

Дунаева Алина Раильевна

**Нефропротективный эффект ишемического preconditionирования
при коронароангиографии**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Загидуллин Науфаль Шамилович

Официальные оппоненты:

Сайфутдинов Рафик Галимзянович, доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной и поликлинической терапии, заведующий кафедрой

Шапошник Игорь Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» мая 2021 года в «12.00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре смертности всего населения, в том числе лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации. За 2018 год смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 856,1 на 100 000 населения, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) — 453,3 (<http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/healthcare>).

Основным методом диагностики ИБС в настоящее время является коронароангиография (КАГ) с внутривенным введением йодсодержащих контрастных веществ, которые, свою очередь, могут повреждать почечный эпителий и приводить к развитию контраст-индуцированной нефропатии (КИН). Литературные данные по частоте развития КИН варьируют в зависимости от исходной степени нарушения экскреторной функции почек: при нормальной функции почек (СКФ > 80 мл /мин /1,73 м²) частота КИН не превышает 1-2 % (Berns A.S. et al., 1989), в общей группе больных частота КИН составляет 1-20% (Brown J.R. et al., 2008; Theny M.E. et al., 2014; Watabe H. et al., 2014), при концентрации креатинина > 176,8 мкмоль/л частота КИН достигает 20-30% (Berns A.S., 1989). Функционально КИН считается острым повреждением почек, как правило, с сохраняющимся диурезом, но в тяжелых случаях может развиваться острый тубулярный некроз с развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Так как ОПН ведет к повышению смертности (Radovanovic D. et al., 2010), то профилактика и раннее выявление КИН имеют большую клиническую значимость.

Ишемическое прекондиционирование (ИП) миокарда является неинвазивным, простым, безопасным протективным методом у больных ИБС. Феномен ИП заключается в уменьшении зоны ишемии в миокарде или ограничении области повреждения миокарда после чередования эпизодов прерывистой ишемии и реперфузии (Yellon D. et al., 1996). Существуют противоречивые данные о способности ИП уменьшать риск развития контраст-индуцированной нефропатии при проведении непосредственно перед диагностической коронарной ангиографией (Savaj S. et al., 2014). В последнее время также получены данные о положительном влиянии ИП в отдалённом периоде (Tzivoni D. et al., 1997; Papadopoulos C.E. et al., 2005; Luca M.C. et al., 2013; Li H.R. et al., 2016).

Цель исследования

Исследование нефропротективного эффекта ишемического прекондиционирования у пациентов с ИБС и ХБП 2-3а стадий при плановой коронароангиографии.

Задачи исследования

1. Исследовать риск развития контраст-индуцированной нефропатии при плановой коронароангиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца с хронической болезнью почек 2 и 3 а ст.
2. Дать сравнительную оценку влияния ишемического прекондиционирования и его имитации на возможность предотвращения развития контраст-индуцированной нефропатии.
3. Исследовать нефропротективный эффект ишемического прекондиционирования по сравнению с имитацией у пациентов с хронической болезнью почек 2 и 3 а ст. при плановой коронароангиографии с помощью нефроспецифических биомаркеров (креатинин, мочевины, цистатин С и липокалин).
4. Установить возможное влияние ишемического прекондиционирования и его имитации на концентрацию сывороточных биомаркеров через 1 год после проведения коронароангиографии и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна

Впервые определена частота развития КИН у пациентов с хронической болезнью почек 2 и 3а ст. при плановой коронарографии. Впервые изучен эффект ишемического прекондиционирования на уровни сывороточного креатинина, мочевины, цистатина С и липокалина-2 при проведении ишемического прекондиционирования у пациентов хронической болезнью почек 2 и 3а ст. при плановой коронарографии. Установлено, что ишемическое прекондиционирование уменьшает уровни нефроспецифических маркеров. Впервые проведен сравнительный анализ ишемического прекондиционирования и его имитации на развитие КИН у пациентов хронической болезнью почек 2 и 3а ст. после плановой коронарографии. Показано, что ишемическое прекондиционирование, в отличие от его имитации, предотвращает развитие КИН. Впервые изучено влияние ишемического прекондиционирования у пациентов, подвергнувшихся плановой коронарографии, отдельно в группах хронической болезнью почек 2 и 3а ст. по KDIGO (2012). Показан более выраженный нефропротективный эффект у пациентов с ХБП 3а ст. Впервые проведено динамическое наблюдение в течение 1 года, изучены влияние прекондиционирования на концентрацию сывороточных биомаркеров и влияние на конечные

точки. Установлено, что через 1 год ишемическое прекондиционирование не оказывает влияния на частоту повторной коронарной реваскуляризации, смертельных исходов, а также концентрацию креатинина и мочевины.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана частота развития КИН у больных ИБС и ХБП 2 и 3 а стадий. Показана возможность предотвращения повреждения почек и развития КИН с помощью проведения ишемического прекондиционирования не позднее чем за час до плановой КАГ. Данные, полученные из диссертационного исследования используются в учебно-методической работе кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВОБГМУ Минздрава России. Основные тактические подходы, разработанные в диссертации, внедрены в работу кардиологического отделения ГБУЗ РБ Городской клинической больницы N 21 г. Уфа.

Статическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA v.7, Microsoft Excel v.2000. Для антропометрических, клинических и инструментальных показателей, используемых в работе, рассчитывали среднее арифметическое и его стандартную ошибку ($M \pm m$). Нормальность распределения пациентов была подтверждена тестом Шапиро-Вилкоксона при уровне значимости $p < 0,05$. При непараметрическом распределении данных проводился тест Манна-Уитни. Достоверность различий средних величин в двух группах оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок и парному t- критерию Стьюдента для независимых выборок при достоверном подтверждении нормального распределения в сравниваемых выборках. Отличия относительных переменных сравнивались с помощью критериев Хи-квадрат. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Исследовать риск развития контраст-индуцированной нефропатии при плановой коронароангиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца с хронической болезнью почек 2 и 3 а ст.
2. Дать сравнительную оценку влияния ишемического прекондиционирования и его имитации на возможность предотвращения развития контраст-индуцированной нефропатии.
3. Исследовать нефропротективный эффект ишемического прекондиционирования по сравнению с имитацией у пациентов с хронической болезнью почек 2 и 3 а ст. при плановой

коронароангиографии с помощью нефроспецифических биомаркеров (креатинин, мочевины, цистатин С и липокалин).

