

Коростелев Александр Сергеевич

**ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ИБС
И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ
ШУНТИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Якутск 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Потапов Александр Филиппович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинский наук

Кричевский Лев Анатольевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина» Департамента здравоохранения города Москвы», 2 отделение анестезиологии и реаниматологии, заведующий

Доктор медицинских наук

Хорошилов Сергей Евгеньевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, отделение гемодиализа, начальник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте организации www.rsmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент



Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Шунтирующие операции относятся к эффективным методам решения проблемы ишемической болезни сердца (ИБС). Однако эти операции сопряжены с высоким риском развития нежелательных расстройств функций органов и систем организма, а также ряда тяжелых осложнений, среди которых и острое повреждение почек (ОПП). В настоящее время установлено, что риск развития периоперационных почечных осложнений наиболее высок у лиц с коморбидной патологией, особенно в случаях сочетания ИБС с хронической болезнью почек (ХБП), сахарным диабетом, избыточной массой тела (Искендеров Б.Г., 2015). Среди патологий, часто способствующих нарушению функции почек у больных ИБС отмечают сопутствующий метаболический синдром (МС) (Румянцева А.Ш., 2016). Кроме того, исследования последних лет указывают о тесной связи между МС и ХБП. Так, у пациентов с МС в 2,5 раза чаще наблюдается высокий риск развития ХБП (Мельник А.А., 2017). Поэтому тактика ведения кардиохирургических больных с сопутствующим МС требует особого подхода, проведения мероприятий по профилактике нарушений функции почек.

Поиск путей предотвращения нарушений функции почек при хирургических методах лечения ИБС является одной из задач анестезиологии и кардиохирургии. С позиции патогенетического подхода одним из перспективных методов для решения данной проблемы может явиться применение статинов. На сегодняшний день есть данные о различных плеiotропных эффектах статинов, в том числе об их положительном влиянии при ХБП (Шишкова В.Н., 2015; Almquist T. et al., 2016). При этом, если эффективность статинов в коррекции нарушений липидного обмена доказана и успешно применяется в клинической практике, то механизм нефропротективных свойств остается недостаточно изученным.

Одним из направлений снижения частоты послеоперационных осложнений и повышения эффективности методов их профилактики является

своевременное выявление возможных рисков их развития, а также их прогнозирование. Между тем, при очевидности проблемы ОПП после хирургической реваскуляризации миокарда данному вопросу не уделено должного внимания и большинство используемых в кардиохирургии шкал риска не учитывают функцию почек.

Таким образом, в настоящее время проблема дисфункции почек после шунтирующих операций у больных ИБС остается актуальной, нет единого мнения о выборе метода ее профилактики, остаются предметом обсуждений использование статинов в качестве нефропротективных средств, отсутствуют специальные шкалы риска ОПП.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с ИБС и сопутствующим МС, перенесших шунтирующие операции на работающем сердце, путем оценки функционального состояния почек, прогнозирования риска развития и профилактики ОПП в предоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Провести анализ частоты и степени нарушений выделительной функции почек у пациентов с ИБС перед шунтирующими операциями на работающем сердце.

2. Определить характер дисфункции почек и факторы риска развития ОПП после шунтирующих операций на работающем сердце у больных с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия МС.

3. Оценить влияние аторвастатина на выделительную функцию почек и его нефропротективный эффект у пациентов с ИБС и сопутствующим МС.

4. Разработать оценочную шкалу прогнозирования вероятного риска развития ОПП у пациентов с ИБС и сопутствующим МС.

5. Провести анализ результатов лечения больных с ИБС и сопутствующим МС после шунтирующих операций на работающем сердце с использованием предложенной методики прогнозирования и профилактики ОПП.

Научная новизна исследования

В результате исследования:

- представлены новые данные о частоте и тяжести течения ОПП у больных с ИБС;
- доказана зависимость частоты и тяжести нарушений выделительной функции почек у больных с ИБС после шунтирующих операций на работающем сердце от наличия сопутствующего МС;
- выявлены наиболее угрожающие, с позиции нарушений выделительной функции почек, этапы периоперационного периода и факторы риска развития ОПП у больных с ИБС и с сопутствующим МС после шунтирующих операций на работающем сердце;
- доказана эффективность назначения в предоперационном периоде аторвастатина в качестве нефропротективного средства, определена его нефропротективная доза у больных ИБС и сопутствующим МС при шунтирующих операциях на работающем сердце.
- предложен дифференцированный подход при определении показаний к назначению целенаправленной профилактики ОПП у больных с ИБС и сопутствующим МС на основе учета исходных показателей функции почек и прогноза ОПП.

Практическая значимость исследования

Детальный анализ полученных результатов позволил выявить основные факторы нарушения выделительной функции почек у больных ИБС, перенесших реваскуляризирующие шунтирующие операции, определить прогностические критерии дисфункции почек и разработать эффективный метод профилактики ОПП.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволили улучшить и повысить качество лечения больных ИБС с сопутствующим МС – уменьшить количество кардиальных и экстракардиальных осложнений в послеоперационном периоде, сократить сроки лечения больных в стационаре.

