

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРРАХИМОВА**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
имени И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.24.694

На правах рукописи
УДК 616.61:616.1(575.2)(043)

САГЫНБАЕВА ГУЛЗИРА АСКАРБЕКОВНА

**КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРОЙ КОНТРАСТ – ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У
БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.04 - внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2025

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева.

Научный руководитель: **Калиев Рысбек**
доктор медицинских наук, профессор,
кафедры факультетской терапии Кыргызской
государственной медицинской академии
имени И. К. Ахунбаева

Официальные оппоненты: **Сарыбаев Акпай Шогайбович**
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отделения
легочной гипертензии и горной медицины
НЦКТ имени академика Мирсаида
Миррахимова МЗ КР

Джунусбекова Гүльнара Алдешовна
доктор медицинских наук, доцент,
и. о. профессора кафедры кардиологии
Казахского Национального медицинского
университета имени С. Д. Асфендиярова,
г. Алматы

Ведущая организация: Казахский Национальный университет имени Аль - Фараби, факультет медицины и общественного здравоохранения, (050040, Республика Казахстан, Алматы, пр. Аль - Фараби, 71)

Защита диссертации состоится «20» февраля 2025 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.24.694 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, соучредитель Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3, лекционный зал научно-образовательного отдела Национального центра кардиологии и терапии. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации <https://vc.vak.kg/b/142-osc-4fa-33q>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (720040, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3), Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92) и на сайте НАК ПКР: <http://vak.kg>.

Автореферат разослан «16» января 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



С. С. Абилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Контраст – индуцированное острое повреждение почек является ятрогенным заболеванием, возникающим после введения йодсодержащего контрастного препарата при отсутствии других причин [A. S. Berns, 1989; M. W. Rich, 1990]. Контраст – индуцированная нефропатия (КИН) является третьей по частоте причиной госпитального острого повреждения почек [N. Shusterman, 1987] и приблизительно 1% пациентов подвергается гемодиализу [J. Golshahi, 2014]. Несмотря на то, что КИН является достаточно известным заболеванием, особенности клинико – функциональных проявлений среди различных предшествующих состояний изучены недостаточно. При коронарной болезни сердца (КБС) проявления КИН, по некоторым данным, ассоциированы наличием уже исходно сочетаний разных риск факторов, а именно, сахарного диабета, артериальной гипертензии, возраста [R. Mehran, 2004]. Открытие эндотелий - зависимого фактора релаксации [R. F. Furchgott, 1980], риска развития КИН и маркеров для предупреждения и ранней диагностики данной патологии, а также разработка методов профилактики КИН вызвало интерес к сосудистой эндотелиальной функции, и дало развитие новому направлению исследований – эндотелиальной дисфункции, как основного фактора патогенеза изменений сосудов и необходимости ее терапевтической коррекции [И. С. Северина, 2000]. Эндотелиальная NO - синтаза (Type III, NOS-3, eNOS), является ключевым ферментом, который участвует в гомеостатическом контроле сосудистого тонуса, гломерулярной микроциркуляции и других процессах [U. Forstermann, 1994].

Прием N - ацетилцистеина является популярным подходом для снижения риска развития КИН, поскольку он оказывает вазодилататорный эффект на сосуды почек и обладает свойствами антиоксиданта [H. C. Lee, 2012]. Еще одним препаратом, который потенциально может снизить риск развития КИН, является этилметилгидроксипиридина сукцинат. Механизм нефропротекторного действия препарата в профилактике КИН определяется его антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами. В частности, он эффективно ингибирует перекисное окисление липидов биомембран [S. Goto, 1997], активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов [P. П. Евстигнеева, 1998]. Возможное выявление ренопротекторных свойств открывает новые перспективы его использования для предупреждения КИН.

Связь темы диссертации с крупными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. Тема инициативная.

Цель исследования. Изучить клинико - функциональные особенности и роль полиморфизма гена эндотелиальной NO - синтазы в развитии острой контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца для выяснения целесообразности применения N - ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцината при разработке методов профилактики

Задачи исследования:

1. Изучить клинико - функциональные особенности острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.
2. Выявить связь полиморфизма гена эндотелиальной NO - синтазы с развитием контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.
3. Оценить возможности N - ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцината для предупреждения контраст - индуцированной нефропатии.

Научная новизна полученных результатов. Впервые изучены клинико – функциональные особенности острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца при проведении чрескожного коронарного вмешательства с использованием неионизированного, низкоосмолярного трийодированного контрастного вещества – иопромид. Выявлены не описанные ранее ассоциации ряда показателей с развитием острой контраст – индуцированной нефропатии. Впервые обнаружена взаимосвязь развития контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца с носительством TT генотипа гена эндотелиальной NO - синтазы. Оценены возможности N - ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцината для предупреждения контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.