4. Установить возможное влияние ишемического прекондиционирования и его имитации на концентрацию сывороточных биомаркеров через 1 год после проведения коронароангиографии и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Степень достоверности и апробации результатов

Основные положения и материалы работы доложены и обсуждены на: 80-й Всероссийской научной конференции «Вопросы теоретической и практической медицины», посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне (Уфа, 2015), Европейском Конгрессе Кардиологов (Лондон, 2015), Российском конгрессе кардиологов (Москва, 2015), 81-й Всероссийской научной конференции «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016), Европейском Конгрессе по Атеросклерозу (Инсбрук, 2016), Американском Конгрессе Кардиологов (2017), Европейском Конгрессе Кардиологов (2017).

Личный вклад автора

Автором изучалась и анализировалась медицинская документация пациентов кардиологического отделения ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр». Аспирантом лично проводился отбор пациентов на госпитализацию, анализ данных амбулаторного обследования, осмотр пациентов, измерение артериального давления, интерпретация показателей креатинина, мочевины, биомаркеров некроза почек до и после ишемического прекондиционирования, интерпретация результатов коронарографии. Автор курировал пациентов в кардиологических отделениях в раннем послеоперационном периоде эндоваскулярного вмешательства, проводил процедуру ишемического прекондиционирования или его имитацию, наблюдал пациентов в течение года после проведения коронарографии. Производились оценка, анализ, интерпретация и статистическая обработка полученных материалов, написание и оформление рукописи диссертации и основных публикаций по выполненной работе.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа Дунаевой Алины Раильевны на соискание ученой степени кандидата медицинских/фармацевтических наук на тему ««Нефропротективный эффект ишемического прекондиционирования при коронароангиографии» по специальности 14.01.05 – кардиология, соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, изложенным в Положении о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый

Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденном приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и может быть представлена к публичной защите в совете по защите докторских и кандидатских диссертаций ДСУ 208.001.05 по специальности 14.01.05 – кардиология.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертации отражены в 13 научных работах, из них 5 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 1 в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы, включающего 194 источников, в том числе 56 отечественных и 138 зарубежных авторов и приложения. Текст иллюстрирован 32 таблицами и 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Дизайн исследования состоял из трех этапов и представлен на рисунке 1.

Этап 1. Ретроспективное исследование КИН у пациентов с плановой КАГ с СКФ 45-89 мл/мин/1,73 м² (n=45)

Этап 2. Рандомизированное, контролируемое, слепое, имитация-контролируемое исследование

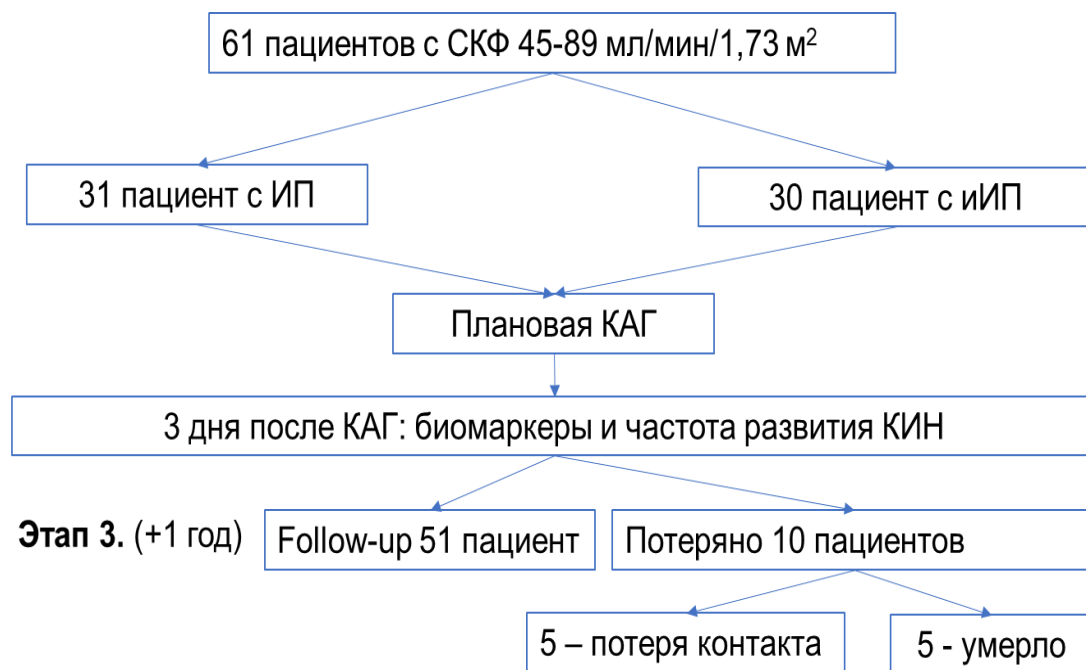


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Этап 1. Ретроспективное исследование частоты развития КИН у пациентов на плановой КАГ с ХБП 2-3 а стадиями (n=45). Из 456 историй болезни пациентов, которым в ГБУЗ РКЦ в 2011-2012 г. проводилась плановая КАГ были отобраны 45 (9,7%): ИБС в сочетании с ХБП 2-3а стадии по KDIGO 2012 (СКФ 45-89 мл/мин/1,73 м²). Диагноз ИБС был подтвержден нагрузочными пробами. Критериями включения пациентов были: ИБС, стабильная стенокардия напряжения ФК II-III, СКФ 45-89 мл/мин/1,73 м², плановая КАГ. Критерии исключения: программный гемодиализ, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ХБП с СКФ >89 и < 45 мл/мин/1,73 м², ХСН II Б-III. Первичные конечные точки: повышение концентрации креатинина и мочевины после КАГ и развитие КИН. Средний возраст пациентов составил 63,19±1,84 лет. Базовый уровень креатинина составил 107,1±10,1 мкмоль/л и СКФ 72,02±6,2 мл/мин/1,73 м². За несколько часов до проведения КАГ во всех случаях проводилась профилактика КИН с помощью внутривенного введения 0,9 % физиологического раствора, при КАГ применялось контрастное вещество «Омнипак», среднее значение которого составило 147,7±16,7 мл. Всем пациентам за 1-2 дня до проведения КАГ

