conclusion.** The prevalence of CA-AKI was higher in the group of patients with anemia, but didn't meet statistical significance and needs further evaluation in larger studies.

Keywords: contrast-associated acute kidney injury, contrast-induced acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, coronary artery disease, coronary angiography, percutaneous coronary intervention, contrast, anemia.

For citation: Mironova O.Iu., Deev A.D., Lakotka P.G., Fomin V.V. Anemia as a risk factor of contrast-associated acute kidney injury. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 48–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200450

АГ – артериальная гипертензия

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

КА-ОПП – контраст-ассоциированное острое повреждение почек

КВ – контрастное вещество

КК – «квантиль-квантиль»

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОШ – отношение шансов

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ФИД – фактор инфляции дисперсии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

## Введение

Факторы, повышающие риск развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КА-ОПП), принято разделять на непосредственно связанные с проведением вмешательства с использованием контраста и предрасполагающие факторы со стороны пациента [1]. К первым традиционно относится объем введенного контрастного вещества (КВ) и его тип, путь введения и кратность. Среди факторов риска, обусловленных состоянием больного, важно выделить возраст, пол, наличие заболевания почек в анамнезе, сахарного диабета, снижение объема циркулирующей крови, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), анемию, состояние после трансплантации почек и применение нефротоксичных препаратов.

Работ, посвященных изучению анемии как фактора риска развития КА-ОПП, не так много. Важно помнить, что это состояние может быть одним из закономерных симптомов снижения уровня эритропоэтина. Китайские исследователи выяснили, что исходный уровень гемоглобина и расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) являются независимыми предикторами развития КА-ОПП [2]. Однако систематических обзоров и метаанализов подобных исследований в литературе пока нет. Кроме того, важно отметить, что роль анемии в группе больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) и имеющих показания к проведению вмешательств с внутриартериальным введением КВ, не изучалась.

**Цель исследования** – оценить влияние анемии на риск развития КА-ОПП у больных со стабильной ИБС и сопутствующими заболеваниями, в том числе роль анемии.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты со стабильной ИБС, получающие ОМТ и имеющие показания для проведения коронароангиографии (КАГ) с возможной ангиопластикой с введением йодсодержащего КВ.

Проводимая работа относится к открытым проспективным наблюдательным нерандомизированным когортным клиническим исследованиям и зарегистрирована в системе [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) под номером NCT04014153.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [3] по острому повреждению почек поражение почек вследствие введения КВ определялось как повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения КВ. Уровень сывороточного креатинина определялся всем больным непосредственно перед вмешательством и через 48 ч после

эпизода введения КВ. СКФ определялась по формуле СКД-ЕРІ.

Анемию определяли по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как состояние, при котором уровень гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин [4].

Артериальная гипертензия (АГ) определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. [5] как повышение систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления  $\geq 90$  мм рт. ст. при «офисном» измерении.

Протеинурию выявляли при наличии белка в общем анализе мочи свыше 150 мг.

ХСН рассматривали как клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов, которым могут сопутствовать признаки структурных и функциональных сердечно-сосудистых нарушений, ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению давления внутри камер сердца в покое либо при физической нагрузке [6].

Диагноз сахарного диабета устанавливался после консультации эндокринолога, если не выявлен ранее. Диагностические критерии соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2017 г. [7].

Всем пациентам со стабильной ИБС, получавшим ОМТ, перед проведением КАГ с введением контраста выполнялись общеклиническое обследование, рентгенография грудной клетки, регистрировалась электрокардиограмма, выполнялись эхокардиография, общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, а также другие исследования в случае необходимости.

Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. В основном это лица мужского пола (53%) с АГ (89,2%) и избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ  $29,5 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>). Группы с анемией и без нее сопоставимы практически по всем характеристикам, что подтверждается данными 95% доверительного интервала (ДИ) и *p*, представленными в **табл. 1**.

Первичной конечной точкой в исследовании являлось развитие КА-ОПП.

Статистическая обработка материала и построение графиков проводились с использованием GraphPad Prism 8 for macOS версии 8.4.2 (Калифорния, США, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) и SAS (Statistical Analysis System) версии 6.12 (Северная Каролина, США).

