

© Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, В.В. Гульченко, А.В. Хрипун, 2020
УДК 616.12-092-036.11-06 : 616.1-02 : 616.612

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-43-50

Е.С. Левицкая^{1}, М.М. Батюшин¹, В.В. Гульченко^{1,2}, А.В. Хрипун^{1,2}*

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КАНАЛЬЦЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

¹Кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; ²кардиологическое отделение №1, Ростовская областная клиническая больница, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Изучение прогностической значимости маркеров канальцевой дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и артериальной гипертензией (АГ) имеет высокую актуальность в связи с единством патогенетических механизмов и их последствиями, развивающимися при остром коронарном событии. **ЦЕЛЬ.** Анализ влияния показателей канальцевой дисфункции на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в позднем периоде после ОКС. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 103 пациента с АГ и ОКС. Всем включенным в исследование пациентам была выполнена коронароангиография (КАГ) со стентированием коронарных артерий. Перед КАГ осуществлялся сбор клинико-анамнестических данных, применяли лабораторные (в том числе креатинин и мочевины, калий и натрий, осмолярность плазмы) и инструментальные методы диагностики. Определяли концентрацию калия и натрия в суточной моче, калийурез и натрийурез, осмолярность мочи, расчетный показатель осмолярного клиренса (ОК). Была выполнена импедансометрия для определения водного баланса жидких сред организма. Спустя 17,0±0,51 мес была произведена регистрация конечных точек исследования – ОИМ, НС, стабильная стенокардия напряжения, повторная реваскуляризация миокарда (РМ), смерть. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что увеличение ОК ассоциируется с риском развития повторных РМ в позднем периоде после ОКС (χ^2 -критерий = 3,89, $p = 0,04$). Среди показателей электролитного остатка мочи статистически значимое влияние на риск повторных РМ выявлено при увеличении концентрации калия в моче (χ^2 -критерий = 4,63, $p = 0,03$) и суточного калийуреза (χ^2 -критерий = 4,85, $p = 0,03$). Показатель ОК и повышение электролитного остатка мочи были рассмотрены и обоснованы как маркеры канальцевой дисфункции. Установлено комплексное влияние повышения ОК и снижения объема внутриклеточной жидкости от должных величин (χ^2 -критерий = 6,16, $p = 0,4$) на риск повторных РМ. Выявлено, что при изменении баланса объема общей жидкости и ОК происходит потенцирование риска развития повторных РМ. Показано, что при избыточном введении объема жидкости в организм преимущественно внутривенно и увеличении ОК риск развития повторных РМ существенно возрастает. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование позволило установить, что наличие канальцевой дисфункции может быть рассмотрено как предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ОКС и АГ. Для всестороннего анализа величины риска необходимыми являются контроль гомеостаза и индивидуальный подбор объема внутривенных инфузий.

Ключевые слова: канальцевая дисфункция, осмолярный клиренс, калийурез, натрийурез, почечные факторы риска, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, реваскуляризация миокарда

E.S. Levitskaya^{1}, M.M. Batiushin¹, V.V. Gul'chenko^{1,2}, A.V. Khripun^{1,2}*

ANALYSIS OF THE EFFECT OF TUBULAR DYSFUNCTION ON THE LIKELIHOOD OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN THE LATE PERIOD AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

¹Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov-on-Don, Russia; ²Rostov Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 1, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The study of the prognostic significance of markers of tubular dysfunction in patients with the acute coronary syndrome (ACS) and arterial hypertension (AH) is highly relevant, due to the unity of pathogenetic mechanisms and their consequences that develop during an acute coronary event. **PURPOSE.** Analysis of the influence of tubular dysfunction indicators on the risk of cardiovascular complications in patients with hypertension in the late period after ACS. **PATIENTS AND**

*Левицкая Е.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет. Тел.: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

*Levitskaya E.S. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29. Rostov State Medical University. Phone: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