проводился биохимический анализ крови с определением уровней креатинина и мочевины. По данным КАГ в 76% случаев встречалось поражение правой коронарной артерии, реже – в бассейне левой коронарной артерии (ПМЖА И ОА по 44 %), в более половины случаев определялось многососудистое поражение, стентирование было проведено у 21 пациента (47%). Через 3 дня после проведения КАГ проводилась оценка концентрации креатинина и мочевины в крови. Помимо уровня креатинина также анализировались особенности лечения пациентов, причины ХБП и другие параметры. Через 3 дня после КАГ креатинин показал рост (с $107,1 \pm 10,1$ до $130,14 \pm 10,9$ мкмоль/л, $p=0,045$), мочевина - тенденцию к росту (с $7,62 \pm 0,372$ до $8,64 \pm 0,69$ ммоль/л, $p=0,089$). КИН определялась как повышение уровня сывороточного креатинина относительное ($>25\%$) или абсолютное (44 мкмоль/л) после введения РКВ по сравнению с исходным значением. КИН была зафиксирована у 12 из 45 пациентов, то есть в 26,7%, что сопоставимо с литературными данными у пациентов со сниженной экскреторной функции почек (Berns A.S., 1989). В исследовании Кобалавы Ж.Д. и соавт. (2015) КИН развивалась в 20% случаев, однако существовали отличия в контингенте исследуемых пациентов: больные включались с ИМ и анализировались все пациенты вне зависимости от СКФ.

Этап 2. Дизайн исследования слепой, проспективный, контролируемый, рандомизированный с активным контролем (имитацией прекондиционирования). На втором этапе исследовался нефропротективный эффект ИП. Был обследован 61 пациент с ИБС и ХБП 2-3а стадиями, которым проводилась плановая КАГ в соответствии с критериями включения и невключения, аналогичные приведенным в ретроспективном анализе, перед исследованием пациенты заполняли информированное согласие. Все пациенты получали терапию, соответствующую стандартам. У всех больных за 1-2 дня до проведения КАГ и через 3 дня после процедуры определялись уровни креатинина, мочевины и высокочувствительных показателей поражения почек – цистатина С и NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipokalin, липокалин-2) в плазме крови. После начального обследования проводилась рандомизация с помощью генератора случайных чисел (метод конвертов), и определялось, какая процедура будет проведена у больного: ИП или имитация ИП (иИП). При ИП давление в манжете тонометра поддерживалось на уровне + 50 мм рт. ст. к систолическому (САД), при иИП оно соответствовало диастолическому (ДАД) с целью «заслепления» пациента и повышения достоверности исследования. Процедура проводилась не позже, чем за 1 час до КАГ в виде трех 5-минутных циклов путём пережатия плечевой артерии манжеткой и 5-минутных циклов отдыха между ними (Рисунок 2). Первичными конечными точками определены развитие КИН, изменения уровня

нефрочувствительных биомаркеров, в том числе при сравнении между группами, а также отдельно в группах с ХБП 2 и 3а стадиями.

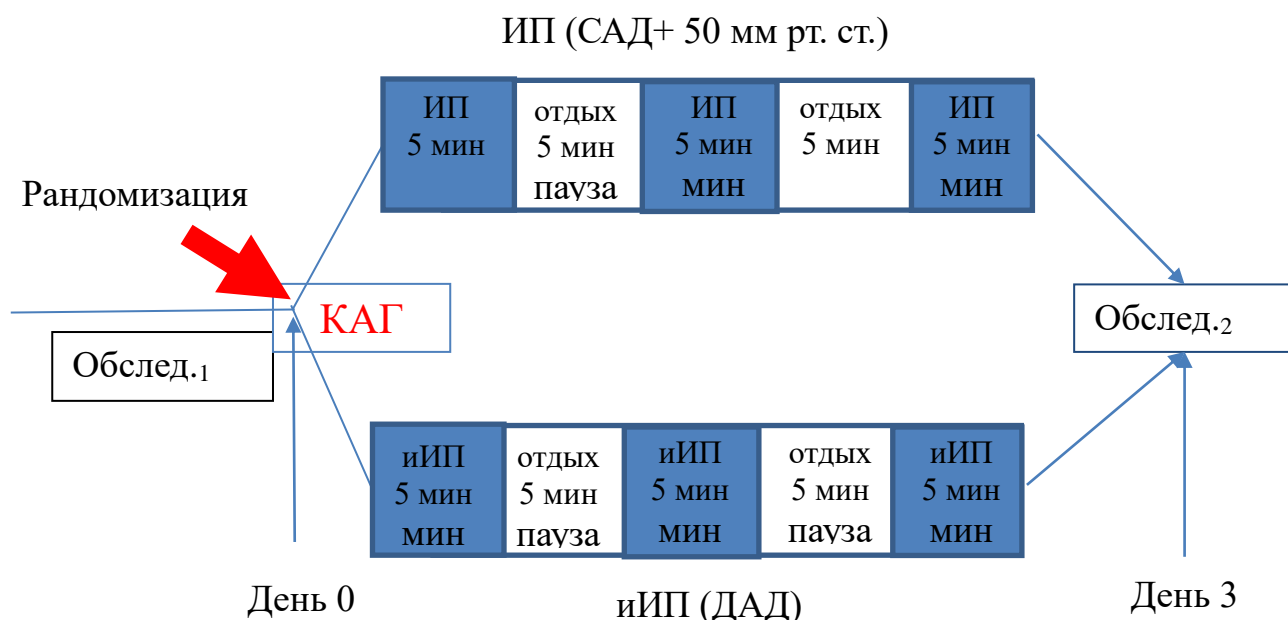


Рисунок 2 — Дизайн исследования (ИП — ишемическое прекондиционирование, иИП — его имитация, «Обслед. 1,2» — определение креатинина, мочевины, липокалина-2 и цистатина С).

