



## Частота и прогностическое значение острого повреждения почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА

Мензоров М. В.<sup>1</sup>, Филимонова В. В.<sup>1</sup>, Эрлих А. Д.<sup>2,3</sup>, Барбараш О. Л.<sup>4</sup>, Бернс С. А.<sup>4</sup>, Шмидт Е. А.<sup>4</sup>, Дупляков Д. В.<sup>5,6</sup>

**Цель.** Оценка частоты, выраженности острого повреждения почек (ОПП), его возможностей в реклассификации риска ранней смерти и связи с госпитальной летальностью у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в российской популяции.

**Материал и методы.** С апреля 2018г по апрель 2019г в Российский многоцентровой регистр СИРЕНА последовательно включались пациенты при наличии признаков, позволяющих диагностировать ТЭЛА, а также умершие, у которых заболевание было выявлено на патологоанатомическом исследовании. ОПП диагностировалось согласно действующим клиническим рекомендациям KDIGO (2012г). За исходный принимали креатинин, рассчитанный по формуле MDRD и соответствующий скорости клубочковой фильтрации 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (базальный), с последующей оценкой относительно значения параметра при поступлении. Стратификация риска ранней смерти осуществлялась в соответствии с действующими клиническими Рекомендациями ESC (2019г).

**Результаты.** Обследовано 604 пациента с ТЭЛА (мужчин — 293 (49%), женщин — 311 (51%); средний возраст — 64±15 лет). ОПП диагностировано у 223 (37%) из них. Первая стадия ОПП выявлена у 146 (65%), 2 — у 55 (25%), 3 — у 22 (10%) пациентов. Хроническая болезнь почек в анамнезе зафиксирована у 61 (10%) обследуемого. У 71 (12%) пациента выявлен высокий риск смерти, у 364 (61%) — промежуточный, у 164 (27%) — низкий. Частота ОПП росла по мере увеличения тяжести ТЭЛА: при низком риске смерти — 26%, промежуточном — 38%, высоком — 59% (p<0,0001). В стационаре умерло 107 (18%) больных. ОПП вело к увеличению летальности внутри групп риска: при низком риске это влияние носило характер тенденции (6 (5%) vs 6 (14%); p=0,052), а при промежуточном и высоком — было достоверным (30 (13%) vs 41 (30%); p<0,001 и 4 (14%) vs 19 (45%); p=0,006, соответственно). Многофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что ОПП является предиктором смерти в стационаре (отношение шансов (ОШ) 3,66 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,37-5,66; p<0,0001), независимо от наличия повышенного уровня тропонина (ОШ 1,31; 95% ДИ: 0,80-2,14; p=0,28) и дисфункции правого желудочка (ОШ 1,23; 95% ДИ: 0,74-2,04; p=0,42).

**Заключение.** 37% пациентов с ТЭЛА российской популяции имеют ОПП, диагностированное по базальному креатинину. У 2/3 обследованных наблюдается 1 стадия ОПП. Частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ТЭЛА. Наличие ОПП реклассифицирует пациентов в более высокую категорию риска смерти и связано со значительным увеличением госпитальной летальности.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, тромбоэмболия легочной артерии, регистр СИРЕНА, госпитальная летальность, стратификация риска смерти.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет Минобрнауки России, Ульяновск; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №29 им. Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>4</sup>ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>6</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Мензоров М. В.\* — д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ, ORCID: 0000-0002-6000-4850, Филимонова В. В. — аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-1293-4014, Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Барбараш О. Л. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бернс С. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Шмидт Е. А. — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0003-3215-2140, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
menzorov.m.v@yandex.ru

**Участники регистра:** Биробиджан. Жукова Н.; Казань. Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.; Кемерово. Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Клименкова А., Нешпапа А.; Москва. Мерай И., Бабаева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.; Нижний Новгород. Ботова С., Починка И., Юркова К., Королёва Л., Ковалёва Г., Злобина Д.; Пермь. Лапин О., Сыромятникова Л., Дуванкина Е., Панькова Е., Шкуратова И., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.; Самара. Дупляков Д., Антимонова М., Муллава И., Черепанова Н., Лёксина А.; Санкт-Петербург. Черкашин М., Рыков И., Наперов Е.; Сочи. Зыков М., Бедикян А., Круберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.; Рязань. Никулина Н., Тереховская Ю.; Тверь. Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полева И.; Томск. Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.; Улан-Удэ. Донилова О., Донилов Б., Бултугова Н.; Ульяновск. Мензоров М., Филимонова В.

ДИ — доверительный интервал, КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек, ЛЭ — легочная эмболия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое повреждение почек, ОШ — отношение шансов, ПД — почечная дисфункция, РКС — рентгеноконтрастные средства, сКр — креатинин сыворотки крови, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

Рукопись получена 26.01.2022

Рецензия получена 08.02.2022

Принята к публикации 18.02.2022



**Для цитирования:** Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В. Частота и прогностическое значение острого повреждения почек при тромбоэмболии лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S1):4864. doi:10.15829/1560-4071-2022-4864

## Incidence and prognostic value of acute kidney injury in pulmonary embolism: data from the SIRENA registry

Menzorov M. V.<sup>1</sup>, Filimonova V. V.<sup>1</sup>, Erlikh A. D.<sup>2,3</sup>, Barbarash O. L.<sup>4</sup>, Berns S. A.<sup>4</sup>, Shmidt E. A.<sup>4</sup>, Duplyakov D. V.<sup>5,6</sup>

**Aim.** To evaluate the incidence and severity of acute kidney injury (AKI), as well as its ability to reclassify the risk of premature mortality and association with in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism (PE) in the Russian population.

**Material and methods.** From April 2018 to April 2019, the SIRENA Russian Multicenter Registry included patients with PE, as well as the deceased, in whom the PE was detected by autopsy. AKI was diagnosed according to current KDIGO guidelines (2012). Creatinine calculated according to the MDRD equation and corresponding to a glomerular filtration rate of 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (baseline) was taken as the initial one, with subsequent assessment relative to the parameter value upon admission. The risk stratification of early death was carried out in accordance with the current ESC clinical guidelines (2019).

**Results.** A total of 604 patients with PE were examined (men — 293 (49%), women — 311 (51%), mean age — 64±15 years). AKI was diagnosed in 223 (37%) of them. Stage 1 AKI was detected in 146 (65%), 2 — in 55 (25%), 3 — in 22 (10%) patients. Prior chronic kidney disease was recorded in 61 (10%) patients. Seventy-one (12%) patients had a high risk of death, 364 (61%) — intermediate risk, and 164 (27%) — low risk. The AKI incidence increased as the severity of PE increased: at low risk of death — 26%, intermediate — 38%, high — 59% (p<0,0001). In total, 107 (18%) patients died in the hospital. AKI led to an increase in mortality within following risk groups: at low risk, this effect was a trend (6 (5%) vs 6 (14%); p=0,052); at intermediate and high risk, significant differences were obtained (30 (13%) vs 41 (30%), p<0,001; 4 (14%) vs 19 (45%), p=0,006, respectively). Multivariate Cox regression demonstrated that AKI is a predictor of in-hospital death (odds ratio (OR), 3,66 (95% confidence interval (CI): 2,37-5,66; p<0,0001), regardless of increased troponin levels (OR, 1,31 (95% CI: 0,80-2,14; p=0,28) and right ventricular dysfunction (OR, 1,23 (95% CI: 0,74-2,04; p=0,42).

