

Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования

Безденежных А. В.¹, Сумин А. Н.¹, Безденежных Н. А.¹, Казачек Я. В.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Изучить ассоциации расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) с факторами риска и критериями прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после проведенного коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. Из 732 последовательно оперированных пациентов (586 мужчин и 146 женщин, медиана возраста 59 лет) 504 человека посетили центр исследования через 1 год после КШ. На предоперационном и годовом этапах у всех пациентов оценивались одинаковые клинико-анамнестические, инструментальные и лабораторные показатели, измерялся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Рассчитывали рСКФ по формуле СКД-ЕПИ. В зависимости от выраженности стенозов артерий выделены группы: <30%; 30-49%; 50-69%; 70-99%; окклюзия; отсутствие стенозов. Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака из следующих: переход стеноза некоронарной артерии из одной группы в другую; снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9. Для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза.

Результаты. На предоперационном этапе пациенты с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² регистрировались одинаково часто в обеих группах. На обоих контрольных точках рСКФ была выше у пациентов без прогрессирования атеросклероза (p=0,072 и 0,025, соответственно). В течение года рСКФ возрас- тала в обеих группах с достоверными различиями среди пациентов без прогрессирования (p<0,001). Через год после операции рСКФ положительно коррелировала с ЛПИ (r=0,139, p=0,004) и с уровнями общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Для мультифокального атеросклероза при его определении от 30% стеноза выявлены отрицательные ассоциации с предоперационной, так и с годовой СКФ (t=-0,08, p=0,011 и t=-0,09, p=0,004, соответственно), при определении от 50% выявлена отрицательная ассоциация для СКФ, рассчитанной через год после КШ (t=-0,09, p=0,006).

Заключение. У пациентов с прогрессированием некоронарного атеросклероза через 1 год после КШ выявляется меньшая расчетная СКФ по формуле СКД-ЕПИ, по сравнению с пациентами без прогрессирования. В отдаленном периоде КШ расчетные показатели почечной функции значимо выше у пациентов без прогрессирования атеросклероза.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Безденежных А. В.^{*} — к.м.н., с.н.с. реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-4420-4350, Сумин А. Н. — д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0963-4793, Безденежных Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9396-4575, Казачек Я. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1491-0799, Барбараш О. Л. — член-корр. РАН, директор НИИ КПССЗ, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andrew22014@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная энда- терэктомия, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотнос- ти, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ЛПНП — липопротеиды низкой плот- ности, МК — митральный клапан, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холес- терин, ПЗПТ — продленная почечно-заместительная терапия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, РЧА — радиочастотная абляция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):39–47
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-39-47

Ключевые слова: коронарное шунтирование, почечная дисфункция, расчет- ная скорость клубочковой фильтрации, прогрессирование атеросклероза.

Рукопись получена 12.09.2018

Рецензия получена 12.11.2018

Принята к публикации 19.11.2018



Renal function and non-coronary atherosclerosis progression in patients with coronary artery disease one year after coronary artery bypass

Bezdenzhnykh A. V.¹, Sumin A. N.¹, Bezdenzhnykh N. A.¹, Kazachek Ya. V.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To study associations of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) with non-coronary atherosclerosis progression criteria and risk factors one year after coronary bypass surgery (CABG).

Material and methods. Of the 732 patients consecutively operated (586 men and 146 women, median age 59 years), 504 people visited the study center 1 year after CABG. At the preoperative and annual stages, all patients were assessed with the same set of clinical, instrumental and laboratory methods, and the ankle-brachial index (ABI) was measured. The eGFR was calculated by the CKD-EPI formula. Depending on the severity of non-cardiac arterial stenoses, the following groups were identified: <30%; 30-49%; 50-69%; 70-99%; occlusion; absence of stenosis. The criteria for the atherosclerosis progression was the presence of at least one of the following: the transition of stenosis from one group to another; decrease in

initially normal ABI <0,9; decrease in ABI initially abnormal (<0,9) by more than 10%. For the analysis, two groups were identified: group 1 (n=375) without progression and group 2 (n=129) with progression of atherosclerosis.

Results. Preoperatively, the number of patients with eGFR <60 ml/min/1,73 m² was equal in both groups. At both control points, eGFR was higher in 1 group (p=0,072 and 0,025, respectively). During the year, eGFR increased in both groups with significant differences among first one (p<0,001). One year after the operation, eGFR positively correlated with ABI (p=0,004) and with total and low-density lipoprotein cholesterol levels. Polyvascular disease determined from 30% of stenosis, was negatively associated with preoperative and annual eGFR (p=0,011 and p=0,004, respectively) and from 50% — with eGFR calculated one year after CABG (p=0,006).

Conclusion. In patients with progression of non-coronary atherosclerosis 1 year after CABG CKD-EPI eGFR was lower compared to patients without progression. In the long-term period the estimated values of renal function are significantly higher in patients without atherosclerosis progression.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(3):39–47
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-39-47>

Key words: coronary artery bypass, renal dysfunction, estimated glomerular filtration rate, atherosclerosis progression.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Bezdenzhnykh A. V. ORCID: 0000-0002-4420-4350, Sumin A. N. ORCID: 0000-0002-0963-4793, Bezdenzhnykh N. A. ORCID: 0000-0002-9396-4575, Kazachek Ya. V. ORCID: 0000-0002-1491-0799, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 12.09.2018 **Revision Received:** 12.11.2018 **Accepted:** 19.11.2018