METHODS. The study included 103 patients with hypertension and ACS. All patients included in the study underwent coronary angiography (CAG) with stenting of the coronary arteries. Before CAG, clinical and anamnestic data were collected, laboratory (including creatinine and urea, potassium and sodium, plasma osmolality), and instrumental diagnostic methods were used. The concentration of potassium and sodium in the daily urine, potassium and natriuresis, osmolality of urine, and the calculated osmolar clearance index (OC) were determined. Impedance spectrometry was performed to determine the water balance of the body's liquid media. After 17.0 ± 0.51 months, the endpoints of the study were registered: AMI, NS, stable stress angina, repeated myocardial revascularization (RM), and death. **RESULTS.** It was found that an increase in OC is associated with the risk of developing repeated RM in the late period after ACS (χ^2 -criterion = 3.89, $p = 0.04$). Among the indicators of the electrolyte balance of urine, a statistically significant effect on the risk of repeated RM was found with an increase in the concentration of potassium in the urine (χ^2 -criterion = 4.63, $p = 0.03$) and daily potassium urea (χ^2 -criterion = 4.85, $p = 0.03$). The OC index and an increase in the electrolyte balance of urine were considered and justified as markers of tubular dysfunction. The complex effect of increasing the OC and reducing the volume of intracellular fluid from the proper values (χ^2 -criterion = 6.16, $p = 0.4$) on the risk of repeated RM was established. It was found that when the balance of the volume of total fluid and CA is changed, the risk of developing repeated RM is potentiated. It is shown that with the excessive introduction of fluid volume into the body, mainly intravenously and an increase in OC, the risk of developing repeated RM increases significantly. **CONCLUSION.** The study revealed that the presence of tubular dysfunction can be considered as a predictor of adverse cardiovascular prognosis in patients with ACS and hypertension. For a comprehensive analysis of the risk value, it is necessary to control homeostasis and individual selection of the volume of intravenous infusions.

Keywords: tubular dysfunction, osmolar clearance, kaliuresis, natriuresis, kidney risk factors, acute coronary syndrome, arterial hypertension, myocardial revascularization

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Гульченко В.В., Хрипун А.В. Анализ влияния канальцевой дисфункции на вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией в позднем периоде после острого коронарного синдрома. *Нефрология* 2020;24(5):43-50. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-43-50

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Gul'chenko V.V., Khripun A.V. Analysis of the effect of tubular dysfunction on the likelihood of developing cardiovascular complications in patients with hypertension in the late period after acute coronary syndrome. *Nephrology* 2020;24(5):43-50 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-43-50

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) включает острые коронарные состояния, имеющие неблагоприятный прогноз. Во всем мире распространенность ОКС занимает ведущие позиции в статистических данных смертности и инвалидности [1, 2]. Важно отметить, что неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений формируется не только в ближайшее время, но в позднем и отдаленном периодах ввиду развития сложных патогенетических механизмов и взаимодействий на уровне всего организма. Гиперактивность нейрогуморальных систем, прогрессирование эндотелиальной дисфункции, нарушение функций сердца – основные факторы, ведущие к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений при ОКС. При наличии коморбидной патологии сердечно-сосудистый риск значительно возрастает. Известно, что наиболее частой патологией, ассоциированной со многими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и других систем, является артериальная гипертензия (АГ). Исходное нарушение системной гемодинамики с ремоделированием миокарда снижает адаптационные механизмы при ОКС всей сердечно-сосудистой системы и органов-мишеней. В то же время, потенцирующими факторами является стойкое или временное нарушение функции других органов, вовлекаемых в патогенез ОКС. Наиболее значимым для форми-

рования прогноза является повреждение почек. Острое повреждение почек (ОПП) при ОКС может иметь 2 основных патогенетических фактора. Первый – резкое нарушение сократительной функции миокарда с последующим снижением оптимальной перфузии почек. Второй – развитие пост-контрастного ОПП в связи с необходимостью введения рентгеноконтрастных препаратов при выполнении интервенционных методов диагностики и лечения ОКС. Известно, что канальцы почек являются наиболее чувствительными к изменению регионарного кровотока, метаболического статуса, гипоксии [3]. Ввиду этого любой из упомянутых вариантов ОПП будет сопровождаться канальцевой дисфункцией.

Работ, посвященных маркерам канальцевой дисфункции при ОКС в ассоциации с АГ, как возможных предикторов неблагоприятного прогноза, недостаточно. В связи с этим целью исследования явился анализ влияния показателей канальцевой дисфункции на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в позднем периоде после ОКС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 103 пациента с АГ и ОКС (86 мужчин, 17 женщин). Возраст обследуемых находился в диапазоне $57,9 \pm 0,86$ года ($KS = 0,07$; $p > 0,20$). После проведения всех необ-

ходимых диагностических мероприятий острый инфаркт миокарда (ОИМ) диагностирован у 70 больных, а нестабильная стенокардия (НС) – у 33 пациентов. Критериями невключения в исследование являлись мультифокальный коронарный атеросклероз, хроническая болезнь почек, патологии надпочечников и любая другая сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

Всем включенным в исследование пациентам была выполнена коронароангиография (КАГ) со стентированием коронарных артерий. Перед интервенционным вмешательством были выполнены сбор клинико-анамнестических данных, лабораторные и инструментальные методы диагностики (табл. 1). Среди лабораторных показателей крови оценивались уровни креатинина и мочевины, общего холестерина (ОХС), калия и натрия, осмолярности плазмы. Производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. Также определяли величины калийуреза и натрийуреза, осмолярности мочи.