**Conclusion.** Thirty-seven percent of Russian patients with PE have AKI diagnosed by baseline creatinine. In 2/3 of the examined patients, stage 1 AKI is observed. The AKI incidence increases as the severity of PE increases. The presence of AKI reclassifies patients into a higher risk category for death and is associated with a significant increase in in-hospital mortality.

**Keywords:** acute kidney injury, pulmonary embolism, SIRENA registry, in-hospital mortality, mortality risk stratification.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>3</sup>Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; <sup>4</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>5</sup>Samara State Medical University, Samara; <sup>6</sup>V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Menzorov M. V.\* ORCID: 0000-0002-6000-4850, Filimonova V. V. ORCID: 0000-0003-1293-4014, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Shmidt E. A. ORCID: 0000-0003-3215-2140, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

\*Corresponding author: menzorov.m.v@yandex.ru

**Registry participants:** Birobidzhan. Zhukova N.; Kazan. Mayanskaya S., Gilmanov A., Akhundov R., Safina E., Rudneva T., Salakhutdinova L., Rizatdinova F.; Kemerovo. Barbarash O., Kheraskov V., Schmidt E., Klimenkova A., Neeshpapa A.; Moscow. Meray I., Babaeva L., Teterina M., Romanenko K., Aryutina O., Burns S., Erlich A., Ignatenko O., Kallagov D., Kuzub A., Klimenko A., Strelnikova Yu., Veselov G., Pichugina T., Kurenkov D., Kulakov V., Piksina G., Andreev D., Baturina O., Chashkina M.; Nizhny Novgorod. Botova S., Pochinka I., Yurkova K., Koroleva L., Kovaleva G., Zlobina D.; Perm. Lapin O., Syromyatnikova L., Dukhanina E., Pankova E., Shkuratova I., Zhuikova T., Kachina I., Alieva E.; Samara. Duplyakov D., Antimonova M., Mullova I., Cherepanova N., Lyoksina A.; St. Petersburg. Cherkashin M., Rykov I., Naperov E.; Sochi. Zykov M., Bedikyan A., Kruberg L., Selivanova N., Martirosyan E.; Ryazan. Nikulina N., Terekhovskaya Yu.; Tver. Alekseev D., Razygraev R., Golubeva M., Polevova I.; Tomsk. Ryabov V., Vasil'tseva O., Syrkina A., Lebedeva M.; Ulan-Ude. Donirova O., Donirov B., Bulutova N.; Ulyanovsk. Menzorov M., Filimonova V.

**Received:** 26.01.2022 **Revision Received:** 08.02.2022 **Accepted:** 18.02.2022

**For citation:** Menzorov M. V., Filimonova V. V., Erlikh A. D., Barbarash O. L., Berns S. A., Shmidt E. A., Duplyakov D. V. Incidence and prognostic value of acute kidney injury in pulmonary embolism: data from the SIRENA registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4864. doi:10.15829/1560-4071-2022-4864

Введение в практику эффективных диагностических и лечебных подходов, изложенных в современных клинических рекомендациях, позволило улучшить исходы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1-3], между тем смертность при этом состоянии остается одной из самых высоких [4].

Острое повреждение почек (ОПП) нередко осложняет течение ургентных кардиоваскулярных заболеваний, оказывая неблагоприятное влияние на прогноз за счет повышения риска развития ишемических, тромботических осложнений, кровотечений, возникновения и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), увеличения летальности и смертности [5-13]. ОПП хорошо изучено при остром коронарном синдроме, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (СН), остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) и диагностируется у каждого второго пациента кардиологических блоков интенсивной терапии [13-15].

Частота, тяжесть ОПП, его влияние на исходы при ТЭЛА изучены недостаточно, опубликованные данные представлены небольшим числом работ, где для диагностики редко используются современные критерии, изложенные в рекомендациях KDIGO (2012г) [16]. Основная часть исследований посвящена изучению частоты и прогностического влияния почечной дисфункции (ПД), которая определяется как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [16-19].

У пациентов с ТЭЛА нередко наблюдается повышение центрального венозного давления, макро- и/или микроциркуляторная гипоперфузия почек, что позволяет ожидать высокую частоту ОПП [20-22]. Легочная эмболия (ЛЭ) является основанием к назначению антикоагулянтов, использование и дозирование которых зависит от состояния почечной функции, в этой связи диагностика ОПП имеет важное значение, но не всегда осуществляется на практике [23].

Многоцентровые регистрационные эпидемиологические программы позволяют объективно оценить распространенность заболеваний и их осложнений. На сегодняшний день данные по оценке ОПП при ТЭЛА представлены только в отношении популяции западной Европы в регистре RIETE [16]. Получение результатов многоцентрового проспективного исследования СИРЕНА дает возможность для такого анализа у российских пациентов.

Цель настоящей работы — оценка частоты, распространенности ОПП, его возможностей в реклассификации риска ранней смерти и связи с госпитальной летальностью у пациентов с ТЭЛА в российской популяции.

### Материал и методы

Исследование является ретроспективным и базируется на материале, полученном в ходе Российского многоцентрового наблюдательного проспективного регистра СИРЕНА, обоснование и методология которого подробно описаны ранее [24]. Набор обследуемых осуществлялся в 20 центрах в российских городах: Биробиджан, Казань, Кемерово, Майкоп, Нижний Новгород, Пермь, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Сочи, Тверь, Томск, Ульяновск, Улан-Удэ. С апреля 2018г по аналогичный период 2019г в регистр последовательно включались госпитализированные взрослые пациенты при наличии признаков, позволяющих диагностировать ТЭЛА, а также умершие, у которых заболевание было выявлено на патологоанатомическом исследовании. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами, а все больные подписали информированное согласие на участие в нем. У каждого включенного анализировались: анамнез, факторы риска венозных тромбозов, симптомы, результаты методов исследования, терапия до и во время стационарного лечения, развившийся исход госпитализации и ее длительность.

В ряде предшествующих публикаций, касающихся регистрационной программы СИРЕНА, описывались только пациенты с прижизненной диагностикой ТЭЛА [24, 25]. В представленной работе в анализ добавлены обследуемые с посмертным подтверждением диагноза.

В регистрационных картах больных не была предусмотрена фиксация данных о диурезе, а креатинин сыворотки крови (сКр) учитывался только один раз. Отсутствие этого параметра в базе данных являлось критерием исключения из исследования.