Атеросклероз — одно из наиболее серьезных и частых коморбидных состояний, возникающих у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и являющихся причиной большинства смертей в этой группе пациентов [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может предсказываться скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), нарастая при ее снижении. Пациенты с ХБП и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имеют высокий риск ССЗ, среди которых хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт [2]. Многочисленные исследования на различных популяциях сообщают, что снижение СКФ и альбуминурия связаны с ССЗ, причем смертность приблизительно вдвое выше у пациентов с ХБП третьей стадии и втрое — с четвертой, по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией [1]. Однако, несмотря на неоспоримую связь почечной дисфункции и атеросклероза, частота и тяжесть сердечно-сосудистых событий не соответствует существующему рисковому профилю пациента. В последнее время исследования проводятся в направлении изучения механизмов ускорения ССЗ у пациентов с ХБП. Традиционные факторы риска в сердечно-сосудистом континууме (такие как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ожирение) по отдельности не могут объяснить высокую распространенность ССЗ у пациентов с ХБП. Хорошо известно, что пациенты со сниженной СКФ имеют больший риск инфаркта миокарда (ИМ) или коронарной смерти, по сравнению с общей популяцией. С другой стороны, литературные данные подтверждают, что существующий атеросклероз приводит к прогрессированию ХБП [3, 4]. Данные Atherosclerosis Risk in Communities (ARC) и Cardiovascular Health Studies (CHS) подтвердили, что у лиц с существующими ССЗ быстрее прогрессирует и почечная дисфункция. Ретроспективный анализ из Канады показал, что СС события в 4–5 раз увеличивают риск последующей почечной дисфункции [4]. Когортное исследование Reasons for Geographical and Racial Difference in Stroke (REGARDS) показало, что пациенты с ИБС имеют большую распространенность ХБП [3]. Более того, эти лица были не осведомлены об имеющемся заболевании почек [3]. Таким образом, имеется двусторонняя направленность взаимо-

действий ССЗ и ХБП, а размеры проблемы недооценены. Во всех исследованиях пациенты с ХБП показывают наличие атеросклероза на различных его стадиях [3, 4].

Не вызывает сомнений необходимость проведения коронарной реваскуляризации у пациентов с ИБС. В то же время проведение искусственного кровообращения (ИК) во время процедуры коронарного шунтирования (КШ) является фактором, способным запустить повреждение почек, а также привести к острой или хронической почечной недостаточности. Существующая предоперационная почечная дисфункция ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз у пациентов, подвергающихся открытой хирургии ИБС [5]. Кроме того, ИК может способствовать прогрессированию некоронарного атеросклероза у пациентов через активацию системного воспаления.

Целью нашего исследования стало изучение ассоциаций расчетной СКФ с факторами риска и критериями прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после проведенного КШ.

Материал и методы

С 22 марта 2011г по 22 марта 2012г в Регистр коронарного шунтирования НИИ КПССЗ включены 732 последовательно оперированных пациента (586 мужчин и 146 женщин) в возрасте от 33 лет до 81 года (медиана возраста 59 лет). Двадцати одному пациенту по тем или иным причинам отказано в КШ. Связь с пациентами осуществлялась через 1 год после проведенной операции. В центр исследования были приглашены 647 пациентов. С 36 пациентами не удалось выйти на связь, 143 отказались от визита в центр, посетили центр исследования 504 человека (391 мужчин и 113 женщин) в возрасте от 33 до 77 лет. В течение года после КШ и в ближайшем послеоперационном периоде умерли 37 из 732 пациентов.

На предоперационном этапе и на контрольном визите через год после КШ у всех пациентов исследовалось состояние артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей на аппарате “Aloka 5500” с оценкой толщины КИМ. При выявлении стенозов 50% и более, высоких скоростных показателей в зоне стеноза его выраженность уточнялась с помощью ангиографического исследования.

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) определялся в автоматическом режиме на сфигмоманометре VaSeraVS-1000 (Fukuda Denshi, Япония).

В пробе крови, взятой натощак, оценивали следующие показатели: уровень глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой (ХС ПЛВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ [6]. Диагноз ХБП устанавливался на основе критериев клинических рекомендаций по диагностике, классификации и лечению хронической болезни почек KDIGO 2013г [7].

На основе индексов стенозов NASCET и ECST были выделены группы: <30% (малый стеноз); 30–49% (умеренный стеноз); 50–69% (выраженный стеноз); 70–99% (критический стеноз); окклюзия; отсутствие стенозов.

Критерием прогрессирования атеросклероза было наличие хотя бы одного признака из следующих: (1) переход стеноза некоронарной артерии из одной индексной группы в другую по результатам УЗИ; (2) снижение ЛПИ в течение года ниже 0,9 при исходно нормальном его значении; (3) снижение ЛПИ более чем на 10% при исходном ЛПИ менее 0,9.

Таким образом, для анализа выделены две группы: группа 1 (n=375) без прогрессирования и группа 2 (n=129) с прогрессированием атеросклероза. На рис. 1 представлены результаты разделения пациентов на группы в зависимости от примененного критерия.

Выделенные группы сопоставлены по основным демографическим, антропометрическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследований.