Для каждого пациента рассчитывали величину осмолярного клиренса (ОК) по формуле (табл. 1):

$$\text{ОК} = \frac{\text{осмолярность мочи (мосм/л)}}{\text{осмолярность плазмы (мосм/л)}} \times \text{объем мочи (мл)}.$$

Средние величины ОК находились в пределах $3,1 \pm 0,12$ мл ($KS = 0,09$; $p > 0,20$).

Пациентам была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки структурных и функциональных изменений миокарда (см. табл. 1). Всем обследованным пациентам была выполнена импедансометрия для определения водного баланса жидких сред организма, таких как общий объем жидкости (ООЖ), объем внутриклеточной жидкости (ОвнуЖ), объем внеклеточной жидкости (ОвнеЖ). Регистрация импедансных показателей производилась до выполнения КАГ (1) и в первые сутки после нее (2). Учитывалась разница между величинами, полученными в разные сроки вмешательства, а также по отношению к должным величинам.

Производился учет водного баланса жидкости, принятой и выделенной пациентом, согласно стандартной методики его выполнения.

Необходимо отметить, что традиционных клинических признаков ОПП в период госпитализации у пациентов зарегистрировано не было.

Спустя $17,0 \pm 0,5$ мес была произведена регистрация конечных точек исследования на основании представленной больными медицинской документации. Установлено, что у 3 пациентов, в течение периода наблюдения развился повторный

ОИМ, НС зарегистрирована у 14 больных, стабильная стенокардия напряжения – у 35 пациентов, 13 больным выполнена повторная реваскуляризация миокарда (РМ), и 4 пациента умерли.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$) или средней ошибки средней ($M \pm m$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Для оценки специфичности и чувствительности полученных данных был применен ROC-анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных установлено, что статистически достоверное влияние на риск развития повторных РМ в позднем периоде после ОКС оказывало повышение величины ОК (χ^2 -критерий = 3,89, $p = 0,04$):

$$\text{Риск повторных РМ} = \exp \times [-3,5 + (0,47 \times \text{ОК(мл)})] / [1 + \exp * (-3,5 + (0,47 \times \text{ОК(мл)})]$$

При выполнении ROC-анализа площадь под кривой соответствовала значениям AUC – 0,67 (среднее), при этом чувствительность метода составила 91,7%, специфичность – 92,8%.

Статистически значимого влияния изменения величины ОК на вероятность развития других конечных точек исследования не получено ($p > 0,05$).

Определение влияния концентрации натрия в моче, натрийуреза на риск развития конечных точек исследования статистически значимого предела не продемонстрировало ($p > 0,05$).

Установлено влияние увеличения концентрации калия в моче (χ^2 -критерий = 4,63; $p = 0,03$) и суточного калийуреза (χ^2 -критерий = 4,85; $p = 0,03$) на повышение риска повторных РМ в позд-

нем периоде после ОКС. Кривая AUC при выполнении ROC-анализа для предикторного значения увеличения калиевого остатка мочи составила 0,67 (средняя), при этом чувствительность – 91,8%, специфичность – 78,2%, повышения калийуреза – 0,75 (хорошее), 90,2% и 93,4% соответственно. На основании полученных данных была сформирована таблица стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС (табл. 2).

Как видно из представленных данных, нарушение реабсорбции калия в моче приводит к развитию коронарных осложнений в позднем периоде после ОКС.

В связи с этим можно предположить, что повышение ОК и электролитного (калиевого) остатка мочи является следствием канальцевой дисфункции и, соответственно, маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ и ОКС.

Важными являются полученные данные методом корреляционной регрессии, свидетельствующие о прямопропорциональной зависимости между показателем ОК и натрия мочи ($R_s = 0,27$; $p = 0,005$), натрийурезом ($R_s = 0,39$; $p = 0,00004$), калийурезом ($R_s = 0,38$; $p = 0,0001$) (рис. 1–3).