Методология исследования

Достоверность диссертационного исследования опирается на изучении достаточного объема научной литературы, системной проработкой данной проблемы и комплексным исследованием, которое было проведено у 210 пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда шунтирующими методами на работающем сердце, включенных в исследование в соответствии с обоснованными критериями включения и исключения и в различные сроки исследования (ретроспективное и проспективное). Полученные результаты были обработаны с помощью современных методов статистического анализа (параметрический и непараметрический).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с ИБС, перенесших шунтирующие операции на работающем сердце, частота развития и выраженность ОПП зависит от наличия сопутствующего МС.

2. Назначение аторвастатина в терапевтической дозе в предоперационном периоде у больных с ИБС и сопутствующим МС обладает нефропротективным эффектом и приводит к снижению степени нарушений выделительной функции почек и развитию ОПП после операции.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Для выполнения настоящей работы в исследование включена выборка пациентов, достаточная по количеству и однородная по клинικο-демографическим показателям, а также использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы. Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на IX и X национальных конгрессах с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2018, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 9 печатных работ в научных журналах рекомендованные ВАК РФ, 1 методическая рекомендация, учебная программа и приложение на базе операционной системе андроид для

смартфонов (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020621147 от 06 июля 2020 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и библиографического указателя, который включает 101 отечественных и 138 иностранных источников. Материал иллюстрирован 17 рисунками, 24 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа написана на основании результатов, полученных при проведении одноцентрового ретроспективно-проспективного исследования, изучения развития ОПП у пациентов с ИБС и МС в сравнении с контрольной группой. Работа выполнена на базе Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1- Национальный центр медицины» в период 2015-2020 гг. Послеоперационное лечение больных проводилось в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОАРИТ) для кардиологических больных, кардиологии и кардиохирургии. Общее число пациентов составило 210 человек и с учетом цели и задач исследования все больные разделены на две группы: 1-я группа (основная группа) – 106 пациентов с ИБС и сопутствующим МС, 2-я группа (контрольная группа) – 104 пациента с ИБС без МС.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ 90 историй болезней пациентов с ИБС и стенокардией напряжения, прошедших реваскуляризацию миокарда шунтирующим методом на работающем сердце в период 2015-2016 гг. На данном этапе изучены результаты лечения больных, изменения

функционального состояния почек в пред- и послеоперационном периодах, анализирован объем фармакологической терапии в периоперационном периоде.

Последующие этапы являлись проспективными и включали: сравнительный анализ дисфункции почек у больных с МС и без МС, выявление факторов риска развития ОПП и оценка влияния аторвастатина (препарат Аторис) на функциональное состояние почек (2 этап); обоснование, разработка и внедрение метода профилактики ОПП на основе назначения оптимальных доз аторвастатина (3 этап); оценку эффективности предложенной схемы профилактики ОПП (4 этап).

Критерии включения и исключения в группах исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных на группы, критерии включения и
исключения в исследование

Показатель	Группы исследования	
Число больных	I группа (больные с ИБС и МС), n=106 (50,5%)	II группа (больные с ИБС без МС), n=104 (49,5%)
Критерии включения	Диагностированная ИБС. Стенокардия напряжения III-IV ФК (ESC/EACTS (2018), ФВЛЖ 55% и выше. Возраст пациентов от 40 до 69 лет. Информированное добровольное согласие пациента на исследование (использование данных)	
	Диагностированный МС (наличие 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных)	
Критерии исключения	Возраст менее 40 лет и более 70 лет. Хронические воспалительные заболевания почек. ИБС. Стенокардия напряжения I-II ФК (ESC/EACTS, 2015). Достоверный диагноз сахарного диабета 1 и 2 типа, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c >6,5%). Наследственные дислипидемии, прием в анамнезе препаратов из группы фибратов. ФВЛЖ ниже 55%, функциональный класс >3 по шкале NYHA Уровень креатинина плазмы >97 мкмоль/л у женщин, >115 мкмоль/л у мужчин	

	<p>Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ <44 мл/мин/1,73м² Тяжелые соматические заболевания в анамнезе (дыхательной, эндокринной систем, печеночная недостаточность). Отказ больного от участия в исследовании.</p>
--	---

В исследование также не были включены пациенты с осложнениями во время операции (массивные кровотечения, повторная рестернотомия, интраоперационный инфаркт миокарда, инсульт).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик - IBM Corporation).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в

качестве критерия исключения статистики Вальда. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты исследования и их обсуждения

На первом этапе нашего исследования проведен детальный анализ исходного состояния больных перед операцией для уточнения наличия или отсутствия факторов, которые могут явиться причиной различных осложнений в послеоперационном периоде, включая и развитие ОПП.