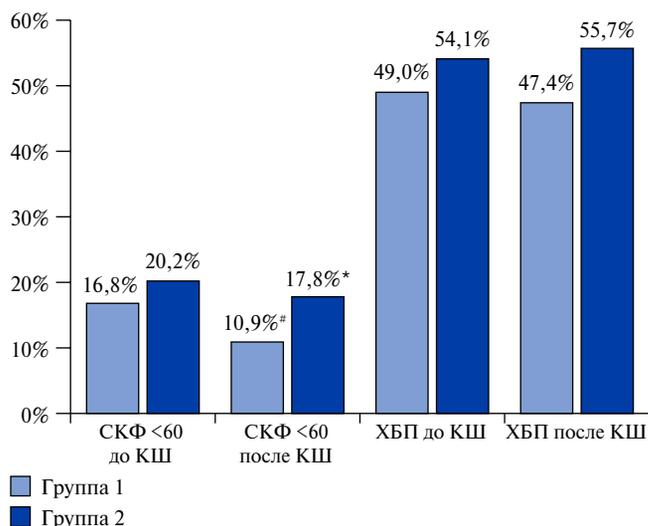


Рис. 1. Распространенность почечной дисфункции и хронической болезни почек у пациентов, перенесших КШ в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой без прогрессирования атеросклероза, # — $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем на предоперационном этапе.

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 1

Исходные основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Возраст (лет)	59,0 (54,0;64,0)	59,0 (54,0;64,0)	60,0 (55,0;66,0)	0,065
Мужчины (n, %)	391 (77,6)	288 (76,8)	103 (79,8)	0,474
ИМТ (кг/м ²)	27,9 (25,2;31,2)	27,8 (25,3;31,3)	27,9 (24,5;30,5)	0,305
ПИКС (n, %)	312 (61,9)	225 (60,0)	87 (67,4)	0,133
АГ (n, %)	444 (88,1)	331 (88,3)	113 (87,6)	0,839
ОНМК (n, %)	38 (7,5)	24 (6,4)	14 (10,9)	0,098
Сахарный диабет (n, %)	86 (17,1)	59 (15,7)	27 (20,9)	0,176
Курение (n, %)	170 (33,7)	115 (30,7)	55 (42,6)	0,013
Курение ¹ (n, %)	94 (18,7)	65 (17,3)	29 (22,5)	0,195
Мультифокальный атеросклероз (n, %)	258 (51,2)	172 (45,9)	86 (66,7)	<0,001
Переменяющаяся хромота (n, %)	62 (12,3)	42 (11,2)	20 (15,5)	0,199
“Новая” переменяющаяся хромота ¹ (n, %)	11 (2,2)	5 (1,3)	6 (4,7)	0,026
ИАПФ (n, %)	381 (75,6)	285 (76,0)	96 (74,4)	0,718
Статины (n, %)	439 (87,1)	323 (86,1)	116 (89,9)	0,268
ЧКВ в анамнезе (n, %)	44 (8,7)	31 (8,3)	13 (10,1)	0,530
ЧКВ по ОКС ранее (n, %)	31 (6,2)	22 (5,9)	9 (7,0)	0,651
КШ в анамнезе (n, %)	5 (0,99)	4 (1,1)	1 (0,8)	0,773
КЭЭ в анамнезе (n, %)	13 (0,6)	9 (2,4)	4 (3,1)	0,665

Примечание: ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, КШ — коронарное шунтирование, БЦА — брахиоцефальные артерии, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ОКС — острый коронарный синдром, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 2

Основные лабораторные и инструментальные данные

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	P
ОХС (ммоль/л)	4,9 (4,2;5,9)	4,9 (4,1;5,8)	5,2 (4,3;6,5)	0,017
ОХС ¹ (ммоль/л)	4,8 (3,8;5,7)	4,8 (3,8;5,7)	4,8 (3,9;5,9)	0,455
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,9 (2,3;3,7)	2,9 (2,2;3,6)	3,3 (2,5;4,3)	0,017
ХС ЛПНП ¹ (ммоль/л)	2,67 (2,1;3,7)*	2,6 (2,0;3,6)*	2,9 (2,2;3,8)*	0,031
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,0 (0,8;1,2)	1,0 (0,8;1,2)	0,9 (0,9;1,1)	0,115
ХС ЛПВП ¹ (ммоль/л)	1,2 (1,0;1,5)	1,0 (1,2;1,5)	1,0 (1,2;1,5)	0,990
ТАГ (моль/л)	1,7 (1,3;2,3)	1,7 (1,3;2,3)	1,7 (1,3;2,3)	0,433
ТАГ ¹ (моль/л)	1,4 (1,0;2,1)*	1,4 (1,0;2,0)*	1,6 (1,1;2,2)*	0,112
Достижение целевых значений ОХС (n, %)	141 (28,0)	108 (28,8)	33 (25,6)	0,482
Достижение целевых значений ХС ЛПНП (n, %)	76 (15,1)	62 (16,5)	14 (10,9)	0,120
ФВ ЛЖ (%)	60,0 (50,0;64,0)	60,0 (51,0;64,0)	60,0 (50,0;64,0)	0,820
Толщина КИМ (мм)	1,1 (1,0;1,2)	1,1 (1,0;1,2)	1,2 (1,1;1,2)	<0,001
Толщина КИМ ¹ (мм)	1,1 (0,9;1,1)	1,0 (0,9;1,1)*	1,1 (1,0;1,2)	<0,001
ЛПИ справа	1,08 (0,97;1,19)	1,08 (0,97;1,19)	1,06 (0,94;1,18)	<0,001
ЛПИ справа ¹	1,04 (0,90;1,16)	1,05 (0,9;1,16)	0,97 (0,9;1,16)	<0,001
ЛПИ слева	1,06 (0,95;1,15)	1,06 (0,95;1,14)	1,03 (0,97;1,18)	<0,001
ЛПИ слева ¹	0,98 (0,86;1,10)	0,98 (0,86;1,10)	0,93 (0,83;1,03)	<0,001

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем до операции, ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТАГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа.