Диагностику ОПП осуществляли путем оценки имеющегося сКр относительно его базального значения, рассчитанного по формуле MDRD и соответствующего СКФ 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что допускается действующими клиническими рекомендациями KDIGO (2012г) [26].

ХБП фиксировалось исследователями в регистрационных картах при наличии в анамнезе по итогу анализа медицинской документации.

У всех обследуемых ретроспективно выполнена оценка риска ранней смерти. В случае персистирующей гипотензии и/или обструктивного шока — регистрировали высокий риск, в остальных случаях проводили расчет индекса тяжести ТЭЛА (PESI) и его упрощенного варианта (sPESI) с целью выявления среднего или низкого риска [27].

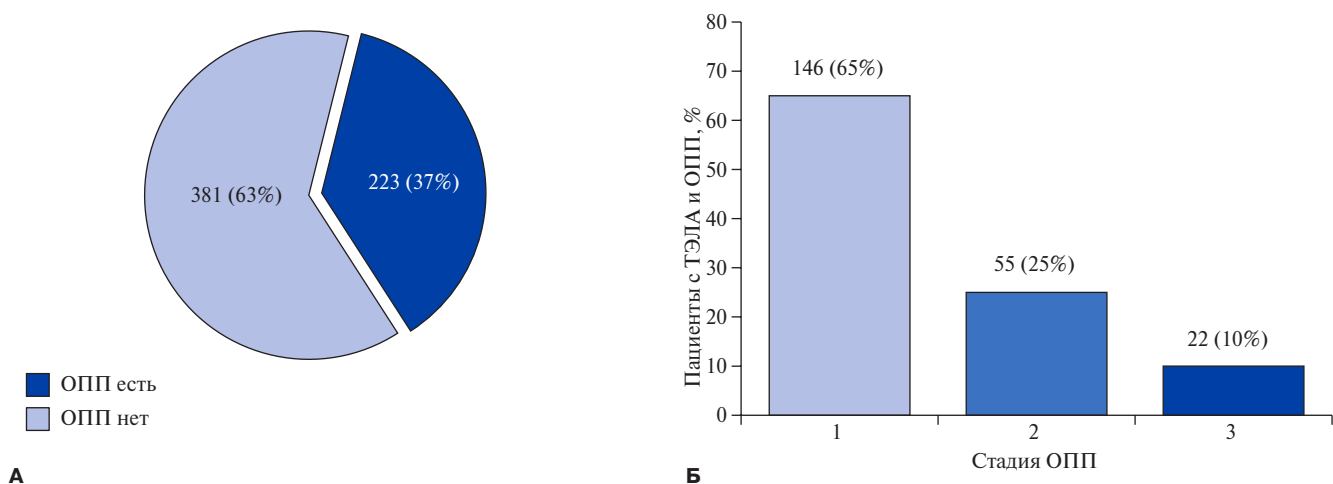
Статистический анализ материала выполнен с использованием программных комплексов STATISTICA\_6.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc\_11.6 (MedCalc Software bvba). Качественные данные представлены в формате абсолютных (n) и относительных (%) значений. Тип распределения количественных признаков определяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Если их распределение соответствовало нормальному, то данные отражали в виде  $M \pm SD$  (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение), если нет, то в виде  $Me$  (интерквартильный размах, ИКР) ( $Me$  — медиана, ИКР — интерквартильный размах: 25 перцентиль — 75 перцентиль). Сравнение двух групп несвязанных признаков при нормальном распределении осуществляли по критерию t Стьюдента, иначе использовали Mann-Whitney U test. В качестве метода сравнения двух групп по качественному признаку применяли  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки равенства медиан нескольких выборок использовали непараметрический метод Краскела-Уоллиса. С целью оценки связи между несколькими переменными и летальностью применяли регрессионный анализ Кокса. Для получения численного значения точности диагностического теста использовали ROC-анализ. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась при  $p > 0,05$ .

### Результаты

Из 660 обследуемых с ТЭЛА, первоначально включенных в регистрационную программу СИРЕНА, 56 (8%) были исключены из-за отсутствия в базе данных значения сКр. Исследуемая когорта составила 604 пациента, в т.ч. мужчин — 293 (49%), женщин — 311 (51%). Средний возраст в анализируемой группе был  $64 \pm 15$  лет. У 555 (92%) обследуемых диагноз ЛЭ был установлен при жизни, у 49 (8%) — посмертно.

ОПП по базальному креатинину диагностировано у 223 (37%) пациентов, при этом первая стадия тяжести обнаружена у 146 (65%), вторая — у 55 (25%), третья — у 22 (10%) больных (рис. 1). ХБП в анамнезе зафиксирована у 61 (10%) обследуемого, при этом СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлена у 320 (53%) пациентов.

Анамнестическая и клиническая характеристика объектов исследования в зависимости от наличия острой дисфункции почек представлена в таблице 1. Обследуемые с ОПП были старше, среди них преоб-



**Рис. 1.** Частота (**А**) и тяжесть (**Б**) ОПП по базальному креатинину у пациентов с ТЭЛА.  
**Сокращения:** ОПП — острое повреждение почек, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.

**Таблица 1**

**Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину**

Характеристики	Всего (n=604)	Группа ОПП (n=223)	Группа без ОПП (n=381)	p-уровень
Возраст, лет M±SD	64±15	70±13	61±15	<0,0001
Пол, мужчины, n (%)	293 (49%)	89 (40%)	204 (53%)	0,001
Койко-день (Me (Q1-Q3))	11 (7-14)	10 (6-14)	11 (7-15)	0,06
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	55 (9%)	24 (11%)	31 (8%)	0,28
ТГВ в анамнезе, n (%)	115 (19%)	32 (14%)	83 (22%)	0,025
Инфаркт миокарда за последние 12 мес., n (%)	19 (3%)	10 (4%)	9 (2%)	0,15
Сердечно-сосудистые заболевания в прошлом, n (%)	163 (27%)	73 (33%)	90 (24%)	0,015
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в прошлом, n (%)	70 (12%)	39 (17%)	31 (8%)	0,0005
Известная артериальная гипертензия, n (%)	411 (68%)	170 (76%)	241 (63%)	0,0009
Известная хроническая сердечная недостаточность, n (%)	149 (25%)	68 (30%)	81 (21%)	0,011
Известная фибрилляция предсердий, n (%)	140 (23%)	70 (31%)	70 (18%)	0,0002
Известный сахарный диабет, n (%)	190 (32%)	85 (39%)	105 (28%)	0,006
Известная хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	53 (9%)	26 (12%)	27 (7%)	0,055
Известная хроническая болезнь почек, n (%)	61 (10%)	39 (17%)	22 (6%)	<0,0001
Известный порок сердца, n (%)	35 (6%)	13 (6%)	22 (6%)	0,98
Иммобилизация в последние 12 мес., n (%)	92 (15%)	43 (19%)	49 (13%)	0,034
Операция в последние 12 мес., n (%)	85 (14%)	24 (11%)	61 (16%)	0,07
Перелом в последние 12 мес., n (%)	28 (5%)	14 (6%)	14 (4%)	0,14
Известный рак, n (%)	94 (16%)	51 (23%)	43 (11%)	0,0002
Центральный венозный катетер, n (%)	32 (5%)	14 (6%)	18 (5%)	0,41
Приём гормональных препаратов за последние 12 мес., n (%)	19 (3%)	5 (2%)	14 (4%)	0,33
Бессимптомное течение, n (%)	14 (2%)	6 (3%)	8 (2%)	0,66
Одышка, n (%)	531 (89%)	189 (85%)	342 (91%)	0,03
Кровохарканье, n (%)	50 (8%)	9 (4%)	41 (11%)	0,004
Боль в грудной клетке, n (%)	177 (29%)	49 (22%)	128 (34%)	0,003
Синкоп, n (%)	178 (30%)	66 (30%)	112 (30%)	0,99
Кашель, n (%)	97 (16%)	24 (11%)	73 (19%)	0,006
Боль, асимметрия в ногах или другие внешние причины, заставляющие подозревать ТГВ, n (%)	58 (10%)	23 (10%)	35 (9%)	0,68