Исследование предоперационного этапа показало, что из 210 больных исходные признаки ХБП выявлены у 198 (94,3%) пациентов: 2 стадия ХБП – у 121 (57,6%) больного и 3А стадия – у 77 (36,7%) больных. При этом признаки ХБП выявлены у подавляющего большинства больных в обеих группах исследования, независимо от наличия или отсутствия МС - 98,1 и 99,0%, соответственно. Стадии течения ХБП в группах заметно отличались. Так, в 1-й группе больных удельный вес 2 стадии ХБП составил 72,6%, 3А стадия - 19,8%, против 49,0% и 9,6% у больных 2-й группы ($p=0,001$) (Таблица 2).

Таблица 2.

Распределение больных по стадиям ХБП в группах исследования

Количество больных	1 группа n=106	2 группа n=104	p
Всего больных с ХБП, n (%)	104 (97,2%)	103 (99,0%)	
1 стадия (СКФ >90 мин/1,73м ²), n (%)	6 (5,7%)	42 (40,4%)	p=0,001*
2 стадия (СКФ 60-89 мин/1,73м ²), n (%)	77 (72,6%)	51 (49,0%)	p=0,001*
3А стадия (СКФ 45-59 мин/1,73м ²), n(%)	21 (19,8%)	10 (9,6%)	p=0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Оценка функционального состояния почек в послеоперационном периоде подтвердило ожидаемое нарастание почечной дисфункции, которая чаще

наблюдалась у больных с МС. Так, согласно критериям классификации KDIGO признаки ОПП после операции выявлены у 89 (42,4%) из 210 пациентов: у 69 (65,1%) больных 1-й группы и у 20 (19,2%) больных 2-й группы. Статистический анализ показывает, что вероятность развития ОПП у больных ИБС и с сопутствующим МС возрастает в 7,83 раза (95% ДИ: 4,2-14,7) (Таблица 3).

Таблица 3.

Частота случаев ОПП в послеоперационном периоде в группах
исследования

Наличие/отсутствие ОПП по критериям KDIGO	1 группа (n=106)		2 группа (n=104)		p	ОШ; 95% ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Признаки ОПП	69	65,1	20	19,2	<0,001*	7,83; 4,2-14,7
Нет признаков ОПП	37	34,9	84	80,8		

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Кроме того, для больных 1-й группы характерны высокая частота повреждения почек и более тяжелое его течение. Изменения со стороны выделительной системы почек требовала особой настороженности в отношении наблюдаемых пациентов. Все пациенты с проявившемся синдромом ОПП были дополнительно консультированы специалистами и был усилен контроль динамических показателей данной категории пациентов. Так, на вторые послеоперационные сутки у больных 1-й группы тяжесть течения ОПП, согласно критериям KDIGO, соответствовала у 27 (25,5%) больных 1 степени, у 41 (38,7%) – 2 степени и у 1 (0,9%) больного - 3 степени тяжести. У больных 2-й группы наблюдали 1 степень ОПП у 14 (13,5%) больных и 2 степень – у 6 (5,8%) больных ($p < 0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4.

Стадии ОПП по классификации KDIGO в группах исследования (вторые послеоперационные сутки)

Стадии ОПП	1 группа (n=106)		2 группа (n=104)		p
	абс.	%	абс.	%	
1 стадия	27	25,5%	14	13,5%	<0,001*
2 стадия	41	38,7%	6	5,8%	
3 стадия	1	0,9%	-	-	
Всего	69	65,1%	20	19,2%	

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Изменения со стороны выделительной функции почек достигали своего максимума на 2-3 послеоперационные сутки. Динамика показателей креатинина крови, СКФ и диуреза в послеоперационном периоде представлена на рисунках 1-3.

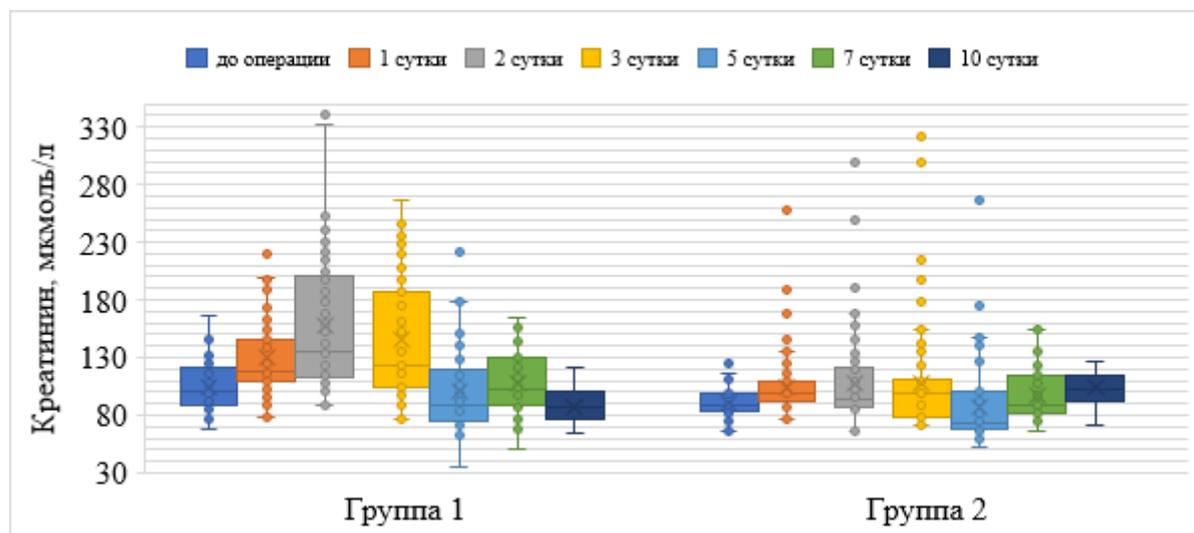


Рисунок 1. Динамика уровня креатинина в послеоперационном периоде в группах исследования (Me [Q1-Q3]).