Практическая значимость полученных результатов. Для улучшения стратификации риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств рекомендуется использование следующих показателей: повышенный уровень палочкоядерных лейкоцитов и триглицеридов, высокая частота сердечных сокращений и наличие TT генотипа эндотелиальной NO - синтазы. Данные полученные в ходе настоящего исследования позволили также определить наличие выраженной тенденции к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств при профилактическом назначении этилметилгидроксипиридина сукцината, однако его влияние на риск развития контраст – индуцированной нефропатии носило лишь характер тенденции (95% ДИ 0,18-1,27, $p>0,05$). Поэтому для уточнения роли препарата в профилактике контраст – индуцированной нефропатии необходимо проведение более масштабных исследований.

Результаты исследования внедрены в практику Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики (от 19.04.2022г).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У больных коронарной болезнью сердца при проведении эндоваскулярных вмешательств частота развития острой контраст – индуцированной нефропатии оказалась несколько больше расчетной.

2. Развитие острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца ассоциировалось с воспалительными изменениями в общем анализе крови, повышенным уровнем триглицеридов, учащением частоты сердечных сокращений.

3. Генотип ТТ гена eNOS ассоциировалось с развитием острой контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств.

4. На фоне профилактического применения N - ацетилцистеина не было выявлено значимого снижения риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца. При превентивном применении этилметилгидроксипиридина сукцината у больных коронарной болезнью сердца отмечалась выраженная тенденция к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии.

Личный вклад соискателя. Анализ данных литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организация выполнения исследования, сбор первичного материала, анализ и статистическая обработка полученных результатов, написание научных статей и диссертации выполнены лично автором. Участвовала в определении генетического полиморфизма эндотелиальной нитроксидсинтазы.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены и обсуждены на онлайн мастер - классе в рамках школы нефролога для интернов, резидентов, докторантов, профессоров, преподавателей Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева, Рязанского государственного медицинского университета имени И. П. Павлова в некоммерческом акционерном обществе «Медицинский Университет Семей» (Алматы, 2020г).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано пять научных статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Национальной аттестационной комиссией при Президенте Кыргызской Республики.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, списка сокращений, 4 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Материал диссертации изложен на

111 страницах машинописного текста, иллюстрирован 15 таблицами и 8 рисунками. Библиографический указатель содержит 182 источника, из них 163 автора дальнего зарубежья.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» отражены факторы риска, современные подходы к определению и профилактике острой контраст – индуцированной нефропатии. В главе описаны особенности развития, эпидемиологии, патофизиологии, а также диагностики и прогноза КИН.

Во второй главе «Методология и методы исследования» дана клиническая характеристика пациентов, описаны методы исследования. Выполнено проспективное и когортное исследование.

Объект исследования: 184 больных с КБС, из них 32 с острой КИН и 152 без КИН.

Предмет исследования: определение клинико - функциональных особенностей острой КИН у больных КБС.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач были обследованы 184 пациента, проходивших стационарное лечение в клинических отделениях Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики.

Критерии включения: мужчины и женщины с КБС в возрасте до 70 лет, которым проведено ЧКВ, ИМТ от 15 до 40 кг/м².

Критерии исключения: из исследования были исключены пациенты старше 70 лет, больные со вторичными формами артериальной гипертензии (АГ), гипертонической болезнью (ГБ) с поражением органов мишеней, пациенты с сердечной недостаточностью (функциональный класс (ФК) III-IV NYHA), имеющие клинические и лабораторные признаки печеночной недостаточности, хронической болезнью почек (ХБП) С3б и С5, с нефротическим синдромом, заболеваниями крови (анемия и др.), онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, инсулинозависимый, диабетической нефропатией, гиперурикемией, применяющих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), циклоспорин, аминогликозиды, амфотерицин и другие нефротоксические препараты, а также имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на рентгенконтраст.

На первом этапе исследования изучена частота развития и особенности контраст-индуцированной нефропатии у больных КБС при проведении эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастного агента – иопромид («Ультравист»). Тип исследования: случай-контроль.

Диагноз КБС верифицировался по общепринятым критериям, основанным на данных клинического обследования, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, велоэргометрическую пробу, а также данные коронарографии (КАГ).

Возникновение КИН диагностировали по общепринятым критериям, а именно при повышении концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr) более чем на 25% от исходного уровня или более чем на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) или уменьшении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) после введения йодконтрастного агента в течение 48-72 часов при отсутствии других причин ухудшения функции почек [A.S. Berns, 1989; M.W. Rich, 1990].

У подавляющего большинства обследуемых больных не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, поэтому определение почасового диуреза было затруднено.

Группу без КИН составили 152, а с КИН - 32 пациента. Пациентам обеих групп было проведено полное общеклиническое обследование с выяснением жалоб, анамнеза заболевания и объективного осмотра, антропометрические и биохимические исследования, включая определение клиренса креатинина по формуле СКД-ЕРІ [A. S. Levey, 2009], инструментальное обследование и КАГ. Изучен полиморфизм гена eNOS. У всех пациентов был рассчитан риск развития КИН по шкале Mehran R [R. Mehran, 2004].

Исследование полиморфного локуса гена e-NOS проводили в НИИ молекулярной биологии и медицины при НЦКТ имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения КР. Результаты ПЦР и рестрикции детектировали в 3 % агарозном геле и фотографировали геле-документирующей системой Gel-Doc-It, UVP (Bio-Rad) (рисунок 2.1).