Описательная статистика включала в себя определение средних значений и стандартного отклонения, 95% ДИ, расчет отношения шансов (ОШ), абсолютные и относительные частоты (в процентах). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением ОШ.

Для анализа статистической значимости данных таблицы сопряженности использовался точный тест Фишера. ДИ в таблице сопряженности определялись по логит-методу Вольфа.

Нами построена линейная регрессионная модель с использованием метода наименьших квадратов. Нормальность

### Сведения об авторах:

*Деев Александр Дмитриевич* – к.ф.-м.н., вед. науч. сотр. отд. эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-7669-9714

*Лакотка Полина Геннадьевна* – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-6055-7375

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

### Контактная информация:

*Миронова Ольга Юрьевна* – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Тел.: +7(916)173-56-99; e-mail: [miroнова\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:miroнова_o_yu@staff.sechenov.ru); ORCID: 0000-0002-5820-1759

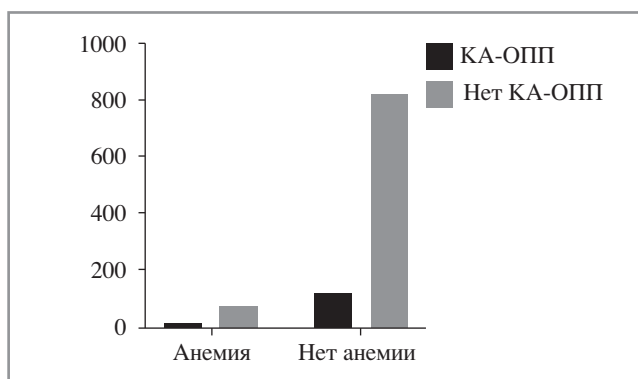
**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных анемией и без нее, включенных в исследование

Характеристика	Число больных анемией (M±SD для возраста, массы тела, ИМТ), n (%)	Число больных без анемии (M±SD для возраста, массы тела, ИМТ), n (%)	95% ДИ	p
Возраст	68,6±9,9	61,05±10,73	5,19–9,98	<0,0001
Женский пол	39 (47)	243 (25,9)	0,11–0,31	<0,0001
Масса тела	81,4±15,2	85,65±16,15	-7,82–0,596	0,02
ИМТ	29,5±4,2	29,19±5,6	-0,97–1,49	0,68
Сердечная недостаточность	13 (15,7)	63 (6,7)	0,03–0,15	0,003
АГ	74 (89,2)	789 (84)	-0,03–0,13	0,2
Протеинурия	7 (8,4)	31 (3,3)	0,0089–0,094	0,018
Сахарный диабет	28 (33,7)	189 (20,1)	0,04–0,23	0,004
Заболевания почек	22 (26,5)	122 (13)	0,06–0,21	0,0002
Операции на почках	5 (6)	11 (1,2)	0,02–0,08	0,0006
Гиперурикемия	4 (4,8)	28 (3)	-0,02–0,06	0,356
Всего больных	83 (100)	940 (100)		

*Примечание.* Гиперурикемия – состояние, сопровождающееся повышением уровня мочевой кислоты выше 7 мг/дл (416 мкмоль/л); для возраста, массы тела, ИМТ данные представлены в формате среднее ± стандартное отклонение; M±SD – среднее значение ± стандартное отклонение.

**Таблица 2.** КА-ОПП у пациентов с анемией и без нее

Характеристика	КА-ОПП, n (%)	Без КА-ОПП, n (%)
Анемия	12 (14,5)	71 (85,5)
Нормальный уровень гемоглобина	120 (12,8)	820 (87,2)



**Рис. 1.** КА-ОПП у пациентов с анемией и без.

распределения переменных оценивалась по методам Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д’Агостино–Пирсона. Также построен график «квантиль-квантиль» (КК; QQ plot) для графической оценки нормальности распределения. С целью оценки качества линейной регрессионной модели определялся коэффициент детерминации R<sup>2</sup>. Для переменных, вошедших в линейную регрессионную модель, вычислен фактор инфляции дисперсии (ФИД; variance inflation factor – VIF) для выявления мультиколлинеарности. Для модели также определяли коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации.