Наиболее выраженные изменения показателей наблюдали в обеих группах больных на 2 и 3-е сутки после операции, когда отмечался максимальный уровень повышения креатинина крови. При этом у 1-й группы больных рост креатинина более выраженный и составил на 2-е сутки 134,5 [112,0-200,0] мкмоль/л, что превышает исходные значения на 50% и

выше значений 2-й группы ($p < 0,001$). В последующие послеоперационные сутки уровень креатинина снижался и достигал к 7-10-м суткам исходных показателей. У больных 2-й группы рост креатинина был менее выраженным и на 2-3 послеоперационные сутки уровень его не превышал 10% от исходных значений и нормализовался уже на 5-е послеоперационные сутки (Рисунок 1).

Послеоперационная динамика СКФ, как расчетного объективного критерия ОПП, повторяет представленную выше динамику уровня креатинина крови. Так, минимальное снижение значения СКФ регистрируется у больных 1-й группы также на 2-е послеоперационные сутки и составило $50,0 [40,0-65,0]$ мин/1,73м², что ниже исходных параметров на 26% и достоверно ниже значений 2-й группы $77,0 [59,0-84,0]$ мин/1,73м² ($p < 0,001$) (Рисунок 2).

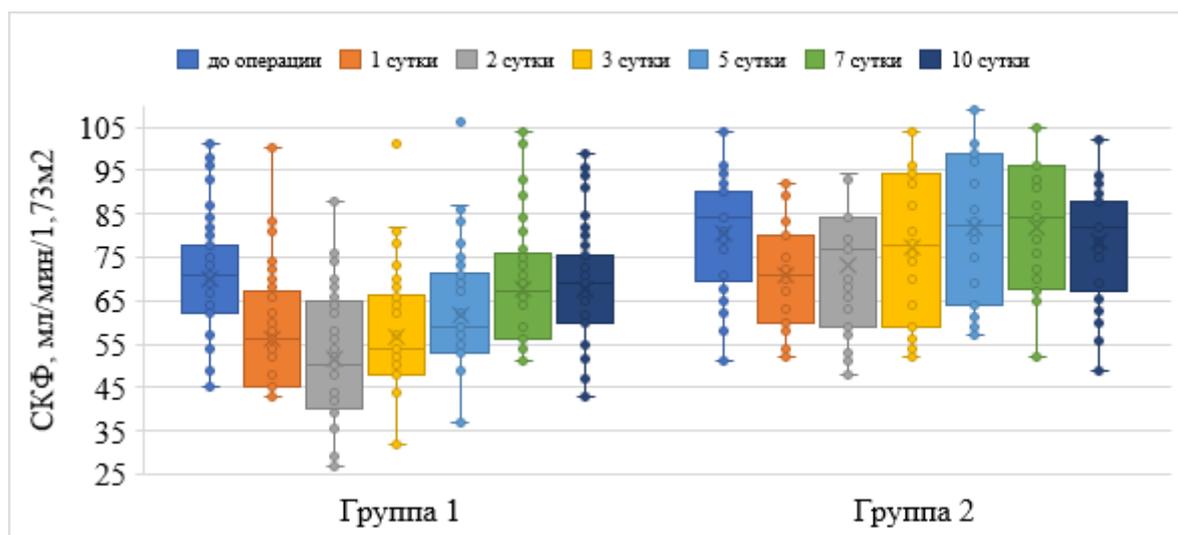


Рисунок 2. Динамика СКФ в послеоперационном периоде в группах исследования (Me [Q1-Q3]).

Снижение диуреза более чем в 2 раза, по сравнению с предоперационным, наблюдалось у больных 1-й группы на 3-и сутки после операции, когда суточный диурез составил $810,0 [685,0-925,0]$ мл, что достоверно ниже показателей больных 2-й группы $1160,0 [1020,0-1345,0]$ мл ($p < 0,001$) (Рисунок 3).