Таблица 3

Основные характеристики оперативного вмешательства и распространенность “почечных” периоперационных осложнений

Показатель	Всего (n=504)	Группа 1 (n=375)	Группа 2 (n=129)	p
Операция с ИК (n, %)	448 (88,9)	333 (88,8)	115 (89,2)	0,914
Длительность ИК (мин)	95,0 (78,0;110,0)	95,5 (78,5;110,5)	93,5 (78,0;109,0)	0,933
Длительность операции (мин)	240,0 (204,0;273,0)	240,0 (198,0;300,0)	246,0 (204,0;264,0)	0,739
Более одного коронарного шунта (n, %)	413 (81,9)	303 (83,5)	110 (87,3)	0,307
Более двух коронарных шунтов (n, %)	258 (51,2)	189 (52,1)	69 (54,8)	0,602
Сочетание КШ с КЭЭ (n, %)	10 (1,9)	5 (1,3)	5 (3,9)	0,074
Сочетание КШ с реконструкцией МК (n, %)	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (1,6)	0,102
Сочетание КШ с реконструкцией АК (n, %)	5 (0,9)	3 (0,8)	2 (1,6)	0,458
Сочетание КШ с реконструкцией ЛЖ (n, %)	21 (4,2)	16 (4,3)	5 (3,9)	0,949
Сочетание КШ с РЧА (n, %)	14 (2,8)	11 (2,9)	3 (2,3)	0,717
Повреждение почек после КШ (n, %)	38 (7,5)	27 (7,2)	11 (8,5)	0,622
Почечная недостаточность после КШ (n, %)	12 (2,4)	8 (2,1)	4 (3,1)	0,534
Применение ПЗПТ после КШ (n, %)	9 (1,8)	7 (1,9)	2 (1,6)	0,815

Сокращения: ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартэктомиа, МК — митральный клапан, АК — аортальный клапан, ЛЖ — левый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция, ПЗПТ — продленная почечно-заместительная терапия.

Диагноз ХБП, острого повреждения почек или почечной недостаточности устанавливался на основании рекомендаций KDIGO [8].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим Комитетом НИИ КПССЗ, все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре.

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ “STATISTICA 6.0”. Предварительно оценивалась нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей в связи с тем, что для них распределение отличалось от нормального. Группы сравнивались между собой с применением критерия Манна-Уитни. Для сопоставления качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат),

с поправкой Йетса для малых выборок. Оценка динамики признаков до и после КШ оценивалась в группах при помощи критерия Вилкоксона для парных сравнений. Взаимосвязь СКФ перед КШ и через год после операции с факторами риска и критериями оценки прогрессирования атеросклероза исследовалась с применением корреляции Спирмена для количественных и τ (тау) Кендалла для номинативных переменных.

Результаты

В таблице 1 представлены клинические и демографические показатели в выделенных группах. Среди пациентов с прогрессированием исходно была выше распространенность курения ($p=0,013$). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, распространенности сопутствующей патологии и лечению в течение года после операции. Среди пациентов с прогрессированием большей была доля лиц, имевших поражение нескольких артериальных бассейнов ($p<0,001$).

Уровни ОХС и ХС ЛПНП были выше у пациентов с прогрессированием атеросклероза после КШ (табл. 2).

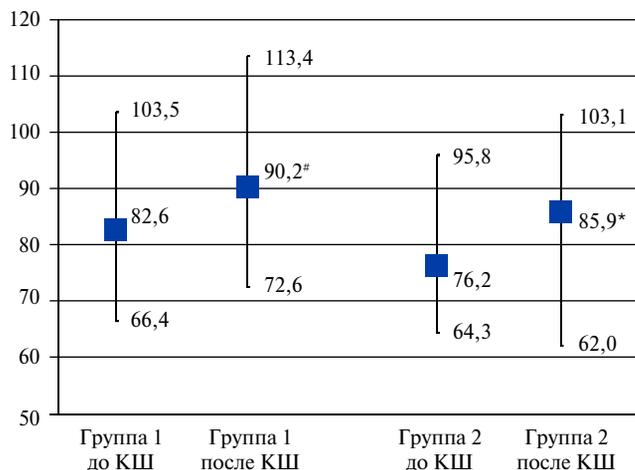
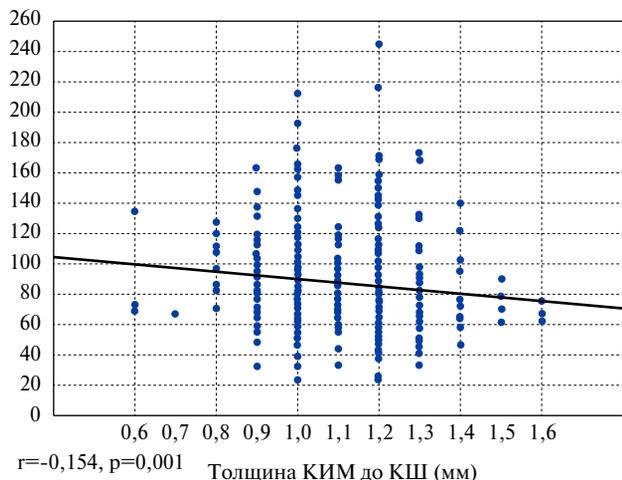