## Результаты

Мы проанализировали данные 1023 больных со стабильной ИБС, получавших ОМТ и имеющих показания к прове-

дению КАГ с возможным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Из всей когорты пациентов предметом изучения стали именно страдающие анемией в соответствии с критериями ВОЗ (83 человека).

КА-ОПП в группе пациентов с анемией зафиксировано у 12 (14,5%) человек при учете относительного повышения уровня креатинина (на 25% и более от исходного), при использовании определения, учитывающего абсолютный прирост уровня сывороточного креатинина, – всего 2 (2,4%) человека. Важно отметить, что в общей группе больных соответствующие частоты КА-ОПП составили 132 (12,9%) и 18 (1,8%) с учетом двух указанных выше определений.

**Табл. 2** представляет собой таблицу сопряженности, иллюстрирующую более высокую частоту КА-ОПП у пациентов с анемией (14,4 и 12,7% соответственно). При этом полученные не достигали статистической значимости (p=0,61, ОШ 1,19, 95% ДИ 0,63–2,24), однако можно говорить о тенденции к более частому развитию КА-ОПП у пациентов с анемией. Графически полученные результаты представлены на **рис. 1**.

На **рис. 2** представлен КК-график оценки нормальности распределения значений модели множественной линейной регрессии. Полученный результат свидетельствует о нормальном распределении данных, что крайне важно для верного построения модели.

Нами построена модель множественной линейной регрессии. Основные факторы риска КА-ОПП, определенной по относительному приросту уровня сывороточного креатинина, вошедшие в нее, приведены в **табл. 3**.

Для полученной модели множественной линейной регрессии с частотой КА-ОПП по относительному приросту в процентах в качестве зависимой величины распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и

Таблица 3. Факторы риска, вошедшие в линейную регрессионную модель

Переменная	Стандартная ошибка	95% ДИ	t	p	ФИД
Возраст	0,4069	-0,5334–1,089	0,43	0,67	1,35
Масса тела	0,004	-0,0078–0,009	0,16	0,88	4,05
ИМТ	0,014	-0,034–0,023	0,37	0,71	3,49
Женский пол	0,0985	-0,196–0,196	0,00077	0,9994	2,42
ХСН	0,09	-0,135–0,226	0,498	0,6199	1,083
Сахарный диабет	0,076	-0,129–0,176	0,309	0,759	1,3
АГ	0,113	-0,04–0,41	1,62	0,109	1,25
Креатинин исходный	0,001	-0,003–0,001	0,954	0,34	1,39
Объем контраста	0,0003	-0,0008–0,0006	0,308	0,759	1,13
Разница в значениях креатинина до и после	0,002	0,007–0,014	6,36	<0,0001	1,13

Примечание: t – t-критерий Стьюдента.

д'Агостино–Пирсона. Вероятно, это может быть обусловлено небольшим количеством наблюдений в группе пациентов с анемией.

При этом из перечисленных в табл. 3 факторов статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) оказалась разница в значениях уровня креатинина до и после вмешательства. Вероятно, нестабильность значений уровня креатинина у пациентов с анемией может способствовать увеличению риска развития КА-ОПП у больных со стабильной ИБС. Однако требуется дальнейшее изучение подобных колебаний как фактора риска КА-ОПП.

ФИД для всех переменных, вошедших в модель (кроме массы тела), не превышал 4 (см. табл. 3), что позволяет говорить о низкой вероятности мультиколлинеарности модели. Коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации для полученной нами модели линейной регрессии составили 0,42 и 0,34 соответственно, что также позволяет судить о ее корректности.

## Обсуждение

Роль анемии как фактора риска развития КА-ОПП продолжает изучаться, особенно у пациентов группы риска, например, с ИБС и после проведения оперативного вмешательства [8]. Также исследуется вероятность развития КА-ОПП не только вследствие внутриартериального введения КВ во время КАГ и ЧКВ, но и после проведения мультиспиральной компьютерной томографии [9]. Связь со степенью тяжести анемии установлена и для КА-ОПП, развивающегося после проведения ангиографии, т.е. внутриартериального введения КВ [10].