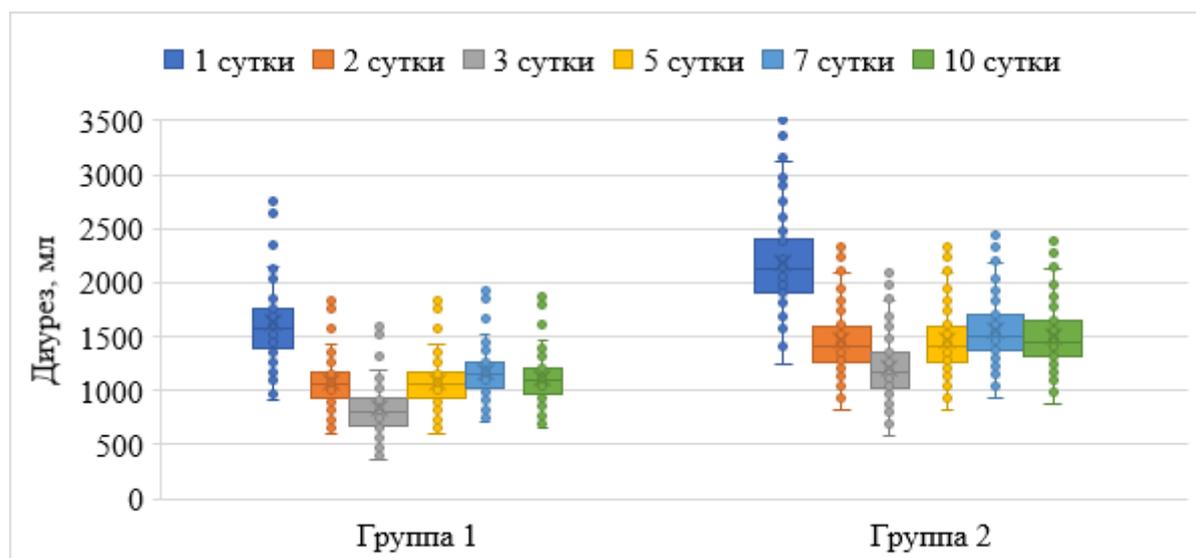


Рисунок 3. Динамика суточного диуреза в послеоперационном периоде в группах исследования (Me [Q1-Q3]).

Таким образом, результаты первого этапа исследования показали, что в предоперационном периоде у 94,3% больных ИБС имелись исходные признаки ХБП. При этом больные с сопутствующим МС имели более выраженные нарушения функции почек перед операцией, у них значительно чаще в послеоперационном периоде наблюдались признаки почечного повреждения, а вероятность развития ОПП возрастает в 7,83 раза (95% ДИ: 4,2-14,7). Данный факт требует особого внимания и свидетельствует о важности обязательного мониторинга выделительной функции почек, изучения факторов развития ОПП у больных ИБС и сопутствующим МС, которым предстоит выполнение шунтирующих операций.

Отмечая очевидную взаимосвязь МС с нарушением функции почек и развитием ОПП в послеоперационном периоде, представляет интерес определение степени влияния отдельных критериев МС на развитие ОПП. С этой целью нами у больных ИБС с МС проведен регрессионный анализ выявления взаимосвязи снижения уровня СКФ с отдельными критериями МС (вес, ОТ, показатель АД_{сист.}, уровень ТГ, липопротеидов и гликемии).

Вычисление корреляционной зависимости снижения СКФ с критериями МС подтвердило существование их значительной связи. Достоверная

отрицательная корреляционная связь по шкале Чеддока наблюдалась между СКФ и весом пациентов (ИМТ свыше 25 кг/м²) ($r = - 0,298$; $p=0,005$); ОТ ($r = - 0,154$; $p<0,001$); АД_{сисг} ($\rho = - 0,386$; $p <0,001$); уровнями ТГ ($\rho = - 0,154$; $p = 0,027$), липопротеидов – ЛПНП; сахара крови ($r = - 0,362$; $p <0,001$). Представленные статистические данные демонстрируют тесную связь уровня СКФ и ряда критериев МС и, соответственно, доказывают роль сопутствующего МС на функцию почек и развитие ОПП в послеоперационном периоде у больных ИБС.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы ОПП при ИБС, особенно у лиц с сопутствующим МС и важности проведения профилактических мероприятий.

Сегодня применение лекарственных средств, снижающих уровень липидов в крови, является обязательным компонентом медикаментозной терапии ИБС. В нашем исследовании изучение липидного профиля больных перед оперативным лечением показало их существенное различие в группах исследования. Так, показатели липидного обмена больных 1-й группы заметно превышали не только показатели пациентов 2-й групп, но и значения нормы. Средние значения уровня ОХС крови у больных 1-й группы составили $7,0 \pm 1,1$ ммоль/л, 2-й группы – $4,9 \pm 1,25$ ммоль/л ($p <0,001$). Уровни ТГ, ЛПНП и показатель индекса атерогенности у больных 1-й группы составили соответственно 1,8 [1,65-1,95] ммоль/л, 2,75 [2,5-2,75] ммоль/л и 3,5 [1,5-4,5], что значительно превышает значения больных 2-й группы ($p <0,001$).

В кардиологической практике гиполипидемическим средством из группы статинов, часто назначаемым больным ИБС, является аторвастатин. В нашем исследовании больные на регулярной основе принимали аторвастатин (препарат Аторис). Однако доза приема препарата отличалась: 108 (51,4%) больных принимали 80 мг более 4 недель и 102 (48,6%) больных получали профилактическую дозу – 20 мг.