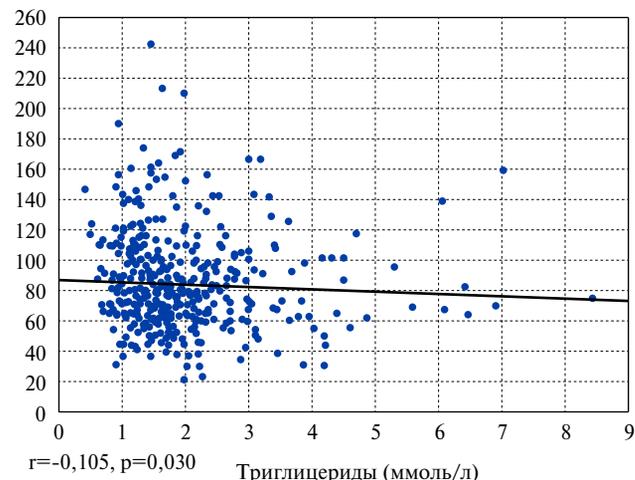
Рис. 2. Динамика СКФ по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от наличия прогрессирования некоронарного атеросклероза.

Примечание: * — $p<0,05$ по сравнению с группой без прогрессирования атеросклероза, * — $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем на предоперационном этапе, Группа 1 — пациенты без прогрессирования атеросклероза, Группа 2 — пациенты с прогрессированием атеросклероза.

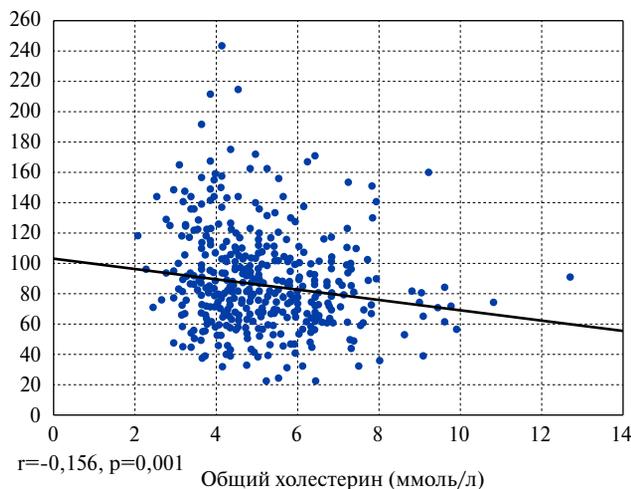
Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



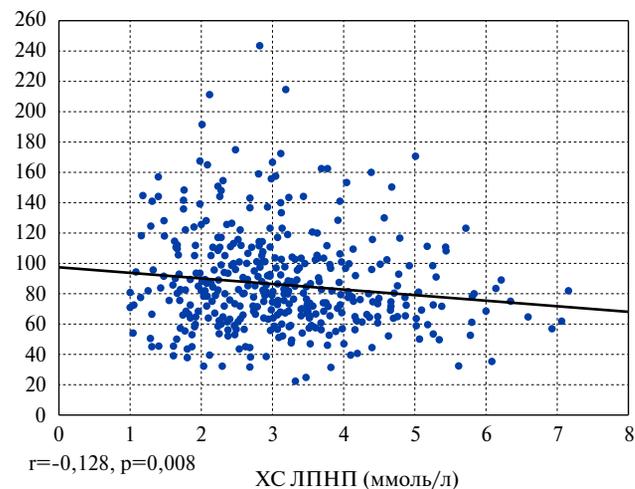
$r=-0,154, p=0,001$ Толщина КИМ до КШ (мм)



$r=-0,105, p=0,030$ Триглицериды (ммоль/л)



$r=-0,156, p=0,001$ Общий холестерин (ммоль/л)



$r=-0,128, p=0,008$ ХС ЛПНП (ммоль/л)

Рис. 3. Корреляционные связи скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной до операции по формуле СКD-EPI.

Сокращения: ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, КИМ — комплекс интима-медиа.