В нашем исследовании лишь у 83 больных из 1023 выявлена анемия. Изучение степени тяжести анемии и подобная стратификация не проводились, принимая во внимание объем выборки. Очевидно, что требуются новые исследования с соответствующими критериями включения.

Несмотря на отсутствие статистической значимости, важно отметить более высокую частоту развития КА-ОПП у пациентов с анемией (14,4 и 12,7% соответственно), что нуждается в дальнейшем изучении. Возможно, при проведении статистического анализа среди пациентов, разделенных по степени тяжести анемии, результаты окажутся более достоверными.

Давно известно, что хроническая болезнь почек сама по себе является фактором риска развития анемии [11]. В нашей

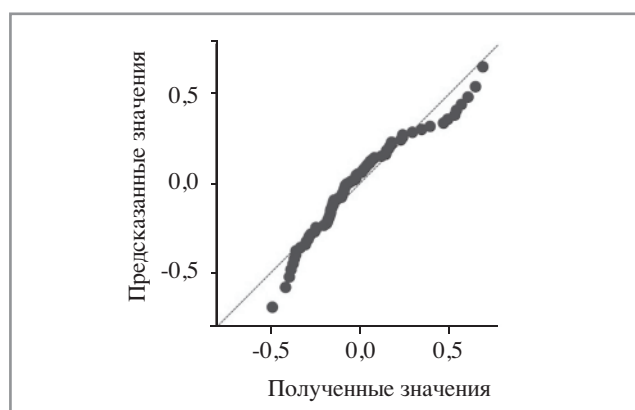


Рис. 2. График КК оценки нормальности распределения множественной линейной регрессии.

выборке пациентов со снижением СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> нет, а с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – крайне мало для проведения отдельного анализа. Эти группы пациентов традиционно не получают во многих случаях должного объема диагностических исследований ввиду опасений лечащих врачей о развитии КА-ОПП и низкой осведомленности об эффективных методах профилактики. Изучение пациентов с хронической болезнью почек различных стадий также является важной задачей, стоящей перед учеными.

Роль анемии как фактора риска КА-ОПП обусловлена, по-видимому, усугублением повреждения вследствие гипоксии как из-за низкого уровня гемоглобина, так и из-за развивающейся вазоконстрикции как одного из механизмов КА-ОПП.

Поэтому особый интерес будут представлять работы, анализирующие анемию по этиологическому признаку и их влияние на риск развития КА-ОПП у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующими заболеваниями.

## Заключение

У пациентов с анемией и стабильной ИБС, имеющих показания к проведению исследований и вмешательств с внутриартериальным введением КВ, наблюдается тенденция к более частому развитию КА-ОПП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol.* 2018;31(6):797-812. doi: 10.1007/s40620-018-0498-y
2. Li WH, Li DY, Han F, et al. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(4):1065-70. doi: 10.1007/s11255-012-0340-8
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):3. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>
4. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. 1970 [WHO Scientific Group on Nutritional Anaemias & World Health Organization. (1968). Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. World Health Organization (In Russ.)] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40707>
5. Williams B, Mancia G, De Backer G, et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2018;25(6):1105-87. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200m. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
7. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellit.* 2017;20(1S):1-112. doi: 10.14341/DM7078
8. Padmanabhan H, Siau K, Curtis J, et al. Preoperative Anemia and Outcomes in Cardiovascular Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(6):1840-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.108
9. Murakami R, Kumita SI, Hayashi H, et al. Anemia and the risk of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):e521-4. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.004
10. Sreenivasan J, Zhuo M, Khan MS, et al. Anemia (Hemoglobin  $\leq 13$  g/dL) as a Risk Factor for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Following Coronary Angiography. *Am J Cardiol.* 2018;122(6):961-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.012
11. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of Kidney Function With Anemia. *Arch Intern Med.* 2002;162(12):1401. doi: 10.1001/archinte.162.12.1401

Поступила 24.09.2020