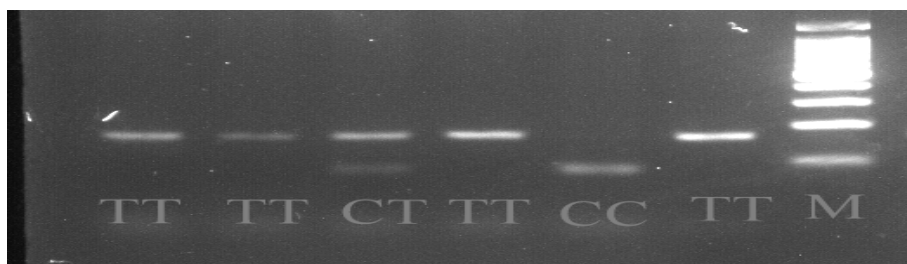


Рисунок 2.1 – Электрофоретическое разделение генотипов полиморфного локуса T786C гена eNOS в 3%-м агарозном геле, где генотипу TT соответствуют фрагмент ДНК длиной 164 п.н., СТ – 164 и 82 п.н., СС – 82 п.н. М – ДНК-маркер молекулярных весов 100–1000 п. н.

На втором этапе исследования мы изучили эффективность профилактики острой КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств. Тип исследования: когортное с вмешательством. В зависимости от метода профилактики КИН пациенты были рандомизированы на 3 группы. 1-ю группу составили 60 пациентов, которые получали N - ацетилцистеин 600 мг по 1 таблетке 2 раза день за 2 дня до и 2 дня после КАГ исследования. Во 2-ю группу вошли 60 больных, которые получали этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг по 1 таблетке 2 раза в день за 2 дня и 2 дня после КАГ исследования. В 3-ю группу (контрольную) вошли 64 пациента, не получающих препаратов для профилактики КИН. В выделенных группах оценивалась частота развития КИН, а также проводился анализ эффективности применяемых методов профилактики данного осложнения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета стандартных статистических программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лилефорса. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ при нормальном распределении признака и в виде Me (25 и 75 процентиль) – при ассиметричном распределении. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. При множественных сравнениях использовались критерии Крускала-Уолиса и дисперсионный анализ с вычислением коэффициента F и последующим post-hoc анализом с использованием LCD теста. Для оценки качественного признака использованы таблицы сопряженности. Качественные данные представлены в виде абсолютного числа больных с данным признаком и процента от их количества в группе. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям равновесия Харди-Вайнберга и для сравнения частот генотипов и аллелей в выборках больных и здоровых использовался критерий χ^2 . Ассоциации аллелей и генотипов с предрасположенностью к заболеванию оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки прогностической значимости различных факторов в развитии контраст - индуцированной нефропатии применялся логистический регрессионный анализ. Различия считались значимыми при достижении вероятности $p < 0,05$.

В третьей главе представлены основные результаты исследования и их обсуждение. Клинико – функциональные особенности и факторы, ассоциированные с развитием контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.

Частота развития КИН у пациентов КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств на первом этапе исследования имело место у 32 пациентов из 184 больных, включенных в исследование, что составила 17,2%. Расчетная частота развития КИН у обследованных пациентов по шкале Мехрана составляла: для развития контраст - индуцированного острого повреждения почек (КИОПП) – $8,2 \pm 2,6\%$, для острого повреждения почек (ОПП), потребовавшего гемодиализа – $0,06 \pm 0,11\%$

Для дальнейшего изучения особенностей КИН и факторов риска её развития все обследованные пациенты с КБС были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 32 пациента, у которых после проведения эндоваскулярного вмешательства по поводу КБС развилась КИН. Во 2-ю группу были включены 152 больных без развития КИН.

В выделенных группах пациенты, перенесшие КИН, значимо чаще страдали острым коронарным синдромом в том числе острым инфарктом миокарда (25% против 11,8%, $p < 0,05$). В то же время при наличии острых форм КБС, в данной группе пациентов выявлялось менее тяжелое их течение в виде нестабильной стенокардии (31,3% против 62% в группе без КИН, $p < 0,001$). По частоте встречаемости других форм КБС выделенные группы существенно не различались ($p > 0,05$).

При анализе частоты встречаемости гемодинамических и метаболических факторов риска у больных с/без КИН были получены следующие данные. Среди пациентов с КБС, у которых после эндоваскулярных вмешательств развилась КИН, преобладали мужчины, регистрировалась меньшая частота артериальной гипертензии (43,7% против 68,4%, $p < 0,01$) и большая встречаемость сахарного диабета (12,5% против 2,6%, $p < 0,05$). Хотя частота дислипидемий в целом в выделенных группах значимо не отличалась, у пациентов с КИН регистрировались более высокие уровни триглицеридов (ТГ) сыворотки крови ($2,08 \pm 1,45$ ммоль/л против $1,56 \pm 0,80$ ммоль/л в группе без КИН, $p < 0,005$). Кроме этого, обращала на себя внимание большая частота сердечных сокращений (ЧСС) в группе пациентов с КИН ($84,3 \pm 21,7$ уд/мин против $72,9 \pm 12,8$ уд/мин, $p < 0,025$).