При дозе аторвастатина 80 мг/сутки не менее 4 недель количество больных с проявлениями почечной дисфункции было заметно меньше. Так,

удельный вес больных мужского пола с уровнем креатинина, превышающих норму составил 42,6% (92,1% при дозе 20 мг/сутки, $p < 0,001$), больных с СКФ в диапазоне 45-59 мл/мин/1,73м² – 52,8% (83% при дозе 20 мг/сутки, $p = 0,002$) и снижением диуреза менее 0,5 мл/кг/час – 35,8% (60,4% при дозе 20 мг/сутки, $p = 0,019$). Кроме того, можно заметить, что количество больных с индексом атерогенности, превышающим допустимые значения, было меньше при приеме 80 мг/сутки – 47(88,7%), против 53 (100%) при дозе 20 мг/сутки ($p = 0,027$).

Нефропротективный эффект аторвастатина подтверждает и динамика показателей креатинина крови, СКФ и диуреза в послеоперационном периоде. На 2-е сутки после операции, когда отмечается максимальное повышение уровня креатинина крови, его значение у больных получавших 80 мг/сутки аторвастатина составило 134 [106,5-142] мкмоль/л, тогда как при дозе 20 мг/сутки его уровень составил 181 [134-212] мкмоль/л, что выше в 1,35 раза ($p < 0,001$) (Рисунок 4.).

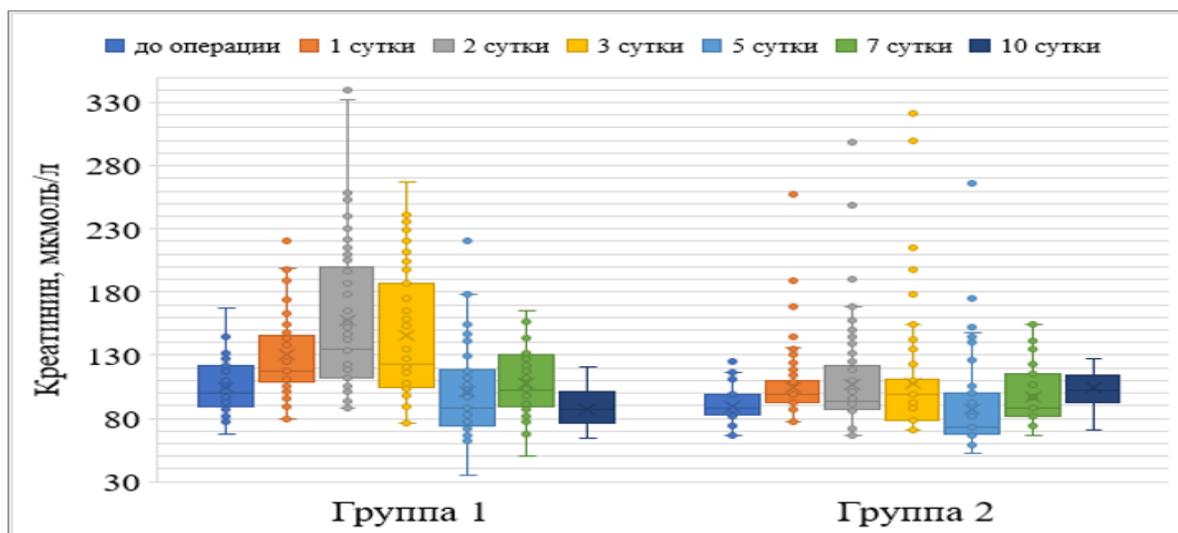


Рисунок 4. Динамика уровня креатинина в периоперационном периоде у больных 1-й группы в зависимости от дозы аторвастатина.

Соответственно отличался в группах и уровень СКФ. На вторые сутки после операции его уровень составил 60 [48-67] мл/мин/1,73м² у больных 1-й группы и 52 [43-62] мл/мин/1,73м² у больных 2-й группы (Рисунок 5).