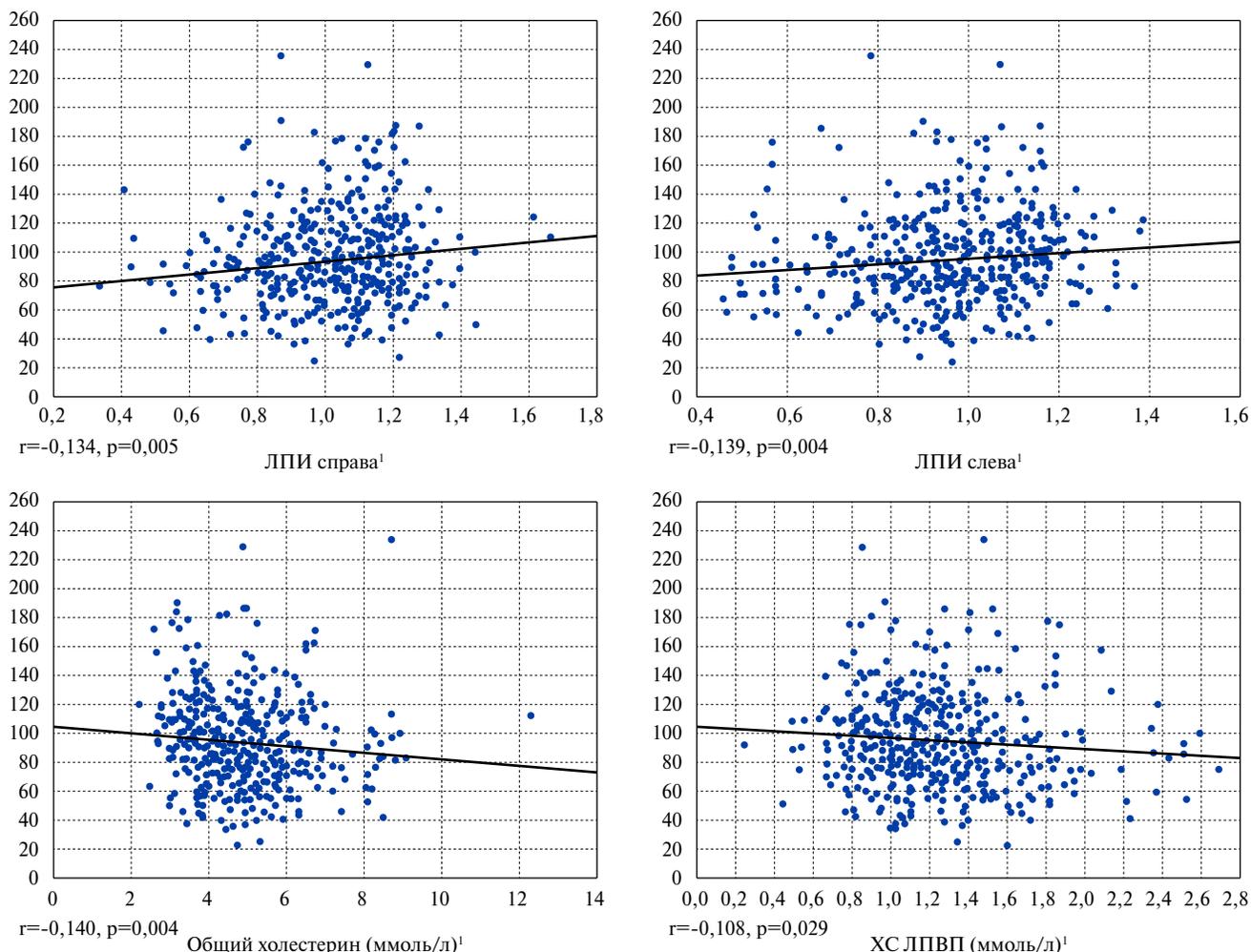


Рис. 4. Корреляционные связи скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной через год после операции по формуле СКД-ЕРІ.

Примечание: ¹ — значения показателей через год после КШ.

Сокращения: ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, КИМ — комплекс интима-медиа.

В динамике через год достоверно в обеих группах увеличился уровень ХС ЛПВП ($p < 0,001$) в обеих группах и снизился — триглицеридов ($p = 0,045$ в группе без прогрессирования, $p < 0,001$ в группе прогрессирования). Уровень ОХС и ХС ЛПНП через год был выше в группе с прогрессированием атеросклероза, причем для ХС ЛПНП межгрупповые различия достигли статистической значимости. В течение года достижение целевых показателей липидного спектра отмечено только у 28% пациентов по уровню ОХС и у 15% по уровню ХС ЛПНП, без межгрупповых различий (табл. 3).

Группы были сопоставимы по основным характеристикам КШ и распространенности сочетанных процедур, “почечные” осложнения КШ регистрировались одинаково часто в обеих группах сравнения.

Распространенность низкой СКФ СКД-ЕРІ (< 60 мл/мин/ $1,73$ м²) представлена на рисунке 1. На предоперационном этапе пациенты с СКФ менее 60 мл/мин/ $1,73$ м² регистрировались одинаково часто в обеих группах. Через 1 год после КШ количество таких

пациентов снизилось в обеих группах и различия достигли статистической значимости. Внутригрупповое сравнение выявило достоверное уменьшение доли пациентов с низкой СКФ в группе без прогрессирования ($p < 0,043$) и отсутствие динамики среди пациентов с усугублением атеросклероза ($p = 0,694$). Несмотря на снижение количества пациентов с низкой СКФ доля пациентов с ХБП в обеих группах возросла.

Скорость клубочковой фильтрации как на предоперационном этапе КШ, так и через 1 год после операции была выше у пациентов без прогрессирования атеросклероза, причем межгрупповые различия были достоверными при сравнении значений СКФ через 1 год ($p = 0,025$) и имели пограничную значимость при сравнении значений дооперационной СКФ ($p = 0,072$) (рис. 2). При оценке внутригрупповой динамики в течение года СКФ возрастала в обеих группах. Если для пациентов без прогрессирования динамика имела достоверную значимость ($p < 0,001$), то у пациентов с прогрессированием атеросклероза

вновь различия имели пограничный уровень значимости ($p=0,073$).

При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная связь СКФ СКД-ЕРІ, рассчитанной перед КШ, с предоперационным уровнем ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и толщиной КИМ (рис. 3). Скорость клубочковой фильтрации через год после операции положительно коррелировала с ЛПИ (справа и слева) и с уровнем ОХС и ЛПВП, определенными на том же этапе исследования (рис. 4). В то же время для МФА, при его определении от 30% стеноза, выявлены отрицательные ассоциации с предоперационной, так и с годовой СКФ ($t=-0,08$, $p=0,011$ и $t=-0,09$, $p=0,004$, соответственно). При определении МФА от 50% и более выявлена отрицательная ассоциация только для СКФ, рассчитанной через год после КШ ($t=-0,09$, $p=0,006$).

Обсуждение

В проведенном исследовании пациенты, у которых в течение года после КШ произошло прогрессирование некоронарного атеросклероза, выявлены худшие показатели почечной функции. В динамике на годовом этапе после открытой коронарной реваскуляризации возрастание расчетной СКФ было достоверным у пациентов без прогрессирования. Также выявлены корреляционные связи между факторами риска и диагностическими критериями прогрессирования атеросклероза.