Полученные данные подтверждают предположение о канальцевой дисфункции, как патогенетического механизма развития полученных факторов, усугубляющих прогноз сердечно-сосудистых осложнений при АГ и ОКС.

Показатели баланса водных сред организма, введенной и выделенной жидкости, фильтрационной функции почек статистически достоверных данных, оценивающих влияние на изучаемые конечные точки исследования, не продемонстрировали ($p > 0,05$).

Важными данными, полученными в ходе исследования, явились установление статистически значимого комплексного влияния повышения ОК и снижения Δ ОвнуЖ от должных величин (χ^2 -критерий = 6,16; $p = 0,4$) на риск повторных РМ (рис. 1–3).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Clinical characteristics of patients included in the study

Критерий	$M \pm \sigma$ [min; max]	KS; p
ИМТ, кг/м ²	28,72±0,42	0,08; >0,20
Наличие курения, абс. (%)	48 (46,6)	–
Длительность курения, лет	12,62±15,54 [0; 50]	0,33; <0,01
Наличие ПИКС, абс. (%)	25 (24,27)	–
Число ПИКС	0,27±0,55 [0; 3]	0,46; <0,01
Ранги степени АГ	2,24±0,9 [0; 3]	0,31; <0,01
САД, мм рт. ст.	128,96±16,61 [90; 180]	0,14; <0,05
ДАД, мм рт. ст.	81,8±9,18 [60; 120]	0,29; <0,01
ЧСС, уд/мин	70,02±13,32 [40; 132]	0,18; <0,01
ФВ ЛЖ, %	48,93±7,7 [27,0; 65,0]	0,10; <0,05
КДР ЛЖ, мм	53,36±5,28 [40,0; 73,0]	0,10; <0,05
КДО ЛЖ, мл	141,25±32,6 [72,0; 282,0]	0,10; <0,05
МЖП, мм	13,61±2,03 [8,0; 20,0]	0,19; <0,01
ЗС ЛЖ, мм	12,54±1,66 [9,0; 19,0]	0,22; <0,01
Наличие СД, абс. (%)	14 (13,59)	–
Мочевина, ммоль/л	5,74±1,89 [2,6; 12,6]	0,12; <0,01
Креатинин, мкмоль/л	91,86±1,79	0,06; >0,20
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,14±2,21	0,08; >0,20
Глюкоза, ммоль/л	5,82±0,2 [3,6; 21,83]	0,22; <0,01
Натрий, ммоль/л	140,66±0,29	0,09; >0,20
Калий, ммоль/л	4,09±0,04	0,08; >0,20
Осмолярность плазмы, мосм/л	296,97±0,62	0,07; >0,20
ОХС, ммоль/л	5,06±0,13	0,05; >0,20
Калий в моче, ммоль/мл	50,74±2,53	0,08; >0,20
Натрий в моче, ммоль/мл	225,56±11,31	0,09; >0,20
Калийурез, ммоль/сут	115,93±71,2	0,09; >0,20
Натрийурез, ммоль/сут	551,94±434,43	0,07; >0,20
ООЖ1, л	36,96±5,18 [12,44; 49,46]	0,10; <0,05
ООЖ2, л	36,68±6,83 [3,49; 64,02]	0,16; <0,01
ООЖ1–ООЖдолж, л	0,43±1,69 [-3,24; 6,4]	0,14; <0,01
ООЖ2–ООЖдолж, л	0,16±6,16 [-32,97; 24,14]	0,31; <0,01
ООЖ2–ООЖ1, л ($m \pm SD$)	-0,27±6,54 [-38,91; 24,35]	0,33; <0,01
ОвнуЖ1, л	24,8±0,31	0,08; >0,20
ОвнуЖ2, л	24,74±4,64 [0,26; 48,93]	0,14; <0,01
ОвнуЖ1–ОвнуЖдолж, л	0,27±1,34 [-1,79; 7,16]	0,32; <0,01
ОвнуЖ2–ОвнуЖдолж, л	0,21±3,38 [-24,57; 20,64]	0,37; <0,01
ОвнуЖ2–ОвнуЖ1, л	-0,06±3,52 [-27,05; 20,6]	0,36; <0,01
ОвнеЖ1, л	12,53±2,75 [6,65; 24,76]	0,14; <0,05
ОвнеЖ2, л	12,4±0,25	0,07; >0,20
ОвнеЖ1–ОвнеЖдолж, л	0,14±1,98 [-6,1; 7,14]	0,15; <0,05
ОвнеЖ2–ОвнеЖдолж, л	0,01±2,33 [-9,94; 5,7]	0,19; <0,01
ОвнеЖ2–ОвнеЖ1, л	-0,13±2,26 [-11,87; 4,29]	0,2; <0,01