**Сокращения:** ОПП — острое повреждение почек, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.

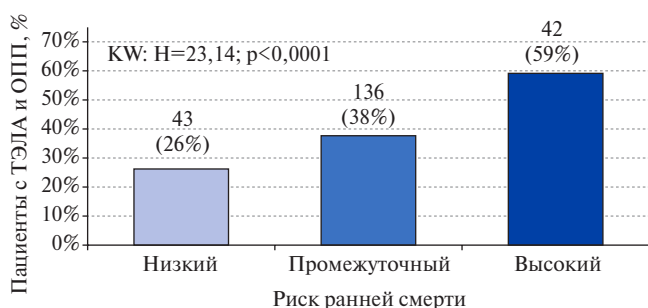
ладали женщины, у них чаще имела место иммобилизация в предшествующие 12 мес. и наблюдались сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-

сосудистые: ОНМК в анамнезе, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, СН, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ХБП, рак (табл. 1).

**Результаты объективного осмотра, данные, полученные в ходе лабораторных и инструментальных методов исследования, оценка риска смерти у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину**

Характеристики	Всего (n=604)	Группа ОПП (n=223)	Группа без ОПП (n=381)	p-уровень
САД, мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))	120 (110-140)	120 (100-140)	126 (110-140)	0,001
ДАД, мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))	80 (70-80)	75 (60-80)	80 (70-90)	0,0005
ЧСС, в мин (Me (Q1-Q3))	96 (80-110)	94 (80-107)	96 (85-110)	0,02
ЧД, в мин (Me (Q1-Q3))	20 (18-24)	21 (18-24)	20 (18-24)	0,02
Сатурация, % (Me (Q1-Q3))	94 (90-96)	92 (89-95)	94 (90-96)	0,0007
Цианоз, п (%)	183 (30%)	74 (33%)	109 (29%)	0,24
Увеличение шейных вен, п (%)	37 (6%)	24 (11%)	13 (3%)	0,0003
Влажные хрипы, п (%)	111 (18%)	49 (22%)	62 (16%)	0,053
Отеки нижних конечностей, п (%)	226 (37%)	93 (42%)	113 (35%)	0,096
Гематокрит, % (Me (Q1-Q3))	40,03 (36,0-44,8)	38,85 (33,4-43,55)	41,2 (36,7-45,5)	0,0004
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (Me (Q1-Q3))	9,9 (7,6-12,7)	10,5 (8,0-14,2)	9,4 (7,45-11,7)	0,0007
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л (Me (Q1-Q3))	211 (164-264)	200 (162-251)	215 (165-275)	0,07
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Me (Q1-Q3))	58,41 (44,37-78,20)	39,24 (28,06-47,13)	71,49 (59,78-85,52)	<0,0001
Тропонин повышен, п (%)	116 (31%)	44 (33%)	72 (30%)	0,57
Д-димер повышен, п (%)	296 (94%)	104 (90%)	192 (96%)	0,03
ФВ ЛЖ, % (Me (Q1-Q3))	58 (52-63)	56 (49-62)	59 (53-63)	0,001
Размер ПЖ, мм (Me (Q1-Q3))	32 (28-37)	33 (28-37)	32 (28-37)	0,50
Размер ПП, мм (Me (Q1-Q3))	47 (41-53)	46 (40-52)	47 (41-53)	0,38
Нарушение сократимости ПЖ, п (%)	84 (15%)	33 (17%)	51 (14%)	0,39
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст. (Me (Q1-Q3))	50 (38-64)	53 (40-67)	48 (38-62)	0,02
Любой венозный тромбоз по данным УЗДГ, п (%)	297 (58%)	99 (55%)	200 (59%)	0,44
PESI (Me (Q1-Q3))	89 (72-107)	97 (81-114)	84 (68-104)	<0,0001
sPESI (Me (Q1-Q3))	1 (0-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0,007

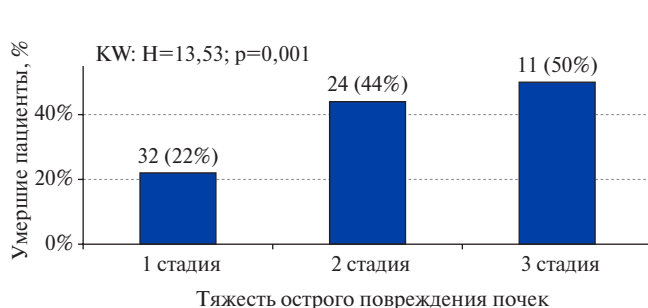
**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛА — легочная артерия, ОПП — острое повреждение почек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧД — частота дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.



**Рис. 2.** Частота ОПП по базальному креатинину у пациентов с ТЭЛА высокого, промежуточного и низкого риска ранней смерти.