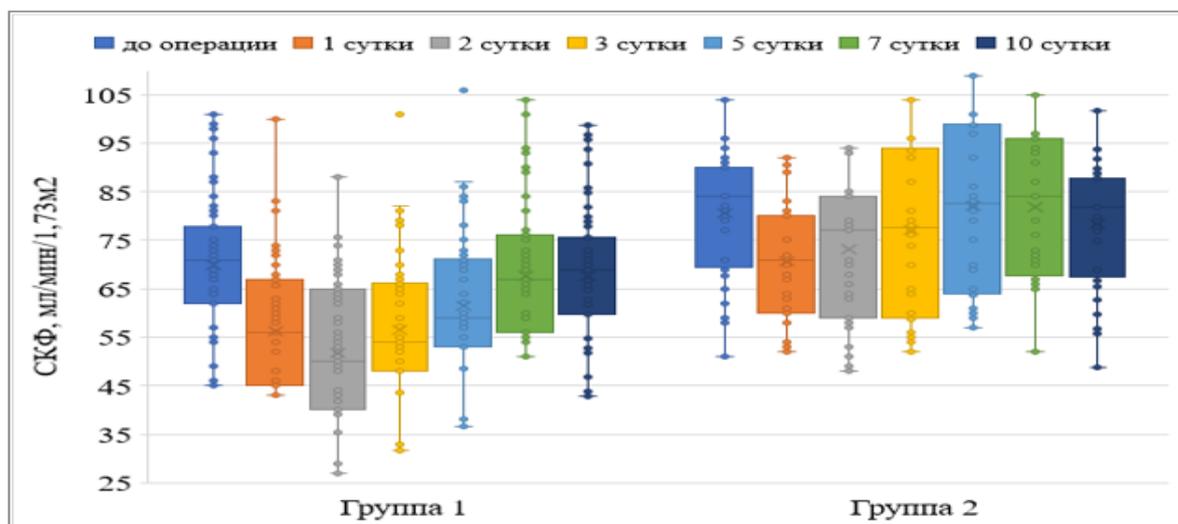


Рисунок 5. Динамика СКФ в периоперационном периоде у больных 1-й группы в зависимости от дозы аторвастатина.

В подтверждение, в послеоперационном периоде среди больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сутки, признаки ОПП наблюдались в 3 раза реже - у 17 (32,1%) больных, а при дозе 20 мг/сутки ОПП развилось у 52 (98,1%) больных ($p < 0,001$).

Выявление объективных и доступных для использования в практической деятельности предикторов ОПП явилось следующей задачей исследования. Для этого изучено 104 фактора, которые рассматривались с позиции увеличения или снижения риска почечного повреждения. В результате проведенного статистического анализа нами отобраны 72 фактора, имеющие статистически значимую связь с риском развития ОПП. Далее, из этих факторов шаговым методом обратного исключения Вальда выбраны 17 признаков. Включение представленных факторов риска развития ОПП в послеоперационном периоде позволило построить прогностическую модель определения вероятности ОПП в каждом индивидуальном случае.

Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкерка, модель учитывает 88,3% наиболее значимых факторов, определяющих вероятность развития ОПП в послеоперационном периоде. Чувствительность этой модели, как и модели осталась высокой и составила 81%, специфичность - 91%.

Проведенный ROC (Receiver Operating Characteristic) – анализ подтвердил высокую диагностическую ценность полученной модели. Площадь под ROC – кривой AUC– (area under curve) составила $0,94 \pm 0,14$ (95% ДИ $0,91-0,97$), разделяющая значение прогностической функции (cut-off) составила 50% (Рисунок 6).

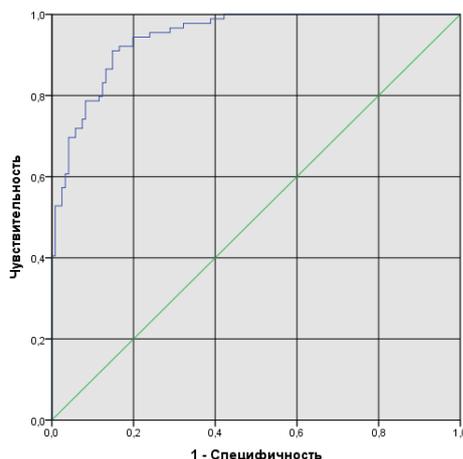


Рисунок 6. ROC – кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения ОПП от прогностической функции $Y_{\text{опп}}\%$ в модели.

В последующем, на основании полученных данных разработаны карта, а также приложение для смартфонов на базе Андроид системы «Оценка риска развития ОПП у пациентов с ИБС» при шунтирующих операциях, позволяющее в баллах прогнозировать риск ОПП.

Сравнительный анализ результатов лечения больных в группах исследования показал следующее (Таблица 5).

Таблица 5.

Результаты лечения больных в группах исследования

Показатель	Все пациенты (n=210)	1 группа (n = 106)	2 группа (n=104)	p
Длительность ИВЛ в ОАРИТ, часы (Me [Q1-Q3])	13 [5-22]	14 [13-22]	5 [5-14]	<0,001*
Послеоперационные осложнения, всего, абс. (%)	125 (59,5%)	78 (73,5%)	24 (23,1%)	<0,001*
Сроки лечения, койко/день в ОАРИТ (M±SD)	3,6±1,6	4,1±1,7	2,9±0,1	<0,01*
в стационаре (M±SD)	23,2±3,1	24,3±3,2	21,4±2,3	0,015*
Летальность, абс. (%)	5 (2,4%)	4 (3,8%)	1(1,0%)	<0,01*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Длительность ИВЛ после операции составила у больных 1-й группы 14 [13-22] часов, что в 2,8 раза превышает время ИВЛ больных 2-й группы (5 [5-14] часов) ($p < 0,001$).

Общее число осложнений в послеоперационном периоде составило 125 (59,5%) случаев и в 3,25 раза чаще наблюдалась у больных 1-й группы - 78 (73,5%) осложнений, против 24 (23,1%) случаев у больных 2-й группы ($p < 0,001$).