Значимых различий между группами по уровням систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), индексу массы тела (ИМТ), частоте ожирения, подагры, курения, а также содержанию электролитов сыворотки крови не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе исходного состояния функции почек и их фильтрационной

способности оказалось, что группы пациентов с/без КИН не отличались по уровню креатинина ($p > 0,05$), а также СКФ ($p > 0,05$). Так, у больных с КИН уровень креатинина сыворотки крови составлял 94 ± 15 мкмоль/л, а у больных без КИН - 90 ± 15 мкмоль/л ($p > 0,05$). Аналогично показатели СКФ в указанных группах составили соответственно 77 ± 24 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и 80 ± 13 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p > 0,05$).

При анализе состояния функции почек и их фильтрационной способности через 48-72 часа после КАГ оказалось, что группы пациентов с/без КИН отличались по уровню креатинина ($p > 0,05$), а также СКФ ($p > 0,05$). Так, у больных с КИН уровень креатинина сыворотки крови составлял 131 ± 41 мкмоль/л, а у больных без КИН - 90 ± 16 мкмоль/л ($p > 0,05$). Аналогично показатели СКФ в указанных группах составили соответственно 56 ± 19 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и 75 ± 13 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p > 0,05$).

При анализе уровней тропонина I сыворотки крови у больных КБС с/без КИН уровень данного биомаркера был значительно выше у пациентов, у которых после проведения эндоваскулярного вмешательства развилась КИН ($0,14 \pm 0,31$ ммоль/л против $0,01 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,01$), что подтверждало наличие ассоциации между развитием КИН и ОИМ.

Проанализирована частота применяемых лекарственных препаратов в выделенных группах пациентов. Больные с развившейся КИН существенно реже принимали препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) (75% против 92,1%, $p < 0,005$). По частоте применения других препаратов, в том числе антагонистов кальция (АК), блокаторов системы ренин – ангиотензиновой системы (РАС), двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), а также статинов анализируемые группы значимо не различались ($p > 0,05$).

Итак, проведенный анализ показал, что у пациентов с КБС после эндоваскулярных вмешательств развитие КИН ассоциировалось с мужским полом, наличием сахарного диабета, инфаркта миокарда, аневризмы сердца, высоким уровнем тропонина I и триглицеридов, а также более редким использованием АСК.

У больных КБС с/без КИН выявляются существенные различия показателей как красной, так и белой крови. Так, у больных с КИН выявлялся более высокий уровень гемоглобина ($p < 0,05$), эритроцитов ($p < 0,01$) и гематокрита ($p < 0,01$) в сравнении с пациентами без КИН. Кроме того, у больных с КИН значительно чаще регистрировались воспалительные изменения в общем анализе крови. Так, уровень лейкоцитов крови у пациентов с КИН составил $8,36 \pm 2,47 \times 10^9$ /л, что было существенно выше, чем у пациентов без КИН ($6,90 \pm 2,02 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$). Причем наиболее выраженные различия наблюдались в содержании молодых форм (палочкоядерных) лейкоцитов, количество которых у больных с КИН достигало $6,5 \pm 2,4\%$ (против $4,4 \pm 3,1\%$ у больных без КИН, $p < 0,01$).

При сравнительном анализе данных эхокардиографии оказалось, что выделенные группы больных КБС значительно не различались по размерам полостей сердца, толщины его стенок и сократительной способности левого желудочка. Конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ) в 1-ой группе пациентов составил $5,09 \pm 0,40$ см, а конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ) - $3,54 \pm 0,42$ см, что значительно не отличалось от значений аналогичных показателей больных 2-ой группы ($5,08 \pm 0,41$ см и $3,42 \pm 0,46$ см соответственно, $p > 0,05$). Фракция выброса левого желудочка (ФВ) в 1-ой и 2-ой группах больных составила соответственно $55 \pm 10\%$ и $56 \pm 8\%$ ($p > 0,05$). Не отмечалось значимых различий и в толщине стенок левого и правого желудочков ($p > 0,05$). В то же время у пациентов с КИН регистрировался существенно больший передне - задний размер левого предсердия (ПЗРЛП) ($4,01 \pm 0,38$ см против $3,72 \pm 0,54$ см у больных без КИН, $p < 0,025$). При этом у больных 1-ой группы величина соотношения Е/А оказалась выше ($p < 0,05$ в сравнении с аналогичным показателем 2-ой группы) и, составляя $1,16 \pm 0,78$ см, находилась в диапазоне нормальных значений. По нашему мнению, подобное повышение соотношения Е/А на фоне дилатации левого предсердия у пациентов 1-ой группы, свидетельствует о наличии у них диастолической дисфункции по псевдонормальному типу.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3.1 полученное нами распределение аллелей гена eNOS демонстрирует значимое преобладание частоты встречаемости Т-аллеля (Т-аллель – 84,2%, С-аллель – 15,8%).



Рисунок 3.1 – Частота встречаемости аллелей (в%) гена эндотелиальной нитроксидсинтазы среди обследованных пациентов общей группы.