После рандомизации в группу ИП распределен 31 пациент и 30 - в группу иИП. Характеристики обеих групп представлены в таблице 1, достоверных различий между ними согласно непараметрическому тесту Манна-Уитни отмечено не было. Средний возраст ($63,2 \pm 1,5$ против $61,1 \pm 1,7$ лет, $p=0,069$) и СКФ ($67,68 \pm 5,8$ против $63,7 \pm 5,4$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, $p=0,063$) в группе иИП недостоверно превышали таковые в группе ИП. По шкале Mehran в группе ИП преобладали пациенты с низким и умеренным риском (38,7% и 35,5%), в группе иИП более половины пациентов имели низкий риск (56,6%). Частота приёма бета-блокаторов, иАПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину, антагонистов кальция, статинов, сахароснижающих препаратов была сравнима между группами.

Таблица 1 - Сравнение групп пациентов с ИП и имитацией ИП

Параметр	Вся группа (n=61)	ИП (n=31)	иИП (n=30)
Возраст, лет	$62,4 \pm 1,2$	$61,1 \pm 1,7$	$63,2 \pm 1,5$
Пол, м/ж	51/10	23/8	25/5

Рост, см	169,9±1,2	170,2±1,4	172,8±1,3
Вес, кг	89,1±1,8	86,3±2,7	87,7±3,1
ИМТ, кг/м ²	30,4±0,8	30,1±0,8	29,9±1,4
Пораженные коронарные артерии:			
ПМЖА	32(52,4%)	19 (61,3%)	13 (43,3%)
ОА	29(47,5%)	15 (48,4%)	12 (40,0%)
ПКА	39(63,9%)	17 (54,8%)	22 (73,3%)
ИМ в анамнезе, п,	32 (52,6%)	12 (38,7%)	8 (26,6)
Курение, п	30 (49%)	16 (51,6%)	15 (50)
СД в анамнезе, п	22 (36,1 %)	10 (32,2%)	11 (36,6)
Стентирование			
- в анамнезе, случаев	27 (44,2%)	14 (45,2%)	16 (53,3%)
- проведено при КАГ	30 (49%)	14 (45,2%)	16 (51,6%)
Доза РВК «Омнипак», мл	154,7±11,3	156,3±15,1	149,8±14,4
Креатинин до КАГ, мкмоль/л	134,98±6,2	123,2±10,4	108,1±9,9
СКФ до КАГ, мл/мин/1,73 м ²	65,57±4,8	63,7±5,4	67,68 ±5,8
Госпитализация, сут.	5,3±1,5	5,1±1,5	5,3±0,8
Риск по шкале Mehran			
Низкий ≤ 5 баллов	29 (48%)	12 (38,7%)	17(56,6%)
Умеренный (6-10 баллов)	16 (28%)	11 (35,5%)	5(16,7%)
Высокий (11-15 баллов)	11(18%)	6 (19,3%)	5 (16,7%)
Очень высокий (11-15 баллов)	5(8%)	2 (6,5%)	3 (10%)

После проведения КАГ в среднем уровень креатинина у пациентов в группе ИП снизился со 123,2±10,4 до 120,4±8,92 мкмоль/л (p=0,078), а при имитации ИП - показал значительный рост (со 108,1±9,9 до 130,24±10,6, p=0,042), причём в 4 случаях креатинин возрастал более чем на 44 мкмоль/л, в 6 случаях – более чем на 25%. Мочевина показала аналогичную динамику (Таблица 2).

Таблица 2 — Изменение уровня креатинина и мочевины у пациентов (n=61) до и после КАГ в группах ИП и иИП

Изменение параметров	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л	
	ИП (n=31)	иИП (n=30)	ИП (n=31)	иИП (n=30)
До КАГ	123,2±10,4	108,1±9,9	9,24±1,34	8,24±0,74
После КАГ	120,4±8,92 (p=0,078)	130,24±10,6 (p=0,042)	8,03±1,02 (p=0,087)	8,58±0,84 (p=0,071)

Примечание: Здесь и далее достоверность в строчке «После КАГ» рассчитывалась между показателями азотистых шлаков до и после КАГ. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность различий между группами ИП и иИП.

После процедуры ИП критерии КИН (возрастание уровня креатинина на 44 мкмоль/л или рост на 25% от первоначального значения) были отмечены в одном случае из 31, после иИП – в 8 случаях из 30. Частота развития КИН в группах ИП и иИП составила соответственно 3,2% и 26,7% , $p=0,01$ (Рисунок 3).

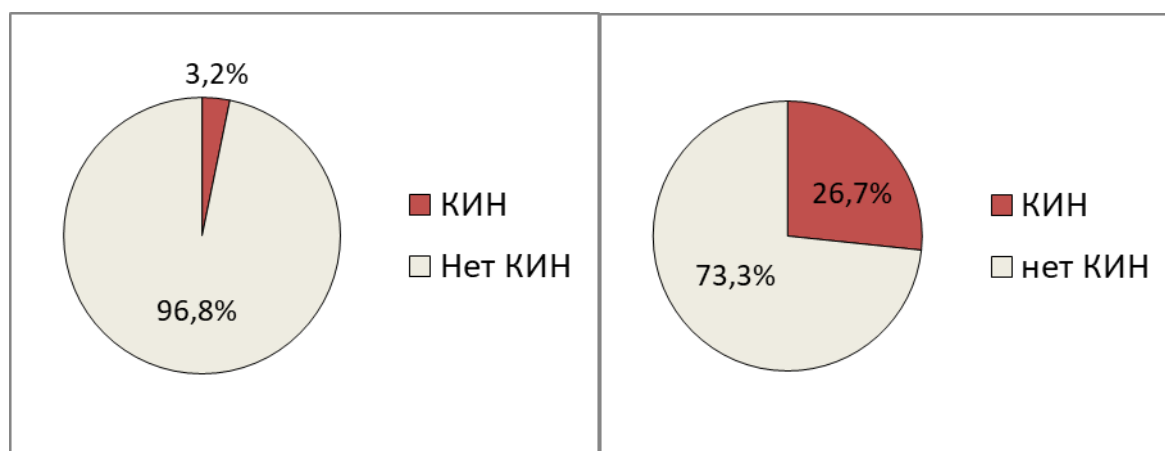


Рисунок 3 - Частота развития КИН в группе ИП (слева) и иИП (справа). Достоверность различий между группами $p=0,01$.