С нашей точки зрения имеет смысл рассмотреть связи рСКФ и атеросклероза с нескольких позиций. Во-первых, с позиции связи рСКФ и критериев оценки прогрессирования атеросклероза. Нужно отметить, что на данный момент есть несколько подходов к оценке прогрессирования атеросклероза [9]. Однако для использования в рутинной практике толщины КИМ в качестве критерия может быть подвергнуто определенной критике, в т.ч. и с точки зрения точности нормативных показателей этого параметра [10]. Тем не менее, мы провели корреляционный анализ связи толщины КИМ и СКФ и выявили обратную связь этих показателей.

Более надежным критерием оценки прогрессирования атеросклероза представляется ЛПИ, поскольку имеет большую воспроизводимость, а при аппаратном автоматизированном измерении — высокую достоверность результатов. В связи с этим связи ЛПИ и почечной функции широко изучаются. Так, в исследовании Nishimura H, 2017 показано, что низкий ЛПИ у пациентов с хронической болезнью почек является независимым предиктором больших сердечно-сосудистых осложнений [11]. Особую роль у пациентов с почечной дисфункцией большую актуальность имеет высокий ЛПИ, который обладает прогностическим значением, едва ли не большим, чем ЛПИ низкий [12].

Независимо от проведения искусственного кровообращения динамика СКФ после коронарной хирургии в большинстве исследований расценивается как негативная, только если произошло острое повреждение почек в ближайшем послеоперационном периоде [13]. Публикации, изучающие динамику почечной фильтрации после КШ в контексте прогрессирования некоронарного атеросклероза, практически отсутствуют. Эффективная реваскуляризация миокарда, проведенная без осложнений, очевидно может благоприятно сказываться на динамике рСКФ. Однако в настоящем исследовании среди лиц с прогрессированием атеросклероза увеличения рСКФ после КШ не произошло. Это подчеркивает общность процессов прогрессирования атеросклероза и поражения нефрона, продемонстрированную на когорте пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Несмотря на то, что атеросклеротическое поражение периферических артерий в различных бассейнах может иметь особенности патогенеза, динамика атеросклероза в одном артериальном регионе может отражать неблагоприятные изменения в прочих, учитывая системный характер заболевания. В проведенном анализе мы показали отрицательную корреляцию рСКФ с уровнем холестерина ЛПНП и положительную с уровнем ЛПВП. Несколько факторов риска атеросклероза имеют наибольшее значение при почечной дисфункции: воспаление, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, кальцификация меди и перегрузка объемом [14-16]. Тесные взаимосвязи между ССЗ и ХБП наиболее могут быть опосредованы как традиционными, так и новыми факторами риска, различные комбинации которых могут привести к неожиданным результатам. Так, например, концентрация холестерина сыворотки оказывает значительное влияние на атерогенез в общей популяции. Парадоксально, но значение этого фактора в патогенезе атеросклероза, связанного с ХБП, по современным данным не настолько очевидна, особенно на поздних стадиях ХБП, в которой высокий холестерин имеет протективное значение в отношении СС смертности. Эти наблюдения вкупе со сходными открытиями привели к появлению термина “развернутая эпидемиология” [17]. Таким образом, точное установление роли и связей факторов риска и специфических механизмов, которые продвигают ССЗ у пациентов с ХБП, остаются неясными.

На данный момент существует такое понятие как ХБП-ассоциированный атеросклероз. Наиболее интересные закономерности его отражены в исследовании M. Luczak M, et al. [15]. В данном исследовании пациенты с ХБП и пограничной СКФ ($60-90$ мл/мин/ $1,73$ м²) и пациенты с ССЗ без ХБП имели сходные показатели липидного обмена, в то время как лица с тяжелым нарушением функции почек, напро-

тив, были “легче” в этом плане. Таким образом, атеросклероз и почечная дисфункция могут иметь сходные закономерности прогрессирования. На данный момент воспалительная природа атеросклероза не вызывает сомнений, но имеются данные, свидетельствующие о неблагоприятном воспалительном статусе и у пациентов с ХБП [18]. По данным настоящего исследования отмечена определенная динамика СКФ. Так, среди пациентов без прогрессирования атеросклероза она достоверно возростала. Возростала она и у пациентов с прогрессированием атеросклероза, однако различия не достигли статистической значимости. Анализ современной литературы оставляет противоречивый вывод о том, что на данный момент мы не знаем о первичном нарушении, ведущем к атеросклерозу и почечной дисфункции. Наибольшее число работ посвящено пациентам, уже имеющим ХБП той или иной степени выраженности, а в качестве причины атеросклероза у больных ХБП высоких градаций указываются нарушения липидного обмена и эндотелиальная дисфункция. Так, если одни авторы [19] демонстрируют связь уровня асимметричного диметиларгинина и прогрессирования атеросклероза у пациентов после трансплантации почки, то другие не показывают значимости этого маркера эндотелиальной дисфункции даже при выраженном нефротическом синдроме [20].

Еще одной стороной, характеризующей рСКФ и некоронарный атеросклероз, является их связь с прогнозом. Ранее в исследованиях показано, что периферический атеросклероз и почечная дисфункция являются предикторами неблагоприятного прогноза после КШ [21, 22]. Однако настоящий анализ не позволяет оценить совместное или изолированное влияние рСКФ и прогрессирования атеросклероза на прогноз. В данном регистре через год после коронарного шунтирования мы имели возможность

обследовать лишь пациентов с благоприятным прогнозом, которые были достаточно мобильными для того, чтобы посетить центр исследования.