Представленность генотипов гена eNOS среди обследованных нами пациентов составила для генотипа ТТ – 72,8%, для генотипа ТС – 22,8%, для генотипа СС – 4,4%. Наблюдаемое распределение генотипов находилось в равновесии Харди-Вайнберга (рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Частота встречаемости генотипов (в%) гена эндотелиальной нитрооксидсинтазы среди обследованных пациентов общей группы.

Проведенный сравнительный анализ частот встречаемости аллелей гена eNOS среди пациентов с КБС с/без КИН продемонстрировал наличие ассоциации данных аллельных вариантов с развитием КИН после эндоваскулярных вмешательств ($\chi^2=5,28$, $p=0,02$). Так, частота аллеля Т в группе пациентов с КИН составила 93,75% и была значимо выше частоты этого аллеля в группе больных КБС без КИН (82,2%, $p=0,02$). Напротив, частота аллеля С у больных с КИН оказалась значимо ниже (6,25% против 17,8%, $p=0,02$).

Анализ частотного распределения генотипов в выделенных группах также продемонстрировал наличие ассоциации с развитием КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств ($\chi^2=4,21$, $p=0,04$). В частности, частота встречаемости генотипа ТТ среди пациентов с КИН составил 87,5%, оказалась значимо выше, чем у пациентов без КИН (69,7%, $p<0,05$). Распространенность других генотипов (ТС и СС) в сравниваемых группах значимо не различалась ($p>0,05$). Носительство аллеля Т в гомозиготном варианте (генотип ТТ) ассоциируется с развитием контраст-индуцированной нефропатии у больных с КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств.

Для выявления независимых предикторов развития КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств использовали метод логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовалось наличие КИН. В качестве независимых переменных в модель вошли факторы, продемонстрировавшие в нашем исследовании взаимосвязь с КИН, а именно: возраст, мужской пол, наличие ТТ-генотипа гена нитрооксидсинтазы, ОИМ на момент исследования, ХАС, СД, уровень гемоглобина, триглицеридов, лейкоцитов, а также величина ЧСС.

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами, ассоциирующимися с развитием КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств, являются: наличие ОИМ на момент исследования (ОР – 3,98; 95%ДИ 1,05-16,6), сахарного диабета (ОР – 5,47; 95%ДИ 2,9-10,1), повышение уровня ТГ (ОР – 2,12; 95%ДИ 1,18-3,82), лейкоцитов (ОР – 1,33; 95%ДИ 1,02-1,74), ЧСС (ОР – 1,10; 95%ДИ 1,04-1,17), а также ТТ – генотип гена

eNOS (OR – 1,64; 95%ДИ 1,12-2,56). В то же время пол, возраст, уровень гемоглобина и наличие ХАС значимого влияния на риск развития КИН в исследуемой группе пациентов не оказывали ($p>0,05$).

Четвертая глава. Клинико-функциональная характеристика и спектр назначенных препаратов у пациентов с различными методами профилактики контраст-индуцированной нефропатии.

При анализе особенностей встречаемости форм КБС в выделенных группах были получены следующие данные. Оказалось, что пациенты 1-ой группы, профилактически принимающие N-АЦЦ, в сравнении с контролем реже страдали постинфарктным кардиосклерозом (10% против 21,9% соответственно, $p<0,05$). По встречаемости других форм КБС, в том числе по частоте стабильной стенокардии напряжения, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, а также по частоте ХСН сравниваемые группы значимо не различались. Пациенты 2-ой группы, профилактически принимающие этилметилгидроксипиридина сукцинат 250 мг/сут, в сравнении с контролем реже страдали ОИМ (6,7% против 21,9% соответственно, $p<0,025$) и ХАС (0% против 9,4% соответственно, $p<0,025$). По частоте встречаемости других форм КБС пациенты 2-ой группы существенно не отличались от группы контроля ($p>0,05$).

Сравнительная частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов с различными методами профилактики КИН показала что, пациенты 1-ой группы, профилактически получающие АЦЦ, были старше в сравнении с контролем ($58,7\pm 8,0$ лет против $51,9\pm 8,1$ лет соответственно, $p<0,001$), имели более низкий уровень сахара в сыворотке крови ($4,98\pm 0,71$ ммоль/л против $5,35\pm 0,80$ ммоль/л соответственно, $p<0,01$), реже курили (20% против 40,6% соответственно, $p<0,025$) и имели более высокий уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови ($1,49\pm 0,74$ ммоль/л против $1,05\pm 0,39$ ммоль/л соответственно, $p<0,001$). В то же время пациенты данной группы не отличались от контроля по уровню САД и ДАД, распространенности АГ, ожирения, СД, уровню общего холестерина (ОХС), триглицеридов и электролитов крови.

Пациенты 2-ой группы, профилактически получающие этилметилгидроксипиридина сукцинат, также были несколько старше в сравнении с пациентами контрольной группы ($55,3\pm 8,1$ лет против $51,9\pm 8,1$ лет соответственно, $p<0,05$), имели более низкую ЧСС (71 ± 9 уд/мин против 77 ± 16 уд/мин соответственно, $p<0,05$), большую распространенность АГ (73,3% против 53,1% соответственно, $p<0,01$), ожирения (46,7% против 25% соответственно, $p<0,025$) и реже курили (23,3% против 40,6% соответственно, $p<0,05$). В то же время группы значимо не различались по уровню АД, сахара, липидов и электролитов сыворотки крови, а также частоте встречаемости СД ($p>0,05$).