Липокалин-2 и цистатин С являются более ранними маркерами почечного повреждения, чем креатинин и мочевина. В группе ИП после КАГ уровень цистатина С (Таблица 3) снизился с $4,26 \pm 0,62$ до $3,1 \pm 0,27$ мг/мл ($p=0,037$). При оценке динамики липокалина-2 выявлено, что его содержание изменилось аналогичным образом, хотя достоверность различий не достигнута.

Таблица 3 — Изменения уровня цистатина С и липокалина-2 у пациентов (n=61) в группах ИП и иИП после коронарографии

	Цистатин С, мг/мл		Липокалин-2, пмоль/дл	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	4,26±0,62	3,4±0,41	15,78±3,97	8,42±2,8
После КАГ	3,1±0,27 (p=0,037)	3,79±0,48 (p=0,064)	12,94±2,98 (p=0,082)	13,06±3,27 (p=0,061)

Таким образом, в группе иИП КИН развилась в 8 из 30 (26,7%) случаях, что сопоставимо с приведёнными выше данными, полученными на первом этапе ретроспективного анализа частоты развития КИН. В группе ИП КИН развилась только в 1 из 31 (3,2%) случаев. В настоящем исследовании в группе ИП отмечено снижение уровня цистатина (p=0,037) и тенденция к снижению остальных биомаркеров (креатинин, мочеви́на, липокалин); в группе иИП - рост креатинина (p=0,042), мочеви́на, цистатин, липокалин имели тенденцию к увеличению.

Для оценки безопасности и кардиоваскулярных эффектов иИП/ИП было проанализировано влияние процедур на стандартные кардиоваскулярные биомаркеры: аспаратаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), креатинфосфокиназу (КФК-МВ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), а так же электролиты (натрий, калий) до и после КАГ. В обеих группах достоверных изменений ни по одному параметру (АСТ, АЛТ, КФК и ЛДГ, электролиты) отмечено не было (p>0,05).

Далее оценивались нефропротективные эффекты ИП/иИП отдельно в подгруппах с СКФ 45-59 мл/мин/1,73м², что соответствует стадии ХБП 3а (28 пациентов) и 60-89 мл/мин/1,73м² - стадии ХБП 2 (33 пациента). Среди пациентов с ХБП 3а стадиями (n=28) в группе ИП оказалось 15 пациентов, а в группе иИП - 13. Достоверных различий между ними ни по одному из представленных параметров отмечено не было. В группе ИП первоначальный уровень креатинина был несколько выше, чем в группе иИП (156,29±9,8 против 147,9±8,6 мкмоль/л, p=0,059), равно как и СКФ (43,5±4,7 против 41,8±4,2 мл/мин/1,73 м², p=0,068). Количество введенного контраста в группе иИП превысило в группе ИП (186,1±10,7 мл и 177,5±12,3 мл, p=0,067). Также группы были сравнимы по частоте курения, СД и ИМ в анамнезе. После КАГ у пациентов из группы ИП уровень креатинина (Таблица 4) в среднем снизился со 156,28±9,8 до 147,5±7,53 мкмоль/л (p=0,049), а при имитации ИП – вырос (со 147,9±8,6 до 165,1±9,4, p=0,027). После процедуры ИП КИН развилась в одном случае из 15 (6,7 %), после иИП – в 5 случаях из 13 (38,5%). Частота развития КИН между группами показала достоверность различий (p=0,041).

Уровень мочевины в группе ИП снизился (с $10,8 \pm 1,22$ ммоль/л до $9,4 \pm 1,06$ ($p=0,066$), при иИП – имел тенденцию к увеличению (с $8,73 \pm 0,69$ до $10,95 \pm 0,7$, $p=0,063$).

Таблица 4 — Изменение уровня креатинина и мочевины у пациентов до и после КАГ в группах ИП и иИП у больных с ХБП 3а стадии

Изменение параметров	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$156,28 \pm 9,8$	$147,9 \pm 8,6$	$10,8 \pm 1,22$	$8,73 \pm 0,69$
После КАГ	$147,5 \pm 7,53$ ($p=0,049$)	$165,1 \pm 9,4$ ($p=0,027$)	$9,4 \pm 1,06$ ($p=0,066$)	$10,95 \pm 0,7$ ($p=0,063$)

В группе иИП с СКФ $45-59$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ после КАГ была отмечена тенденция к увеличению цистатина С (Таблица 5) с $3,93 \pm 0,34$ мг/дл до $5,136 \pm 0,31$ ($p=0,079$), а в группе ИП отмечено снижение показателя с $4,84 \pm 0,57$ до $3,81 \pm 0,31$ ($p=0,042$). При оценке динамики липокалина-2 в группе иИП выявлен рост с $8,12 \pm 0,45$ до $12,42 \pm 0,29$ ($p=0,042$), в группе ИП – тенденция снижению с $19,71 \pm 1,74$ до $15,88 \pm 2,02$ ($p=0,077$).

Таблица 5 — Изменения уровня цистатина С и липокалина-2 в группах ИП и иИП с ИП и имитацией ИП у больных с ХБП 3а стадией до и после КАГ

	Цистатин С, мг/мл		Липокалин-2, пмоль/дл	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$4,84 \pm 0,57$	$3,93 \pm 0,34$	$19,71 \pm 1,74$	$8,12 \pm 0,45$
После КАГ	$3,81 \pm 0,31$ ($p=0,042$)	$5,14 \pm 0,31$ ($p=0,079$)	$15,88 \pm 2,02$ ($p=0,077$)	$12,42 \pm 0,29$ ($p=0,042$)

В подгруппе ИП у пациентов с ХБП 3а стадией отмечено снижение уровней креатинина ($p=0,049$) и цистатина ($p=0,042$), тенденция к снижению мочевины и липокалина; в группе иИП выросли показатели креатинина ($p=0,027$) и липокалина ($p=0,042$), и определялась тенденция к повышению мочевины и цистатина ($p>0,05$). При сравнении нефропротективного эффекта ИП и иИП в подгруппе с ХБП 3а стадии было показано значительное снижение частоты развития КИН в группе ИП (6,7 % против 38,5 %).