**Примечание:** KW — сравнение трех групп с использованием метода Краскела-Уоллиса.

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



**Рис. 3.** Летальность у пациентов с ТЭЛА в зависимости от тяжести ОПП по базальному креатинину.

**Примечание:** KW — сравнение трех групп с использованием метода Краскела-Уоллиса.

Результаты объективного осмотра, оценки риска смерти и данные, полученные в ходе лабораторных и инструментальных методов исследований, в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину, представлены в таблице 2. У обследуемых с ОПП реже встречались симптомы, заставляющие подозревать ЛЭ (одышка, крово-

харканье, кашель, боль в грудной клетке), при этом объективные признаки в виде увеличения шейных вен, более низких цифр систолического и диастолического артериального давления, сатурации и более высокой частоты дыхания — наблюдались чаще (табл. 2). По результатам лабораторных методов исследования при



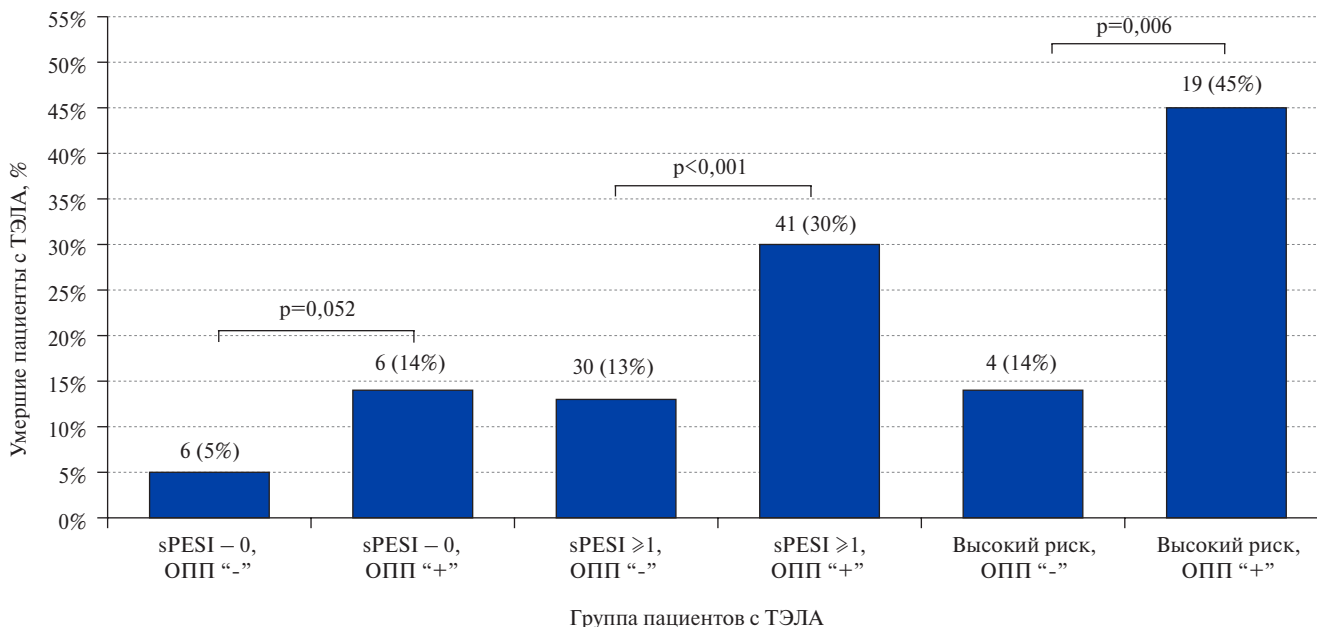
Таблица 3

**Оценка предикторов летальности у пациентов с ТЭЛА с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса**

Показатель	B(SE)	95% ДИ нижний для B	95% ДИ верхний для B	t-value	Wald Statistica	p-уровень
Острое повреждение почек	1,10 (0,20)	0,71	1,49	5,50	30,25	<0,0001
Повышенный тропонин	0,29 (0,25)	-0,20	0,78	1,15	1,33	0,25
Дисфункция правого желудочка	0,26 (0,26)	-0,28	0,73	0,87	0,75	0,39

Примечание: Хи-квадрат модели 33,74, p<0,0001.

Сокращения: B — регрессионный коэффициент, SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал.



**Рис. 4.** Летальность пациентов с ТЭЛА в группах низкого, промежуточного и высокого риска неблагоприятного исхода в зависимости от наличия ОПП по базальному креатинину.

Сокращения: ОПП — острое повреждение почек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

наличии ОПП уровень гематокрита и СКФ были ниже, а лейкоцитов — выше (табл. 2). Эхокардиографическое исследование продемонстрировало у пациентов с острой дисфункцией почек более низкую фракцию выброса левого желудочка и более высокое систолическое давление в легочной артерии (табл. 2).

Проведение стратификации риска позволило выявить у 71 (12%) пациента высокую вероятность неблагоприятного исхода, у остальных 533 (88%) — невысокую. В последней группе дополнительно выполнен расчет индекса тяжести ТЭЛА, что позволило разделить ее на страты промежуточного и низкого риска: в первую вошли 364 (61%) пациента, во вторую — 164 (27%). Последующий анализ показал более высокий уровень PESI и sPESI при ОПП, чем при его отсутствии (табл. 2). Установлено, что с увеличением риска смерти частота острой дисфункции почек растет (рис. 2).

За время госпитализации умерло 107 (18%) пациентов. ОПП в группах с прижизненной и посмерт-

ной диагностикой ТЭЛА выявлялось со сходной частотой (37 (64%) и 30 (61%); p=0,75). Обследуемые с ОПП умирали чаще (67 (30%) и 40 (10%); p<0,0001), а число тех, кто умер, постепенно возрастало по мере увеличения его тяжести (рис. 3). ОПП прогнозировало госпитальную смерть с чувствительностью 63% и специфичностью 69% (AUC=0,66; p<0,001), ХБП — с чувствительностью 17% и специфичностью 91% (AUC=0,54; p=0,03).

Для изучения связи острой дисфункции почек с госпитальной летальностью в сравнении с известными маркерами неблагоприятного прогноза, оценка которых при ТЭЛА обязательна [27], выполнен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Он продемонстрировал, что ОПП по базальному креатинину является предиктором смерти в стационаре (отношение шансов (ОШ) 3,66 (95% доверительный интервал (ДИ): 2,37-5,66; p<0,0001), независимо от наличия повышенного уровня тропонина (ОШ 1,31; 95% ДИ: 0,80-2,14; p=0,28) и дисфункции право-

го желудочка (ОШ 1,23; 95% ДИ: 0,74-2,04;  $p=0,42$ ) (табл. 3).

Для оценки возможностей ОПП в реклассификации существующей системы стратификации риска неблагоприятного исхода обследуемых разделили на 6 групп: в первую группу вошли пациенты со sPESI 0 баллов без ОПП; во вторую — со sPESI 0 баллов и с развившимся ОПП; в третью — со sPESI  $\geq 1$  балла без острого ухудшения функции почек; в четвертую — со sPESI  $\geq 1$  балла и ОПП; соответственно, в пятую и шестую вошли пациенты высокого риска без и с наличием указанного осложнения. Последующий анализ продемонстрировал, что наличие ОПП вело к 2-3-х кратному увеличению летальности, причем в случае низкого риска это влияние носило характер тенденции, а при промежуточном и высоком риске — было достоверным (рис. 4).

### Обсуждение

На данный момент опубликовано ~20 работ, в которых изучалось нарушение функции почек и его влияние на прогноз при ТЭЛА [28, 29]. Чаще всего авторы анализировали ПД [28, 29], что объясняется простотой оценки и возможностью применения в ситуации, когда дефицит данных не позволяет дифференцировать ОПП и ХБП [18, 30]. По итогу одного из самых крупных на сегодняшний момент обзоров литературы частота ПД при ТЭЛА варьирует от 12 до 72% [18]. В регистре СИРЕНА СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлялась у каждого второго пациента российской популяции.