При анализе исходного состояния функции почек и их фильтрационной способности оказалось, что в группе контроля отмечался более высокий уровень креатинина в сравнении с группами вмешательства ($p < 0,001$). Однако расчетная СКФ по креатинину в анализируемых группах значимо не различалась и составила соответственно $79,8 \pm 13,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ в контрольной группе, $77,7 \pm 18,6$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ в группе пациентов, принимающих АЦЦ, и $81,4 \pm 15,5$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ в группе пациентов, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат ($p > 0,05$).

Расчетная вероятность развития КИН в выделенных группах была умеренной при отсутствии значимых межгрупповых различий и составляла в группе контроля $8,1 \pm 1,9\%$, в группе пациентов, принимающих АЦЦ $8,6 \pm 3,7\%$ и в группе пациентов, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат $7,9 \pm 1,6\%$ ($p > 0,05$).

При анализе применяемых лекарственных препаратов в выделенных группах пациентов обращала на себя внимание меньшая частота применения сартанов в группе пациентов, которым для профилактики КИН был назначен этилметилгидроксипиридина сукцинат ($13,3\%$ против $31,2\%$ в контроле, $p < 0,025$).

Несмотря на проведенную слепую рандомизацию, исходно выделенные группы пациентов (контрольная и группы вмешательства) несколько отличались друг от друга по формам КБС, возрасту, наличию сердечно-сосудистых факторов риска и частоте применения блокаторов рецепторов ангиотензина II. В то же время необходимо отметить, что расчетный риск развития КИН, оцененный по общепринятой шкале Мехрана, в выделенных группах существенно не различался.

Далее изучена частота развития КИН у больных КБС после проведения эндоваскулярных вмешательств при использовании N-ацетилцистеина и этилметилгидроксипиридина сукцинат с использованием контрастного агента – иопромид. Проведенное исследование показало, что в контрольной группе КИН развилась у 16 пациентов (25%), в группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг/сут – у 10 респондентов ($16,7\%$), а в группе больных, принимающих этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 250 мг/сут – у 6 человек (10%).

Проведенный статистический анализ показал, что в группе пациентов, принимающих N-ацетилцистеин, риск развития КИН снизился на 40% (ОШ – $0,60$). Однако указанное снижение риска оказалось незначимым (95% ДИ – $0,26$ – $1,46$, $p > 0,05$). На фоне приема этилметилгидроксипиридина сукцинат отмечено снижение риска развития КИН на 65% (ОШ – $0,35$). При этом выявленное снижение риска развития КИН было статистически значимым (95% ДИ – $0,13$ – $0,94$; $p < 0,01$).

На фоне профилактического применения N-ацетилцистеина не было выявлено значимого снижения риска развития КИН у больных КБС, в то же время профилактическое применение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 250 мг/сут за 2 дня до и в течение 2 дней после эндоваскулярных вмешательств у больных КБС сопровождалось значимым снижением риска развития КИН (ОШ-0,35; 95%ДИ 0,13-0,94).

Для нивелирования исходных различий между сравниваемыми группами, т.е. контрольной группой и группой пациентов, получавших этилметилгидроксипиридина сукцинат, и оценки собственно эффективности препарата для профилактики КИН нами использовался метод логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовалось наличие КИН. В качестве независимых переменных в модель вошли факторы, продемонстрировавшие в нашем исследовании взаимосвязь с КИН, а именно: возраст, пол, риск по шкале Мехрана, прием этилметилгидроксипиридина сукцината, а также величина ЧСС.

При анализе полученных результатов оказалось, что прием этилметилгидроксипиридина сукцината на 53% снижал риск развития КИН (ОР – 0,47), однако его влияние было статистически незначимым (95% ДИ 0,18-1,27, $p>0,05$). В то же время независимыми факторами, ассоциирующимися с развитием КИН при его приеме явились только индекс Мехрана (ОР – 1,23; 95%ДИ 1,08-1,41) и величина ЧСС (ОР – 1,04; 95%ДИ 1,01-1,07).

Таким образом, после поправок на пол, возраст и исходную тяжесть состояния пациента, нами выявлена тенденция к снижению риска развития КИН у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств при профилактическом назначении этилметилгидроксипиридина сукцината. Для уточнения роли препарата в профилактике КИН необходимо проведение более масштабных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с коронарной болезнью сердца при проведении эндоваскулярных вмешательств с использованием контрастного агента – иопромид («Ультравист») в среднем частота развития острой контраст-индуцированной нефропатии оказалась несколько больше расчетной и составила 17,2%, что указывает на наличие других факторов, увеличивающих риск развития данного осложнения.

2. У пациентов с коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств развитие контраст - индуцированной нефропатии

ассоциировалось с воспалительными изменениями в общем анализе крови, в частности, с повышенным уровнем общего числа лейкоцитов и нейтрофилов.