Пациентов с ХБП 2 стадией ($n=33$) в подгруппе ИП было 16 человек, а в группе иИП – 17. В группе ИП базовый уровень креатинина был несколько выше, чем в группе иИП ($87,5 \pm 9,5$

против $79,58 \pm 8,6$ мкмоль/л, $p=0,055$). СКФ в группе иИП оказалась незначительно выше, чем в группе ИП ($86,25 \pm 2,4$ и $85,4 \pm 3,5$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ соответственно, $p=0,074$). Среднее значение объёма вводимого контрастного вещества в группе ИП было несколько больше, чем в группе иИП ($130,2 \pm 12,4$ против $121,43 \pm 13,1$ мл, $p=0,062$). После КАГ уровень креатинина (Таблица 6) повысился как в группе ИП (с $87,5 \pm 7,4$ до $88,13 \pm 6,2$ мкмоль/л, $p=0,103$), так и иИП (с $79,58 \pm 8,6$ до $105,5 \pm 9,7$ мкмоль/л, $p=0,007$). Отмечены тенденции к изменению уровня мочевины: при ИП – к снижению (с $6,3 \pm 1,42$ до $5,48 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,076$), а при имитации ИП – к росту (с $6,56 \pm 0,65$ до $6,812 \pm 0,73$ ммоль/л, $p=0,173$).

Таблица 6 — Изменение уровня креатинина и мочевины у пациентов после КАГ в группах ИП и иИП в подгруппе со 2 стадией ХБП

Изменение параметров	Креатинин, мкмоль/л		Мочевина, ммоль/л	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$87,5 \pm 7,4$	$79,58 \pm 8,6$	$6,3 \pm 1,42$	$6,56 \pm 0,65$
После КАГ	$88,13 \pm 6,2$ ($p=0,103$)	$105,5 \pm 9,7$ ($p=0,007$)	$5,48 \pm 1,2$ ($p=0,076$)	$6,812 \pm 0,73$ ($p=0,173$)

В подгруппе ИП после КАГ ни один из критериев КИН среди 16 пациентов не был зафиксирован, в группе иИП – в 3 случаях из 17 (17,6 %, $p=0,079$). Уровень цистатина С (Таблица 7) в группе иИП имел тенденцию к увеличению ($p=0,078$), а группе ИП – к снижению ($p=0,099$). При оценке динамики липокалина-2 в группе ИП отмечена тенденция к снижению с $6,96 \pm 2,48$ мг/мл до $6,18 \pm 1,76$ ($p=0,083$), в группе иИП – рост с $8,41 \pm 2,8$ до $13,79 \pm 2,34$ ($p=0,038$).

Таблица 7 — Изменения уровня цистатина С и липокалина-2 в группах ИП и иИП после коронарографии в подгруппе ХБП 2 стадии

	Цистатин С, мг/мл		Липокалин-2, пмоль/дл	
	ИП	иИП	ИП	иИП
До КАГ	$2,5 \pm 0,59$	$2,37 \pm 0,36$	$6,96 \pm 2,48$	$8,41 \pm 2,8$
После КАГ	$2,37 \pm 0,31$ ($p=0,099$)	$2,96 \pm 0,37$ ($p=0,078$)	$6,18 \pm 1,76$ ($p=0,083$)	$13,79 \pm 2,34$ ($p=0,038$)

Таким образом, у пациентов с ХБП 2 стадией в группе ИП после проведения КАГ наблюдалась обратная тенденция к повышению уровня креатинина и закономерная тенденция к

снижению остальных биомаркеров (мочевина, цистатин, липокалин); в группе иИП в отношении креатинина отмечен рост ($p=0,007$), остальные биомаркеры имели тенденцию к росту. При сравнении эффекта ИП и иИП у пациентов с ХБП 2 стадией была показана тенденция к снижению частоты развития КИН в группе ИП (0% против 17,6 %, $p=0,079$).

Эти результаты соответствуют данным Er F. et al. (2012), который в своём исследовании показал снижение КИН после ИП на 28 % по сравнению с иИП, особенно принимая во внимание тот факт, что порог в исследовании СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², что меньше, чем в нашем исследовании (45-89 мл/мин/1,73 м²). Результаты исследования также согласуются с большинством проведённых аналогичных изысканий нефропротективных особенностей КИН (Hizoh I., 2002; Igarashi G., 2013; Er F., 2015), однако в нескольких из них не было получено позитивного эффекта ИП. В частности, Menting T.P. et al. (2015) не получили нефропротективного эффекта ИП на частоту развития КИН у пациентов с умеренным снижением КИН, но показали данный эффект у пациентов с высоким риском (≥ 11 пунктов по шкале Mehran). Аналогично в нашем исследовании в подгруппе пациентов с СКФ 45-59 мл/мин/ 1,73 м² ИП по сравнению с иИП достоверно уменьшало частоту КИН с 38,5% до 6,7% ($p=0,01$), в подгруппе СКФ с 60-89 мл/мин/ 1,73 м² была показана тенденция к снижению с 17,6% до 0 ($p=0,079$).

В итоге на втором этапе исследования был показан нефропротективный эффект ИП по сравнению с имитацией у пациентов с ИБС в сочетании с ХБП 2-3а стадий на плановой КАГ, причем эффективность предотвращения КИН обратно коррелирует со степенью исходного снижения СКФ. В группе иИП КИН развивалась в 26,7% случаев, а при проведении ИП – 3,2%. В тоже время сравнение между иИП/ИП в подгруппах изменений по большинству биомаркеров показало преимущество ИП перед иИП. В нашем исследовании в группе ИП был отмечен тренд к снижению всех исследуемых биомаркеров после КАГ, а в группе иИП – к его повышению.