Частота ОПП при ТЭЛА изучена гораздо меньше и колеблется от 4,9 до 34%, что обусловлено применением разных диагностических подходов и отличиями анализируемых групп [16, 30-34]. В ретроспективном популяционном когортном исследовании, выполненном на основе Тайваньской Национальной базы данных медицинского страхования и включавшем  $> 7$  тыс. пациентов, частота осложнения, оцениваемого по наличию кода МКБ-9 — N17 (острая почечная недостаточность), составила — 4,9% [31]. В проспективном исследовании, проведенном в клинике Страсбургского университета (~700 обследуемых), частота ОПП, диагностированного как повышение уровня сКр на 25% от исходного, составила — 18,8% [32]. Только в двух работах для верификации ОПП применялись современные критерии, изложенные в рекомендациях KDIGO (2012г): в первой из них — регистре RIETTE частота осложнения составила 29,5%, при этом оценивался креатинин при поступлении относительно его базального (расчетного) значения [16]; во второй — исследовании Филимоновой В. В. и др. (2021) острая дисфункция почек выявлена у 34% пациентов путем изучения сКр в динамике во время госпитализации [34].

До настоящего момента в мире существовал только один Западноевропейский многоцентровый регистр ТЭЛА — RIETTE, по итогам которого анализировалось ОПП, диагностированное на основании критериев KDIGO (2012г) [16]. В связи с завершением эпидемиологического исследования СИРЕНА удалось оценить частоту ОПП у пациентов российской популяции, которая оказалась несколько больше (37% vs 29,5%), что обусловлено разными критериями включения и исключения.

Таким образом, при ТЭЛА отмечается высокая частота ОПП, сопоставимая с показателями, характерными для ОНМК (14-33%) [14, 35, 36], острого коронарного синдрома (10-37%) [5, 6, 13, 37] и декомпенсированной хронической СН (18-70%) [6, 38, 39]. Сердечно-сосудистые заболевания не относятся к состояниям, при которых ОПП имеет наибольшую инцидентность [40], но учитывая общее число госпитализаций, связанных с ургентной кардиоваскулярной патологией, очевидным выглядит предположение о их лидирующей роли в формировании пула пациентов, перенесших ОПП, что подчеркивает актуальность проблемы в кардиологии.

Развитие острой дисфункции почек при ТЭЛА обусловлено различными механизмами. Внезапное увеличение давления в малом круге кровообращения может вести к острой перегрузке правого желудочка, развитию трикуспидальной регургитации и повышению центрального венозного давления, что, в свою очередь, ведет к почечной гиперемии, увеличению интерстициального давления и отеку интерстиция почек [41]. Нарушение гемодинамики может вызывать развитие гипоксемии, снижение выброса левого желудочка и формирование персистирующей гипотензии или обструктивного шока, сопровождающихся макро- и микроциркуляторной гипоперфузией почек [20-22, 42]. Среди других механизмов в развитии ОПП при ТЭЛА предполагается участие повышенной нейрогуморальной активации, внутривенного введения рентгеноконтрастных средств (РКС), кровотечений, онкологических заболеваний и недавних операций [43].

Учитывая, что основным методом диагностики ТЭЛА в настоящее время служит компьютерная томографическая легочная ангиография, сопровождающаяся внутривенным введением РКС, ряд исследователей относит все случаи ОПП к его контраст-индуцированному варианту (КИ-ОПП) с частотой 13% [33, 44]. Однако такой подход противоречит рекомендациям KDIGO, Научного общества нефрологов России и Европейской ассоциации почек, которые требуют исключать все другие причины развития осложнения до постановки диагноза [26, 45, 46]. Роль РКС в развитии ОПП скорее преувеличена, а значение иных факторов — недооценено, о чем свидетельствуют результаты самого крупного на сегодняшний

день метаанализа (>145 тыс. пациентов), по итогам которого установлено, что частота контраст-индуцированной нефропатии не зависела от внутривенного введения контраста при проведении компьютерной томографии [47]. Аналогичные данные получены Elias A, et al. (2021) при изучении 4565 пациентов с подозрением на ТЭЛА: частота ОПП при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких не отличалась от таковой при использовании томографической легочной ангиографии [48].

Учитывая разнообразие мнений о значении контраста в развитии ОПП, в 2020г Американским колледжем радиологии и Национальным фондом почек было выпущено совместное Положение по использованию РКС, вводимых внутривенно [49]. Предложено отказаться от традиционного термина контраст-индуцированной нефропатии и вместо него использовать другие определения: контраст-ассоциированное или постконтрастное ОПП, поскольку контраст чаще сопутствует осложнению, а не является его причиной [49]. Термин КИ-ОПП должен применяться в ситуации, когда альтернативные причины, кроме РКС, уже исключены [49]. Эксперты предполагают, что риск развития истинного КИ-ОПП меньше, чем считалось ранее и не превышает 2% при исходной СКФ >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [49].

В настоящее время установлено, что ПД при ТЭЛА ассоциирована с увеличением смертности, что подтверждено почти в 2-х десятках исследований и 3-х метаанализах [18, 28, 29]. Связь же нарушенной функции почек с летальностью носит противоречивый характер: в части работ она была обнаружена [30, 50], в других, в т.ч. в крупных многоцентровых исследованиях — нет [32, 51]. Воздействие ОПП на неблагоприятные исходы при ТЭЛА изучено в меньшей степени. На данный момент только в 2 одноцентровых [33, 34] и 2 многоцентровых работах [16, 31] обнаружена связь острой дисфункции почек с увеличением госпитальной летальности и/или 30-дневной смертности. Что касается долгосрочного прогноза, то в единственном ретроспективном популяционном исследовании показано отсутствие связи ОПП с 3-летней выживаемостью [31].

У пациентов с ЛЭ дисфункция почек может быть обусловлена предшествующей ХБП, ОПП *de novo* или ОПП на ХБП. До конца остается неясным, что оказывает большее неблагоприятное воздействие на прогноз при ТЭЛА: ОПП или ХБП. Выяснение этого факта осложнено тем, что эти состояния являются частями почечного континуума [52]: ХБП — ведущий фактор риска развития ОПП [40], ОПП, в свою очередь, увеличивает вероятность развития/прогрессирования ХБП [10]. Кроме того, в рамках кардиоренальных взаимоотношений ХБП повышает риск развития ТЭЛА [17, 53], а ОПП связано с ростом частоты повторных эпизодов ЛЭ [54]. По итогам метаанализа

Xing X, et al. (2020), основанного на изучении 17 публикаций, ОПП было ассоциировано с 2-х кратным увеличением долгосрочной смертности после ТЭЛА, при этом связи ХБП с неблагоприятным исходом не установлено [29]. Близкие данные получены в метаанализе, выполненном Wang D, et al. (2020) (13 исследований, 35662 пациента), где обнаружено, что госпитальная летальность/30 дневная смертность оказались наибольшими при наличии острой дисфункции почек и тяжелой ПД (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), роль же СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была в 1,5-2 раза менее значима [28]. По итогам регистра СИРЕНА установлено, что ОПП прогнозировало смерть в стационаре у пациентов с ТЭЛА российской популяции, однако возможности ХБП, имевшей место в анамнезе у 10% обследованных — оказались хуже.