Примечание. KS – тест Колмогорова–Смирнова; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД/ДАД – систолическое/диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КДР/КДО – конечный диастолический размер/объем; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; СД – сахарный диабет; долж – должные величины.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что при наличии канальцевой дисфункции в период ОКС клеточная гипогидратация потенцирует вероятность сердечно-сосудистых событий в позднем периоде после коронарной катастрофы.

Таблица 2 / Table 2

Стратификация риска повторных реваскуляризаций миокарда в позднем периоде после ОКС на основании величины калия в моче и калийуреза

Risk stratification of the of repeated myocardial revascularization in the late period after acute coronary syndrome based on the kaliuresis

Показатель	Калий мочи, ммоль/л			Калийурез, ммоль/сут		
	0,04	0,1	0,16	150	300	450
Риск РМ, %	9,13	27,2	58,14	14,2	35,7	65,04

Таблица 3 / Table 3

Стратификация риска повторных РМ в позднем периоде после ОКС на основании величины ОК и динамики ООЖ

Stratification of the risk of repeated myocardial revascularization in the late period after ACS based on the value of osmolar clearance and the dynamics of total fluid volume

Показатель	Дельта ООЖ2–ООЖ1, л			Дельта ООЖ2–ООЖдолж, л		
	-40	0	40	-20	0	20
ОК, л	2	0,12	6,1	78,5	0,092	6,1
	5	0,5	23,4	94,5	3,9	22,3
	8	2,5	58,8	98,8	15,2	55,8

Таблица 4 / Table 4

Стратификация риска повторных РМ в позднем периоде после ОКС с учетом объема введенной жидкости и ОК

Stratification of the risk of repeated myocardial revascularization in the late period after ACS taking into account the volume of injected fluid and osmolar clearance

Показатель		ОК, мл		
		2	5	8
Vв/ВИ во время КАГ, л	0,4	4,5	14,6	38,3
	0,8	13,4	35,9	66,96
	1,2	33,5	64,7	86,9
Vв/ВИ после КАГ, л	0,4	1,2	2,24	4,06
	0,8	5,6	9,8	16,7
	1,2	22,0	34,1	48,9
Vв/ВИ всего, л	1,0	1,3	2,85	6,1
	2,0	15,4	28,8	47,3
	2,5	17,2	99,8	99,9
V общ, л	1,0	0,85	1,74	3,53
	2,0	3,1	6,2	11,97
	3,0	10,6	19,7	33,6

По данным логистического регрессионного анализа выявлено, что при увеличении ΔООЖ2–ООЖ1 и ОК (χ^2 -критерий = 6,24; $p = 0,04$), а также ΔООЖ2–ООЖдолж и ОК (χ^2 -критерий = 6,08; $p = 0,04$) происходит потенцирование риска развития повторных РМ (табл. 3).

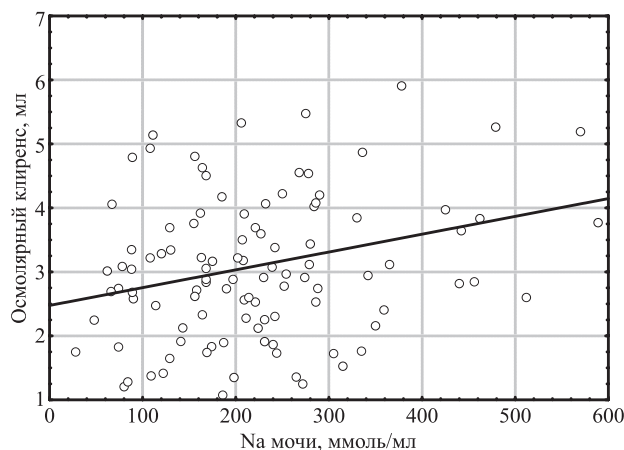


Рисунок 1. График линейной регрессии величин ОК и натрия мочи. Уравнение регрессии: $OK = 2,5 + 0,003 \times Na \text{ мочи}$ (ммоль/мл)