Этап 3. Динамическое наблюдение после проведения ишемического прекондиционирования или его имитации, анализ неблагоприятных событий после проведения КАГ и динамики концентрации мочевины и креатинина.

На третьем этапе проведено динамическое наблюдение через 1 год ($356 \pm 14,3$ дней) пациентов ($n=61$), участвовавших во втором этапе. Телефонный контакт был потерян с 5 пациентами, они соответственно прекратили дальнейшее исследование, динамическому наблюдению подлежало 56 пациентов. Были проанализированы следующие конечные точки: смертельные исходы, ИМ, инсульты, хирургические реваскуляризации миокарда (шунтирование/стентирование), перевод на программный гемодиализ, изменение концентрации

азотистых шлаков (креатинина и мочевины) по сравнению с концентрацией при выписке из стационара годичной давности. За этот период умерло 5 пациентов (8,9%), 1 пациент был переведён на гемодиализ (1,8%), произведено 9 (16,1%) реваскуляризаций миокарда (1 шунтирование и 8 стентирований), зарегистрировано 2 ИМ (3,6%) и 2 инсульта (3,6%). Далее проводилось сравнение между группами ИП и иИП (Таблица 8). Время динамического наблюдения достоверно не различалось между группами ($p>0,05$). Если частоты смертельных исходов (3 против 2), реваскуляризаций (5 против 4) были сравнимы между собой, то перевод на гемодиализ, а так же ОИМ и ОНМК были отмечены только в группе иИП.

Таблица 8 - Сравнение групп пациентов с ИП и имитацией ИП

Параметр	ИП	иИП	Хи-квадрат
n, чел	28	28	-
Follow-up анализ, дней	355,4±11,8	354,1±10,9	-
Смертей, n (%)	3 (10,7)	2 (7,1)	0,606
Реваскуляризаций, n (%), в т. ч.	5 (17,9)	4 (14,3)	0,672
Стентирование	5 (17,9)	3 (10,7)	
Шунтирование	-	1 (3,6)	
ИМ, n (%)	-	2 (7,1)	0,158
Инсульты, n (%)	-	2 (7,1)	0,158
Перевод на гемодиализ, n (%)	-	1 (3,6)	0,323

При анализе азотистых шлаков у 51 пациента (56 минус 5 умерших) через 1 год показатели с момента выписки достоверно не изменились ($p>0,05$), отмечена тенденция к росту креатинина (с $125,8\pm 9,3$ до $128,1\pm 10,6$ мкмоль/л) и мочевины (с $7,9\pm 0,8$ до $11,1\pm 1,3$ ммоль/л). При сравнении изменения концентрации биомаркеров отдельно в группах ИП (n=25) и иИП (n=26) креатинин имел тенденцию к росту в обеих группах: в группе ИП (при выписке $121,9\pm 8,98$ мкмоль/л против $123,2\pm 11,8$ мкмоль/л через 1 год, $p=0,47$) и группе иИП ($128,71\pm 10,9$ мкмоль/л против $131,8\pm 10,6$ мкмоль/л, $p=0,51$). Уровень мочевины аналогично достоверно не различался между собой в обеих группах и имел тенденцию к росту ($p>0,05$).

Полученные тенденции совпадают с данными нескольких исследований (Newman D.J. et al., 1995; McCullough P.A. et al., 2008; Menting T.P. et al., 2015) по снижению частоты развития КИН и частоты ИМ при использовании ИП. В частности, в исследовании Liu et al. (2014) снизило

частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 месяцев после ИП при проведении КАГ. По данным Lindsey J. et al. (2004) в ретроспективном исследовании 5967 пациентов с КАГ с нормальной функцией почек у пациентов, у которых развилась КИН (3,5%; n = 208), была значительно выше однолетняя частота ИМ (24,0 % против 11,6; $p < 0,005$) и смертность в течение 1 года (9,5 % против 2,7; $p < 0,005$).

Таким образом, в ретроспективном неконтролируемом исследовании у 45 пациентов с ИБС и ХБП 2 и 3а стадиями было отмечено развитие КИН в 26,7% случаев. В рандомизированном контролируемом исследовании при сравнении ИП и иИП было показано значительное снижение частоты КИН при проведении ИП (3,2% против 26,7%, $p = 0,01$), причем нефропротективный эффект был более значительным у пациентов с ХБП 3а стадии ($p = 0,010$) по сравнению с ХБП 2 ($p = 0,079$). Через 1 год наблюдения различий в частоте госпитализаций, реваскуляризации, смертельных случаев между группами выявлено не было; ИП не оказывало влияние на концентрацию мочевины и креатинина; отмечена тенденция по снижению частоты ИМ, ОНМК и перевода на гемодиализ в группе ИП. Таким образом, были показаны протективные эффекты ишемического прекондиционирования после проведения КАГ у больных с ИБС и ХБП 2-3а стадий.

Выводы

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании ХБП 2-3а стадий при проведении плановой коронарографии достоверно повышался уровень креатинина ($p = 0,045$), и контраст-индуцированная нефропатия развивалась в 26,7 % случаях.

2. Ишемическое прекондиционирование при проведении плановой коронарографии у пациентов с ИБС в сочетании с ХБП 2-3а стадий уменьшило риск развития контраст-индуцированной нефропатии по сравнению с имитацией (3,2 % против 26,7 %, $p = 0,010$), то есть на 23,5 %. В подгруппе пациентов с ХБП 3а стадии ишемическое прекондиционирование по сравнению с имитацией достоверно уменьшало частоту контраст-индуцированной нефропатии на 31,8% ($p = 0,041$), а с ХБП 2 стадии – на 17,6 % ($p = 0,079$), т.е. в подгруппе больных с ХБП 3а нефропротективный эффект прекондиционирования был более значителен, чем в подгруппе с ХБП 2.