В настоящее время предполагается, что ОПП реализует свое отрицательное влияние на прогноз через повреждение других органов, развитие/прогрессирование СН, ускорение сердечно-сосудистого континуума за счет активации нейрогормональных, иммунологических и воспалительных патологических механизмов [21, 55-57].

Согласно полученных нами данных частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ЛЭ, при этом наличие осложнения реклассифицирует пациента в более высокую категорию риска смерти. Эти результаты демонстрируют важное значение ОПП как маркера тяжести состояния/летального исхода ТЭЛА, между тем, в действующих клинических рекомендациях состояние функции почек не учитывается в оценке риска ранней смерти [27], что указывает на необходимость пересмотра имеющегося подхода.

Представленное нами исследование имело определенные ограничения, поскольку было спланировано и выполнено на основе и после завершения регистра СИРЕНА. Среди них — отсутствие данных об уровне сКр у 8% обследованных, что привело к их исключению из анализа. У остальных пациентов в электронной базе присутствовало только одно значение параметра, что вынудило нас использовать в качестве исходного базальный креатинин, рассчитанный по формуле MDRD, исходя из СКФ 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Такой подход допускается клиническими рекомендациями KDIGO (2012г), но повышает вероятность ошибки при идентификации ОПП, затрудняет дифференциальную диагностику с ХБП, уменьшает точность стратификации тяжести и усложняет верификацию вариантов осложнения. К недостаткам, кроме того, следует отнести небольшую частоту зарегистрированной ХБП — всего 10%, которая наблюдалась, несмотря на пожилой средний возраст обследованных, где ее частота обычно превышает 30% [58]. На вероятную недооценку этого состояния указывает и высокая распространенность сопутствующих заболеваний, ассоциированных с развитием ХБП:



артериальная гипертензия выявлялась у 2/3; сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания у 1/3; ХСН, фибрилляция предсердий у 1/4 обследованных. Кроме того, 8% пациентов включались в регистр после смерти с диагнозом, установленным на патологоанатомическом исследовании, что увеличило число умерших и могло привести к переоценке связи ОПП с летальностью.

### Заключение

37% пациентов с ТЭЛА российской популяции имеют ОПП, диагностированное по базальному креатинину. У 2/3 обследованных наблюдается 1 стадия ОПП. Частота ОПП растет по мере увеличения тяжести ТЭЛА. Наличие ОПП реклассифицирует пациентов в более высокую категорию риска смерти и связано со значительным увеличением госпитальной летальности.

**Участники регистра:** Биробиджан. Жукова Н.; Казань. Маянская С., Гильманов А., Ахундов Р., Сафина Э., Руднева Т., Салахутдинова Л., Ризатдинова Ф.; Кемерово. Барбараш О., Херасков В., Шмидт Е., Кли-

менкова А., Неешпапа А.; Москва. Мерай И., Бабеева Л., Тетерина М., Романенко К., Арютина О., Бернс С., Эрлих А., Игнатенко О., Каллагов Д., Кузуб А., Клименко А., Стрельникова Ю., Веселов Г., Пичугина Т., Куренков Д., Кулаков В., Пиксина Г., Андреев Д., Батурина О., Чашкина М.; Нижний Новгород. Ботова С., Починка И., Юркова К., Королёва Л., Ковалёва Г., Злобина Д.; Пермь. Лапин О., Сыромятникова Л., Духанина Е., Панькова Е., Шкуратова И., Жуйкова Т., Качина И., Алиева Э.; Самара. Дупляков Д., Антимонина М., Муллова И., Черепанова Н., Лёксина А.; Санкт-Петербург. Черкашин М., Рыков И., Наперов Е.; Сочи. Зыков М., Бедилян А., Круберг Л., Селиванова Н., Мартиросян Е.; Рязань. Никулина Н., Тереховская Ю.; Тверь. Алексеев Д., Разыграев Р., Голубева М., Полева И.; Томск. Рябов В., Васильцева О., Сыркина А., Лебедева М.; Улан-Удэ. Донирова О., Дониров Б., Булутова Н.; Ульяновск. Мензоров М., Филимонова В.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44(4):942-50. doi:10.1183/09031936.00194213.
- Dentali F, Agno W, Pomero F, et al. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):399-405. doi:10.1160/TH15-02-0172.
- Tsai J, Grosse SD, Grant AM, et al. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2012;172(12):960-1. doi:10.1001/archinternmed.2012.198.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):1-9. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.016.
- Vandenbergh W, Gevaert S, Kellum JA, et al. Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2016;6(2):116-28. doi:10.1159/000442300.
- Avdoshina SV, Efremovtseva MA, Villevalde SV, et al. Acute cardiorenal syndrome: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clinical pharmacology and therapy*. 2013;22(4):11-7. (In Russ.) Авдошина С. В., Ефремовцева М. А., Виллевалде С. В. и др. Острый кардиоренальный синдром: эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(4):11-7.
- Menzorov MV, Shutov AM, Larionova NV, et al. Prognostic value of erythropoietin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology*. 2016;56(9):15-20. (In Russ.) Мензоров М. В., Шутов А. М., Ларионова Н. В. и др. Прогностическое значение эритропоетина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2016;56(9):15-20. doi:10.18565/cardio.2016.9.15-20.
- Giacoppo D, Madhavan MV, Baber U, et al. Impact of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention on Short- and Long-Term Outcomes: Pooled Analysis From the HORIZONS-AMI and ACUITY Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(8):e002475. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002475.
- Nemoto N, Iwasaki M, Nakanishi M, et al. Impact of continuous deterioration of kidney function 6 to 8 months after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1647-51. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.019.
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015;5(1):2-7. doi:10.1038/kisup.2015.2.
- Sako K, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a single-centre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open* 2019; 2019;9(6):e023259. doi:10.1136/bmjopen-2018-023259.
- Kosaki R, Wakabayashi K, Sato S, et al. Onset time and prognostic value of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;35:100826. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100826.
- Gerdt AM, Shutov AM, Menzorov MV, et al. Causal relationships in stroke and kidney damage. *Therapeutic archive*. 2017;89(6):62-8. (In Russ.) Гердт А. М., Шутов А. М., Мензоров М. В. и др. Причинно-следственные взаимоотношения при инсульте и поражении почек. *Терапевтический архив*. 2017;89(6):62-8.
- Jentzer JC, Breen T, Sidhu M, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in cardiac intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2020;60:127-34. doi:10.1016/j.jcrc.2020.07.031.
- Murgier M, Bertoletti L, Darmon M, et al. RIETE Investigators. Frequency and prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute pulmonary embolism. Data from the RIETE registry. *Int J Cardiol*. 2019;291:121-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.083.
- Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3296-301. doi:10.1093/ndt/gfq179.
- Wilke T, Wehling M, Amann S, et al. Niereninsuffizienz bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis: Prävalenz und klinische Implikationen. Eine systematische Übersicht der Literatur [Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(17):e166-e174. doi:10.1055/s-0041-103168.
- Menzorov MV, Filimonova VV, Erlikh AD, et al. Renal dysfunction in patients with pulmonary embolism according to the SIRENA register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S2):4422. (In Russ.) Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих А. Д. и др. Почечная дисфункция у пациентов с тромбозом лёгочной артерии по данным регистра СИРЕНА. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S2):4422. doi:10.15829/1560-4071-2021-4422.
- Raimundo B, Crichton S, Syed Y, et al. Low Systemic Oxygen Delivery and BP and Risk of Progression of Early AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(8):1340-9. doi:10.2215/CJN.02780314.
- Molitoris BA. Therapeutic translation in acute kidney injury: the epithelial/endothelial axis. *J Clin Invest*. 2014;124(6):2355-63. doi:10.1172/JCI72269.
- Chen KP, Cavender S, Lee J, et al. Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):602-8. doi:10.2215/CJN.08080715.
- Boettger B, Wehling M, Bauersachs RM, et al. Initial anticoagulation therapy in patients with venous thromboembolism and impaired renal function: results of an observational study. *J Public Health*. 2014;22:89-99.
- Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г.