Figure 1. A graph of linear regression between osmolar clearance and sodium urine. Regression Equation: $OK = 2,5 + 0,003 \times Na \text{ мочи}$ (ммоль/мл)

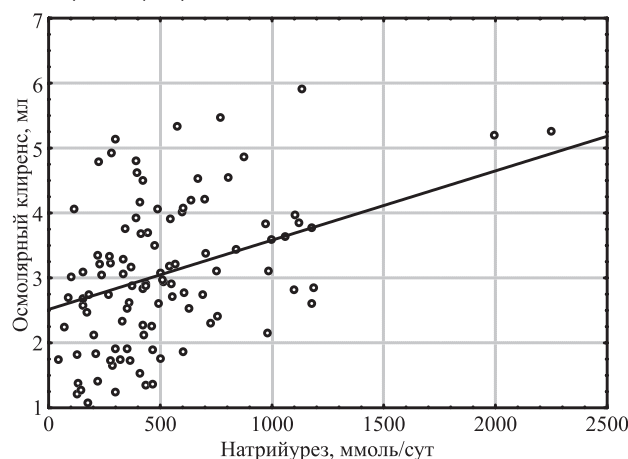


Рисунок 2. График линейной регрессии величин ОК и натрийуреза. Уравнение регрессии: $OK = 2,5 + 0,001 \times \text{натрийурез}$ (ммоль/сут)

Figure 2. A graph of linear regression between osmolar clearance and natriuresis. Regression Equation: $OK = 2,5 + 0,001 \times \text{натрийурез}$ (ммоль/сут)

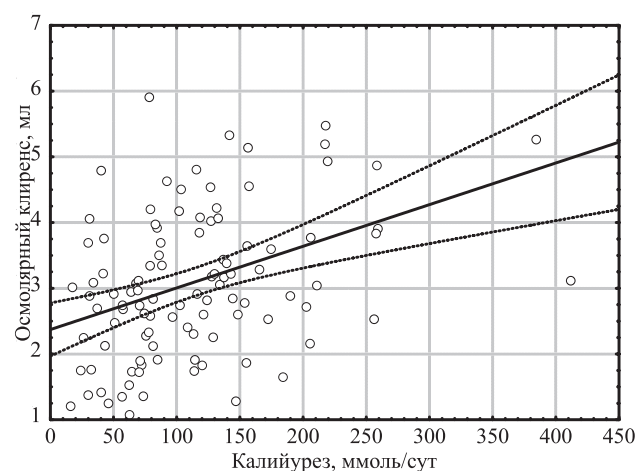


Рисунок 3. График корреляционной регрессии величин ОК и калийуреза. Уравнение регрессии: $OK = 2,37 + 0,006 \times \text{калийурез}$ (ммоль/сут)

Figure 3. A graph of linear regression between osmolar clearance and kaliuresis. Regression Equation: $OK = 2,37 + 0,006 \times \text{калийурез}$ (ммоль/сут)

Несмотря на отсутствие самостоятельного статистически значимого влияния показателей вводимой жидкости на прогноз коронарных событий после ОКС, установлено комплексное влияние данных показателей и величины ОК. Так, при увеличении ОК и объема внутривенных инфузий ($V_{в}/V_{И}$) во время КАГ (χ^2 -критерий = 8,73; $p = 0,01$), $V_{в}/V_{И}$ после КАГ (χ^2 -критерий = 23,83; $p < 0,001$), $V_{в}/V_{И}$ всего (χ^2 -критерий = 19,58; $p < 0,001$), общего объема вводимой жидкости ($V_{общ}$) (χ^2 -критерий = 10,82; $p = 0,004$) вероятность РМ в позднем периоде возрастает (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение маркеров канальцевой дисфункции у пациентов с ОКС и АГ имеет важное прикладное и научное значение. Получение новых сведений позволит расширить возможности оценки развития кардиоренального синдрома, тем самым определить риск сердечно-сосудистых осложнений в клинической практике у пациентов с острым коронарным событием. Детальное изучение признаков дисфункции проксимальных канальцев при острой ишемии миокарда определит вклад в понимание патогенеза острого сердечно-сосудистого события не только на уровне сердца, но и почек.