3. Носительство аллеля T в гомозиготном варианте (генотип TT) ассоциируется с развитием контраст-индуцированной нефропатии у больных с коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств.

4. При проведении логистического регрессионного анализа независимыми факторами риска развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств явились наличие острого инфаркта миокарда на момент исследования, сахарного диабета, повышение уровня триглицеридов, лейкоцитов, частоты сердечных сокращений, а также TT – генотип гена eNOS.

5. На фоне профилактического применения N-ацетилцистеина нами не было выявлено значимого снижения риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца, в то же время как при профилактическом применении этилметилгидроксипиридина сукцинат в дозе 250 мг/сут за 2 дня до и в течение 2 дней после эндоваскулярных вмешательств у больных коронарной болезнью сердца отмечалась выраженная тенденция к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии (ОШ-0,35; 95%ДИ 0,13-0,94).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения стратификации риска развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после проведения эндоваскулярных вмешательств рекомендуется использование следующих показателей: повышенный уровень лейкоцитов и триглицеридов, высокая частота сердечных сокращений и наличие TT генотипа гена eNOS.

2. Учитывая наличие выраженной тенденции к снижению риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных КБС после эндоваскулярных вмешательств при профилактическом назначении этилметилгидроксипиридина сукцинат рекомендуется проведение более масштабных исследований для уточнения роли препарата в профилактике контраст – индуцированной нефропатии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Сагынбаева, Г. А.** Контраст – индуцированное острое повреждение почек. Факторы риска [Текст] / Г. А. Сагынбаева, В. К. Звенцова, Р. Р. Калиев // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2015. – № 4. – С.123-127; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://library.kgma.kg/jirbis2/images/vestnik-kgma/vestnik-2015/vestnik-4-2015.pdf>

2. **Сагынбаева, Г. А.** Контраст – индуцированное острое повреждение почек: профилактика [Текст] / Г. А. Сагынбаева, Р. Р. Калиев // Вестник Кыргызско - Российского Славянского университета. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 136-139; То же: [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/44/1935>

3. **Сагынбаева, Г. А.** Полиморфизм гена eNOS: распространенность и связь с заболеваниями почек [Текст] / Г. А. Сагынбаева, Р. Р. Калиев // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. – № 9. – С. 46-50; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.science-journal.kg/media/Papers/nntiik/2018/9/46-50.pdf>

4. **Сагынбаева, Г. А.** Особенности сдвигов биохимических показателей крови и биомаркера некроза миокарда (тропонина I) при острой контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца [Текст] / Г. А. Сагынбаева, В. К. Звенцова, Р. Р. Калиев // Вестник Кыргызско - Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20, № 9. – С.83-89; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/157/6661>

5. **Sagynbaeva, G. A.** Role of T - 789 endothelial gene polymorphism of NO-synthase in the development of acute contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease [Текст] / G. A. Sagynbaeva, R. R. Kaliev // WEB OF SCHOLAR. – 2020. – Vol. 2, № 44. – P. 64-71; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rsglobal.pl/index.php/wos/article/view/347>

Сагынбаева Гулзира Аскарбековнанын «Жүрөктүн коронардык артериясынын оорусу менен ооруган бейтаптардын курч контрастка байланыштуу нефропатиясынын клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрү» деген темада 14.01.04 - ички оорулар адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: контраст - индукцияланган нефропатия, бөйрөктүн курч жаракаты, өнөкөт бөйрөк оорусу, триглицериддер, тери аркылуу коронардык интервенция, коронардык ангиография, контраст агенти.

Изилдөөнүн максаты: ишемиялык жүрөк оорусу бар бейтаптарда курч контрасттык нефропатиясынын өнүгүшүндө N-ацетилцистеинди жана/же этилметилгидроксипиридина сукцинатты колдонуу менен, алдын алуу ыкмаларын иштеп чыгууда эндотелийдик NO-синтаза генинин полиморфизминин клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрү жана ролу.

Изилдөө объектиси: жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган 184 бейтап, анын ичинен 32 бейтап контрастка байланышкан нефропатия менен, 152 ооруда контрастка байланышкан нефропатия жок.

Изилдөө предмети: жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде курч контрасттык нефропатиянын клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

Изилдөө ыкмалары: жалпы клиникалык, статистикалык, диагностикалык ыкмалар (электрокардиография, эхокардиография, коронардык ангиография), полимераздык чынжыр реакциясы (eNOS генинин полиморфизми изилденген).

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыктары. Иондоштурулбаган, аз осмолярдуу трийоддолгон контраст агенти иопромидди колдонуу менен тери – коронардык интервенция учурунда коронардык артерия оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланышкан нефропатиянын өнүгүшүнүн жыштыгы жана тобокелдик факторлору изилденген. Контрастка байланышкан нефропатиянын өнүгүшү менен бир катар көрсөткүчтөрдүн мурда сүрөттөлбөгөн байланыштары аныкталган, атап айтканда, жүрөктүн кагышы, триглицериддердин жана I тропонин биомаркеринин жогорку деңгээли, жалпы кан анализинде лейкоциттердин деңгээлинин жогорулашы. Биринчи жолу eNOS генинин TT генотипинин ташылышы менен жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде контрасттык нефропатиянын өнүгүшүнүн ортосундагы байланыш аныкталган. Этилметилгидроксипиридина сукцинатты 250 мг суткалык дозада 2 күн жана тери – коронардык интервенциядан

кийин 2 күн кабыл алган жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка – байланышкан нефропатиянын өнүгүү коркунучу азайганы белгилүү болду, бирок анын контрастка – байланышкан нефропатиянын өнүгүү тобокелдигине тийгизген таасирине гана барабар болгон (95% ДИ, 18-1,27, $p > 0,05$).