- и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
25. Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, et al. Thrombolytic therapy in the treatment of patients with low-risk pulmonary embolism according to the SIRENA register. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2021;17(3):401-7. (In Russ.) Черепанова Н.А., Муллова И.С., Павлова Т.В. и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоэмболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(3):401-7. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-11.
  26. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.9.
  27. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
  28. Wang D, Fan G, Liu X, et al. Renal Insufficiency and Short-Term Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1025-34. doi:10.1055/s-0040-1712459.
  29. Xing X, Liu J, Deng Y, et al. Impact of renal function on the prognosis of acute pulmonary embolism patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;1-8. doi:10.1080/17476348.2021.1862653.
  30. Trimaille A, Marchandot B, Girardey M, et al. Assessment of Renal Dysfunction Improves the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2019;8(2):160. doi:10.3390/jcm8020160.
  31. Chang CH, Fu CM, Fan PC, et al. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9):e5822. doi:10.1097/MD.0000000000005822.
  32. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Renal function as a cofactor for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Exp Gerontol*. 2017;100:11-6. doi:10.1016/j.exger.2017.10.007.
  33. Yazıcı S, Kırış T, Emre A, et al. Relation of contrast nephropathy to adverse events in pulmonary emboli patients diagnosed with contrast CT. *Am J Emerg Med*. 2016;34(7):1247-50. doi:10.1016/j.ajem.2016.03.053.
  34. Filimonova VV, Menzorov MV, Bolshakova AY. Acute kidney injury in patients with pulmonary embolism. *Ulyanovsk medical and biological journal*. 2021;2:36-45. (In Russ.) Филимонова В.В., Мензоров М.В., Большакова А.Ю. Острое повреждение почек у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021;2:36-45.
  35. Khatri M, Himmelfarb J, Adams D, et al. Acute kidney injury is associated with increased hospital mortality after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(1):25-30. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.005.
  36. Gerdt AM, Shutov AM, Menzorov MV, et al. Acute kidney injury and in-hospital mortality in patients with stroke. *Clinical medicine*. 2015;7(93):50-5. (In Russ.) Гердт А.М., Шутов А.М., Мензоров М.В. и др. Острое повреждение почек и внутригоспитальная летальность больных с инсультом. Клиническая медицина. 2015;7(93):50-5.
  37. Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(3):237-46. doi:10.1111/nep.12984.
  38. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
  39. Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, et al. Long-term outcomes of medicare beneficiaries with worsening renal function during hospitalization for heart failure. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1786-93. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.361.
  40. Mehta RL, Cerdá J, Burdman EA, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
  41. Scheffold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):610-23. doi:10.1038/nrneph.2016.113.
  42. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013;17(6):R278. doi:10.1186/cc13133.
  43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(4):279-335. doi:10.1038/kisup.2012.37.
  44. Doganay S, Oguz AK, Ergun I. Increased risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with pulmonary thromboembolism. *Ren Fail*. 2015;37(7):1138-44. doi:10.3109/0886022X.2015.1061869.
  45. Smirnov AV, Dobronravov VA, Romyantsev ASH, et al. National recommendations. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology*. 2016;20(1):79-104. (In Russ.) Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. Нефрология. 2016;20(1):79-104.
  46. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-72. doi:10.1093/ndt/gfs375.
  47. McDonald RJ, McDonald JS, Newhouse JH, Davenport MS. Controversies in Contrast Material-induced Acute Kidney Injury: Closing in on the Truth? *Radiology*. 2015;277(3):627-32. doi:10.1148/radiol.2015151486.
  48. Elias A, Aronson D. Risk of Acute Kidney Injury after Intravenous Contrast Media Administration in Patients with Suspected Pulmonary Embolism: A Propensity-Matched Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(6):800-7. doi:10.1055/s-0040-1721387.
  49. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Kidney Med*. 2020;2(1):85-93. doi:10.1016/j.xkme.2020.01.001.
  50. Altınsoy B, Öz İ, Örnek T, et al. Prognostic Value of Renal Dysfunction Indicators in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(6):554-61. doi:10.1177/1076029616637440.
  51. Fabbian F, Gallerani M, Pala M, et al. 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. *Intern Emerg Med*. 2013;8(8):735-40. doi:10.1007/s11739-012-0892-8.
  52. Shutov AM, Efremova EV, Menzorov MV, et al. Modern concept of the renal continuum (acute kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease). *Archives of Internal Medicine*. 2021;11(2):94-7. (In Russ.) Шутов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. и др. Современная концепция-почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек). Архив внутренней медицины. 2021;11(2):94-7.
  53. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1584-90. doi:10.2215/CJN.00250112.
  54. Kuo TH, Li HY, Lin SH. Acute kidney injury and risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Taiwan: A nationwide retrospective cohort study. *Thromb Res*. 2017;151:29-35. doi:10.1016/j.thromres.2017.01.004.
  55. Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1549-58. doi:10.1097/01.asn.0000064946.94590.46.
  56. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281(5):F887-F899. doi:10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887.
  57. Tokuyama H, Kelly DJ, Zhang Y, et al. Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia. *Nephron Physiol*. 2007;106(3):p54-p62. doi:10.1159/000103910.
  58. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.