Маркеры канальцевой дисфункции широко применяются в диагностике ОПП при любых острых состояниях, включая ОКС, а также изучена их значимость у пациентов с ХСН. М. Branković et al. в исследовании «BioSHiFT» продемонстрировали неблагоприятные клинические исходы у пациентов с ХСН, основываясь на показателях нарушения функции канальцев и фильтрационной функции [4]. Причем авторы установили, что предикторное значение канальцевой дисфункции было выше по сравнению со снижением СКФ. Полученные данные объяснимы и основываются на патологических механизмах более раннего повреждения канальцевого аппарата по отношению к гломерулярному фильтру при наличии гипоксии и/или гипоперфузии [4, 5]. В связи с этим обоснованным является определение значимости канальцевой дисфункции у пациентов с острым нейрогуморальным дисбалансом, эндотелиальной дисфункцией, а также в ряде случаев системной гипоксии.

Полученные в результате нашего исследования данные свидетельствуют о том, что маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза является не только клинически выраженная ОПП, но и субклиническое ее течение, проявляющееся в

определенных лабораторных показателях. Факторами формирования канальцевой дисфункции при ОКС могли явиться малое повреждение канальцевого эпителия при введении рентгеноконтрастного препарата до развернутой стадии постконтрастного ОПП, а также гипоксия и гипоперфузия почек вследствие вазоконстрикции. Именно поэтому дизайном исследования предполагалось включение пациентов с наличием АГ и ОКС ввиду повышения вероятности формирования повреждения проксимальных канальцев в результате ремоделирования сосудистого русла, в целом, и в почках, в частности, с последующим повышением риска развития гипоперфузии и гипоксии тубулярного аппарата. На данном этапе проведенного нами исследования важным являлась оценка значимости влияния на сердечно-сосудистый прогноз показателей канальцевой дисфункции и возможность их применения в клинической практике. Более углубленное изучение субклинических факторов нарушения функции канальцев, возможно, позволит установить пусковой механизм их повреждения.

Работ, посвященных предикторной значимости канальцевой дисфункции до стадии ОПП у пациентов с ОКС, немного. Так, М.Н. Schlossbauer et al. изучили роль канальцевых биомаркеров в когорте пациентов с ишемической болезнью сердца до контрастной экспозиции [6]. Авторы установили, что повышение показателей канальцевой дисфункции ассоциировано с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, включая увеличение риска развития ОКС. Аналогичные данные были получены и при других исследованиях в когорте пациентов с ишемической болезнью сердца [7–9]. М. Kaufmann et al. определили значения различных маркеров канальцевого повреждения у пациентов с болью в груди [10]. В результате исследования установлено, что N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (NAG) является перспективным маркером возможного развития ОПП и заместительной почечной терапии.

В исследовании «BIOMArCS», проведенном в группе пациентов с ОКС, изучалось влияние цистатина С и СКФ на прогноз развития повторных ОКС и сердечно-сосудистых осложнений в целом [11]. Авторы установили, что повышение уровня цистатина С наступает раньше, чем ухудшение экскреторной функции, но достигают нормальных значений (без осложнений ОКС) примерно одинаково – через 2 нед после окончания госпитализации. Важным является заключение авторов о том, что наличие повышенного цистатина С является маркером смерти или повторного ОКС в течение

1 года после сердечно-сосудистого события независимо от показателей шкалы GRACE.

Полученные сведения по потенцирующему влиянию клеточной гипогидратации и маркеров канальцевой дисфункции на риск сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС не изучены в мировой научной практике, но могут быть обоснованы известными данными. Физиологичным является повышение осмоллярного давления плазмы при снижении объема внутриклеточной жидкости, а при существовании дисфункции канальцев высокое осмоллярное давление и клеточная гипогидратация приводят к усугублению функционирования канальцевого аппарата. Полученные сведения демонстрируют не только расширение возможностей прогнозирования сердечно-сосудистого риска, но и многогранность регуляции систем организма, и необходимость комплексной оценки всех систем и функций при наличии патологии.