Очевидно, что прогрессирование атеросклероза и почечной дисфункции имеет общие механизмы. У пациентов, у которых прогрессирование не произошло, возростала СКФ, и этот факт требует пристального изучения. У лиц с прогрессированием атеросклероза СКФ осталась неизменной. Предположения о причинах динамики СКФ, выявленной в настоящем исследовании, оставляют широкое поле для дальнейших исследований, в частности, для детального изучения прогностических связей прогрессирования некоронарного атеросклероза и динамики почечной функции.

Заключение

У пациентов с прогрессированием некоронарного атеросклероза через один год после КШ выявляется меньшая расчетная СКФ по формуле СКД-ЕРІ, по сравнению с пациентами без усугубления поражения артерий. В отдаленном периоде КШ расчетные показатели почечной функции значимо выше у пациентов без прогрессирования атеросклероза. Через год после КШ прогрессирование некоронарного атеросклероза, оцененное по изменению выраженности стенозов артерий и/или отрицательной динамике ЛПИ, отмечается у 25,6% пациентов. Критерии оценки прогрессирования атеросклероза любой локализации и механизмы, связанные с той или иной динамикой СКФ, а также прогностическое значение прогрессирования атеросклероза, должны являться предметом дальнейших исследований.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep.* 2013;3:340. doi:10.1007/s11886-012-0340-4.
- Eisen A, Porter A, Hoshen M, et al. The association between eGFR in the normal or mildly impaired range and incident cardiovascular disease: Age and sex analysis. *Eur J Intern Med.* 2018 May 14. pii: S0953-6205(18)30192-4. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.015.
- McClellan WM, Newsome BB, McClure LA, et al. Chronic kidney disease is often unrecognized among patients with coronary heart disease: the REGARDS Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2009;29:10-7.
- Sud M, Tangri N, Pintilie M, et al. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation.* 2014;130:458-65.
- Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Risk factors of major cardiovascular events in long-term period of coronary bypass in patients with ischemic heart disease and 2nd type diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;(6):30-7. (In Russ.). Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В. и др. Факторы риска больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2015;(6):30-7. doi:10.15829/1560-4071-2015-6-30-37.
- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKDEPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010 April;55(4):622-7. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* (2012). https://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.
- Bezdenezhnykh AV, Sumin AN, Kazachek YV, et al. The risk factors and evaluation criteria for progression of atherosclerosis in one year post coronary bypass. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;22(5):117-25 (In Russ.). Безденежных А. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В. и др. Факторы риска и критерии оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22(5):117-25. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-117-125.
- Randrianarisoa E, Rietig R, Jacob S, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery—an update following a novel risk factor profiling. *Vasa.* 2015 Nov;44(6):444-50. doi:10.1024/0301-1526/a000467.
- Nishimura H, Miura T, Minamisawa M, et al. Ankle-brachial Index for the Prognosis of Cardiovascular Disease in Patients with Mild Renal Insufficiency. *Intern Med.* 2017 Aug 15;56(16):2103-11. doi:10.2169/internalmedicine.8215-16.
- Nishimura H, Miura T, Minamisawa M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with High Ankle-Brachial Index from the IMPACT-ABI Study. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0167150. doi:10.1371/journal.pone.0167150.

13. Lim CC, Tan CS, Chia CM, et al. Long-Term Risk of Progressive Chronic Kidney Disease in Patients with Severe Acute Kidney Injury Requiring Dialysis after Coronary Artery Bypass Surgery. *Cardiorenal Med.* 2015 Jun;5(3):157-63. doi:10.1159/000381068.
14. Hassan MO, Duarte R, Dix-Peek T, et al. Volume overload and its risk factors in South African chronic kidney disease patients: an appraisal of bioimpedance spectroscopy and inferior vena cava measurements. *Clin Nephrol.* 2016 Jul;86(7):27-34. doi:10.5414/CN108778.
15. Luczak M, Formanowicz D, Marczak Ł, et al. Deeper insight into chronic kidney disease-related atherosclerosis: comparative proteomic studies of blood plasma using 2DE and mass spectrometry. *J Transl Med.* 2015 Jan 27;13:20. doi:10.1186/s12967-014-0378-8.
16. Hénaut L, Chillon JM, Kamel S, et al. Updates on the Mechanisms and the Care of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2018 May;38(3):233-50. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.004.
17. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep.* 2017 Mar;2(2):271-81. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.009.
18. Grabulosa CC, Manfredi SR, Canziani ME, et al. Chronic kidney disease induces inflammation by increasing Toll-like receptor-4, cytokine and cathelicidin expression in neutrophils and monocytes. *Exp Cell Res.* 2018 Apr 15;365(2):157-62. doi:10.1016/j.yexcr.2018.02.022.
19. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, et al. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010 May; 6(2):82-90. doi:10.2174/157340310791162659.
20. Hyla-Klekot L, Bryniarski P, Pulcer B, et al. Dimethylarginines as risk markers of atherosclerosis and chronic kidney disease in children with nephrotic syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2015 Mar-Apr;24(2):307-14. doi:10.17219/acem/40465.
21. Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Peripheral atherosclerosis, diabetes and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology.* 2014;8(4):5-17 (In Russ.) Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Креативная кардиология.* 2014;4:5-17.
22. Gelsomino S, Del Pace S, Parise O, et al. Impact of renal function impairment assessed by CKDEPI estimated glomerular filtration rate on early and late outcomes after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15;227:778-87. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.059.