3. Ишемическое прекондиционирование по сравнению с имитацией после плановой коронароангиографии вызвало достоверное снижение уровня цистатина С ($p = 0,037$) и тенденцию к снижению остальных биомаркеров: креатинина ($p = 0,078$), мочевины ($p = 0,087$) и липокалина-2 ($p = 0,082$). При имитации прекондиционирования после коронарографии выявлен достоверный

рост креатинина ($p=0,042$) и тенденция к росту остальных биомаркеров. При сравнении уровня сывороточных биомаркеров до и после коронароангиографии отмечена тенденция к снижению ЛДГ и АСТ в группе ишемического прекондиционирования ($p>0,05$).

4. При динамическом наблюдении через 1 год после проведения коронароангиографии ишемическое прекондиционирование не влияло на частоту повторной коронарной реваскуляризации и смертельных исходов, а также на уровень креатинина и мочевины. Через 1 год в группе ишемического прекондиционирования в отличие от имитации отмечалась тенденция к уменьшению частоты инфарктов миокарда, нарушений мозгового кровообращения и переводов на гемодиализ.

Практические рекомендации

1. Пациентам с ХБП 2-3а стадий перед проведением плановой коронарографии рекомендуется определение нефрочувствительных маркеров (креатинина, мочевины, цистатина С и липокалина до и после процедуры).

2. Пациентам с наличием ХБП 2-3а стадий рекомендуется непосредственно перед плановой коронарографией проводить процедуру ишемического прекондиционирования с целью предотвращения контраст- индуцированной нефропатии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Контраст-индуцированная нефропатия при коронароангиографии / **А.Р. Дунаева**, Е.С. Щербакова, Т.Н. Хафизов, Н.Ш. Загидуллин // **Практическая медицина**. - 2014. - № 3. - С. 35-38.

2. Щербакова, Е.С. Ишемическое прекондиционирование в клинике внутренних болезней и сосудистой хирургии / Е.С. Щербакова, Н.Ш. Загидуллин, **А.Р. Дунаева** // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - № 1. - С. 119-123.

3. Влияние ишемического прекондиционирования на артериальную ригидность и вариабельность ритма сердца при ишемической болезни сердца / Е.С. Щербакова, Ю.Ф. Сафина, Н.Ш. Загидуллин, **А.Р. Дунаева** // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – М., 2015. - С. 692.

4. Возможности ишемического прекондиционирования для профилактики контраст-индуцированной нефропатии при плановой коронарографии / Н.Ш. Загидуллин, Ю.Ф. Сафина, Ш.З. Загидуллин, Е.С. Щербакова, **А.Р. Дунаева** // Материалы российского национального конгресса кардиологов. – М., 2015. - С. 230.

5. Ишемическое прекондиционирование у больных с ишемической болезнью сердца в перекрестном исследовании / Н.Ш. Загидуллин, Е.С. Щербакова, Ш.З. Загидуллин, **А.Р. Дунаева** // **Дневник казанской медицинской школы**. - 2015. - № 4. - С. 18-23.
6. Ischemic preconditioning in contrast-induced nephropathy prophylactics in patients with mild chronic kidney failure / N. Zagidullin, E. Sherbakova, S. Zagidullin, **A. Dunayeva** // *Atheroscleros. J.* - 2016. - № 7. - P. 152.
7. Nephroprotective effect of ischemic preconditioning in contrast-induced nephropathy in patients with mild chronic kidney failure / D.F. Gareeva, N.S. Zagidullin, T. Nafizov, Sh.Z. Zagidullin, **A.R. Dunayeva** // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, Issue Suppl. 1. – P. 6489.
8. Nephroprotective effects of remote ischemic preconditioning in coronary angiography / N.S. Zagidullin, **A.R. Dunayeva**, V.V. Plechev [et al.] // **Clin. Hemorheol. Microcirc.** — 2017. — Vol. 65, № 3. — P. 299-307.
9. Nephroprotective effects of remote ischemic preconditioning in coronary angiography / N. Zagidullin, E. Sherbakova, Sh. Zagidullin, **A. Dunayeva** // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2017. – Vol. 69, № 11. – P. 111.
10. Возможности ишемического прекондиционирования в профилактике контраст-индуцированной нефропатии при ангиографии / Ш.З. Загидуллин, Н.Ш. Загидуллин, **А.Р. Дунаева** [и др.] // **Дневник казанской медицинской школы**. - 2017. - № 3 (17). - С. 14-19.
11. Загидуллин, Н.Ш. Кардио – и нефропротекция ишемического прекондиционирования при плановой коронарографии в отдаленном периоде / Н.Ш. Загидуллин, **А.Р. Дунаева** // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2018. – Т. 3, № 3 (75). – С. 108.
12. Загидуллин, Н.Ш. Нефропротекция ишемического прекондиционирования при плановой коронарографии / Н.Ш. Загидуллин, **А.Р. Дунаева** // **Медицинский вестник Башкортостана**. – 2018. – Т. 3, № 3 (75). – С. 108.
13. Профилактика осложнений при чрескожном коронарном вмешательстве у больных ишемической болезнью сердца / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.Е. Николаева, И.В. Бузаев, В.Ш. Ишметов, Л.Г. Чудновец, **А.Р. Дунаева** [и др.]. – Уфа: ГБУЗ РКЦ: ФГБОУ ВО БГМУ «Башбиомед», 2018. – 344 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК	– антагонисты кальция
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АТФ	– аденозинтрифосфат
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АРА-2	– антагонисты к рецепторам ангиотензина 2
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину
ГД	– гемодиализ
ДАД	– диастолическое артериальное давление
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИКВ-ОПП	– индуцированное контрастом острое почечное поражение
ИМ	– инфаркт миокарда
ИП	– ишемическое прекондиционирование
иИП	– имитация ишемического прекондиционирования
КАГ	– коронароангиография
КИН	– контраст-индуцированная нефропатия
КИ ОПН	– контрастиндуцированная почечная недостаточность
КФК	– креатинфосфокиназа
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа МВ-фракция
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
НАЦ	–N-ацетилцистеин
ОКС	– острый коронарный синдром
ОКСпST	– острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПП	– острое повреждение почек
РКВ	– рентген-контрастное вещество
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СК	– сывороточный креатинин

СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ФК	– функциональный класс
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ХМТ ЭКГ	– холтеровское мониторирование ЭКГ