Важным результатом исследования явилось то, что при увеличении ООЖ организма и существовании патологической функции канальцев при ОКС прогноз пациентов в позднем периоде является неблагоприятным. Полученные сведения ожидаемы и понятны, поскольку перегрузка организма объемом жидкости при нарушенной канальцевой функции является безусловным триггером для прогрессирования тубулярного повреждения. Более того, подтверждением полученных данных является ухудшение прогноза при наличии канальцевой дисфункции и избытке введения жидкости, преимущественно внутривенно. Важным является понимание, что подбор инфузионного введения жидкости должен осуществляться индивидуально у каждого пациента с ОКС с учетом показателей адекватной работы канальцевого аппарата. Необходимо отметить, что при оптимальном введении количества жидкости в организм на фоне канальцевой дисфункции возможно нивелирование сердечно-сосудистого риска в позднем периоде после ОКС, тогда как избыточное введение значительно усугубляет прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлена и обоснована роль маркеров канальцевой дисфункции в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в позднем периоде после ОКС. Составлены таблицы, уравнения риска, выделены факторы риска и антириска для определения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ и ОКС в

клинической практике. Полученные результаты исследования могут явиться основой для дальнейшего изучения патогенетических механизмов формирования канальцевой дисфункции при остром коронарном событии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Gouda M, Ammar AS, Naguib TA et al. Incidence and Criteria of Acute Coronary Syndrome among the Population of North Sinai Governorate. *J Heart Res* November 2018;1(1):14–17
2. Iragavarapu T, Radhakrishna T, Babu KJ et al. Acute coronary syndrome in young – A tertiary care centre experience with reference to coronary angiogram. *J Pract Cardiovasc Sci* 2019;5:18–25
3. Palm F, Nordquist L. Renal Tubulointerstitial Hypoxia: Cause and Consequence of Kidney Dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38(7):424–430. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05532.x
4. Brankovic M, Akkerhuis KM, Hoorn EJ et al. Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: Clinical determinants and relation to prognosis (Bio-SHIFT study). *Clin Cardiol* 2020;1–9. doi: 10.1002/clc.23359
5. Tsuruya K, Eriguchi M. Cardiorenal Syndrome in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(2):154–62. doi: 10.1097/MNH.0000000000000099
6. Schlossbauer MH, Hubauer U, Stadler S et al. The role of the tubular biomarkers NAG, kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with chest pain before contrast media exposition. *Biomarkers in medicine* 2019;13(5). doi: 10.2217/bmm-2018-0275
7. Zhu H, Qian Y. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are diagnostic markers of renal dysfunction in older patients with coronary artery disease. *Journal of International Medical Research* 2018;46(6):2177–2185. doi: 10.1177/0300060517748842
8. Nagesh CM, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome. *Indian J Med Res* 2010;132:627–633
9. Garimella PS, Lee AK, Ambrosius WT et al. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial. *European heart journal* 2019;40(42):3486–3493. doi: 10.1093/eurheartj/ehz392
10. Kaufmann M, Schlossbauer M, Hubauer U et al. N-acetyl-D-glucosaminidase: A potential biomarker for early detection of acute kidney injury in acute chest pain. *Nephrology* 2020;25(2):135–143. doi: 10.1111/nep.13664
11. Brankovic M, Kardys I, Berg V et al. Evolution of renal function and predictive value of serial renal assessments among patients with acute coronary syndrome: BIOMArCS study. *International Journal of Cardiology* 2020;229:12–19. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.052

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Левицкая Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, ассистент кафедры. Тел.: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6165-3943

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим

отделением. Тел.: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-2733-4524

Гульченко Валентина Владимировна

344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Ростовская областная клиническая больница, кардиологическое отделение №1. Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2, аспирант, врач-кардиолог. Тел.: 8(918)5335268; e-mail: gulchenkovv@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0003-1207-4384

Хрипун Алексей Валерьевич, канд. мед. наук

344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170. Ростовская областная клиническая больница, кардиологическое отделение №1, заместитель главного врача по медицинской части, директор сосудистого центра; Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1, ассистент кафедры. Тел.: 8(918)5581225; e-mail: khripoun@yandex.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6765-2837

About the authors:

Ekaterina S. Levitskaya, MD, PhD

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, assistant of the department. Phone: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

Prof. Mihail M. Batiushin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane,

29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Professor Department, Head of the Nephrology Department. Phone: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: orcid.org/0000-0002-2733-4524

Valentina V. Gul'chenko, cardiologist

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, st. Blagodatnaya, 170. Rostov Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 1. Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, graduate student. Phone: 8(918)5335268; e-mail: gulchenkovv@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0003-1207-4384

Aleksej V. Khripun, MD, PhD

Affiliations: 344022, Russia, st. Blagodatnaya, 170. Rostov Regional Clinical Hospital, Cardiology Department No. 1, Deputy Chief Medical Officer, Director of the Vascular Center. Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Internal Medicine No. 1, assistant of the department. Phone: 8(918)5581225; e-mail: khripoun@yandex.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6765-2837

Поступила в редакцию: 10.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 10.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020