Колдонуу боюнча сунуштар: иштин жыйынтыктары республиканын бардык адистештирилген дарылоо - алдын алуу мекемелеринин тажрыйбасына киргизүү, ошондой эле клиникалык ординаторлорду жана дарыгерлерди дипломдон кийинки окутуу программасына киргизүү сунушталат.

Колдонуу аймагы: ички оорулар, кардиология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Сагынбаевой Гулзиры Аскарбековны на тему: «Клинико - функциональные особенности острой контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Ключевые слова: контраст – индуцированная нефропатия, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, триглицериды, чрескожное коронарное вмешательство, коронарография, контрастное вещество.

Цель исследования: изучить клинико - функциональные особенности и роль полиморфизма гена эндотелиальной NO - синтазы в развитии острой контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца для выяснения целесообразности применения N - ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцината при разработке методов профилактики

Объект исследования: 184 больных коронарной болезнью сердца, из них 32 с острой контраст – индуцированной нефропатией и 152 без контраст – индуцированной нефропатии.

Предмет исследования: определение клинико - функциональных особенностей острой контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.

Методы исследования: общеклинические, статистические, диагностические (электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография), полимеразная цепная реакция (полиморфизм ген eNOS).

Полученные результаты и их новизна. Изучена частота и факторы риска развития контраст – индуцированной нефропатии у больных

коронарной болезнью сердца при проведении чрескожного коронарного вмешательства с использованием неионизированного, низкоосмолярного трийодированного контрастного вещества – иопромид. Выявлены не описанные ранее ассоциации ряда показателей с развитием контраст – индуцированной нефропатии, в частности, более высокая частота сердечных сокращений, высокий уровень триглицеридов и биомаркера тропонина I, повышенный уровень палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови. Впервые выявлены взаимосвязи развития контраст - индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца с носительством TT генотипа гена eNOS. Пероральный прием этилметилгидроксипиридина сукцинат в суточной дозе 250 мг в сутки за 2 дня и в течение 2 дней после чрескожного коронарного вмешательства снижал риск развития контраст – индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств, однако его влияние на риск развития контраст – индуцированной нефропатии носило лишь характер тенденции (95% ДИ 0,18-1,27, $p > 0,05$).

Рекомендации по использованию: результаты работы рекомендуется внедрить в практику всех специализированных лечебно-профилактических учреждений Республики, а также в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

Область применения: внутренние болезни, кардиология.

SUMMARY

dissertation of Sagynbayeva Gulzira Askarbekovna on «Clinical and functional features of acute contrast - induced nephropathy in patients with coronary heart disease» presented for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.04 - internal diseases

Key words: contrast-induced nephropathy, acute kidney injury, chronic kidney disease, triglycerides, percutaneous coronary intervention, coronary angiography, contrast medium.

Purpose of the study: to study the clinical and functional features and the role of endothelial NO-synthase gene polymorphism in the development of acute contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease in order to develop prevention methods using N-acetylcysteine and/or ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Object of study: 184 patients with coronary heart disease, 32 of them with acute contrast-induced nephropathy and 152 without contrast-induced nephropathy.

Subject of study: to determine the clinical and functional features of acute contrast - induced nephropathy in patients with coronary heart disease.

Research methods: general clinical, statistical, diagnostic (electrocardiography, echocardiography, coronary angiography), polymerase chain reaction (eNOS gene polymorphism).

The results obtained and their novelty. The frequency and risk factors for the development of contrast-induced nephropathy in patients with coronary artery disease during percutaneous coronary intervention were studied using a non-ionized, low-osmolar triiodinated contrast agent - iopromide. Previously undescribed associations of a number of indicators with the development of contrast-induced nephropathy were revealed, in particular, a higher heart rate, a high level of triglycerides and troponin I biomarker, an increased level of stab leukocytes in the general blood test. For the first time, the relationship between the development of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease with the carriage of the TT genotype of the eNOS gene was revealed. Oral administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate at a daily dose of 250 mg per day for 2 days and for 2 days after percutaneous coronary intervention reduced the risk of developing contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease after endovascular interventions, but its effect on the risk of developing contrast-induced nephropathy was only a trend (95% CI 0.18-1.27, $p > 0.05$).

Recommendations for use: the results of the work are recommended to be introduced into the practice of all specialized medical institutions of the Republic, as well as into the training program for clinical residents and postgraduate training cycles for doctors.

Applications: internal diseases, cardiology.



Формат бумаги 60 x 90/16. Объем 1,5 п. л.
Бумага офсетная. Тираж 50 экз.
Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92