Средняя длительность лечения больных в ОАРИТ составила $3,6 \pm 1,6$ койко-дней и отличалась в группах исследования: пребывание больных 1-й группы в ОАРИТ составило $4,1 \pm 1,7$ койко-дней, больных 2-й группы - $2,9 \pm 0,9$ койко-дней ($p < 0,01$).

Общая длительность стационарного лечения больных составила $23,2 \pm 3,1$ койко-дней: больных 1-й группы - $24,3 \pm 3,2$ и больных 2-й группы - $21,4 \pm 2,3$ койко-дней ($p < 0,01$).

Выводы

1. У 94,3% больных ИБС перед шунтирующими операциями имеются исходные изменения функции почек: признаки ХБП отмечаются у 98,1% больных с сопутствующим МС и у 99,0% больных без МС. При этом, у больных с сопутствующим МС удельный вес II стадии ХБП составляет 72,6%, III стадия - 19,8%, у больных без МС, соответственно 49,0% и 9,6% ($p = 0,001$).

2. В послеоперационном периоде признаки ОПП отмечаются у 65,1% больных ИБС в сочетании с МС и у 19,2% больных без МС и наиболее выражены на 2-3 сутки после операции. Вероятность развития ОПП у больных ИБС и с сопутствующим МС выше в 7,83 раза (95% ДИ: 4,2-14,7). Тяжесть ОПП при сопутствующем МС соответствует у 25,5% больных I степени, 38,7% - II степени и у 0,9% больных - III степени тяжести, тогда как при отсутствии МС, I степень ОПП наблюдается у 13,5% и II степень - у 5,8% больных ($p < 0,001$).

3. У больных ИБС к дополнительным факторам риска развития ОПП относится сопутствующий МС. Так, отмечается высокая корреляционная зависимость снижения СКФ с критериями МС: весом пациента (ИМТ свыше 25 кг/м²) ($r = -0,298$; $p = 0,005$); ОТ ($r = -0,154$; $p < 0,001$); АД_{сисст} ($r = -0,386$; $p < 0,001$); уровнями ТГ ($r = -0,154$; $p = 0,027$), липопротеидов – ЛПНП и сахара крови ($r = -0,362$; $p < 0,001$).

4. Нефропротективное действие аторвастатина у больных ИБС и сопутствующим МС зависит от дозы препарата. Удельный вес больных с признаками ОПП при приеме аторвастатина в дозе 80 мг/сутки не менее 30 дней составляет 32,1% больных, а при дозе 20 мг/сутки выше в 3 раза и составляет 98,1% больных ($p < 0,001$).

5. При определении риска развития ОПП у больных ИБС следует учитывать статистически значимые предикторы, имеющие тесную корреляционную связь с почечным повреждением и обладающие высокой чувствительностью 81% и специфичностью – 91%, с общим процентом от диагностической эффективности – 86,7%. Применение оценочных шкал риска развития ОПП, позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность развития ОПП в послеоперационном периоде.

6. Результаты лечения больных ИБС, перенесших шунтирующие операции на работающем сердце зависят от наличия МС. По сравнению с больными без МС, при наличии сопутствующего МС продолжительность ИВЛ после операции выше в 2,8 раза ($p < 0,001$), послеоперационные осложнения наблюдаются в 3,25 раза чаще ($p < 0,001$), сроки лечения в ОАРИТ превышают в 1,4 раза ($p < 0,01$), в стационаре в 1,1 раза ($p < 0,01$), летальность выше в 3,8 раза ($p < 0,01$). При этом, признаки ОПП отмечаются у 42,4% больных ИБС и занимают лидирующее место не только среди экстракардиальных осложнений, но и среди всех осложнений: у больных с сопутствующим МС признаки ОПП наблюдается у 77,5% больных, без МС - у 22,5% ($p/\chi^2 = 0,001/45,219$; ОШ; 95% ДИ - 7,8; 4,1-14,7).

Практические рекомендации

1. В связи с высокой частотой дисфункции почек после шунтирующих операций на работающем сердце у больных ИБС и сопутствующим МС программа их предоперационного обследования должна включать изучение выделительной функции почек с использованием оценочных шкал риска развития ОПП.

2. Для высокой точности прогноза риска почечного повреждения у больных ИБС рекомендуется оценочная шкала риска ОПП на основе предикторов, имеющих тесную корреляционную связь с нарушением выделительной функцией почек, с высокой чувствительностью (81%) и специфичностью (91%).

3. В комплекс предоперационной подготовки пациента с ИБС, особенно в случаях сопутствующего МС, показана целенаправленная профилактика ОПП. Учитывая вынужденную полипрагмазию у данной категории больных, в качестве нефропротективного средства может быть использован аторвастатин – представитель 3-го поколения статинов. При этом следует учитывать, что нефропротективное действие аторвастатина достигается при его назначении в дозе 80 мг/сутки в течение не менее 4 недель.

Список публикаций по теме исследования

1. Коростелев, А.С. Острое повреждение почек у больных с острым коронарным синдромом /А.С. Коростелев, А.Ф. Потапов // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. серия: естественные и технические науки.** - 2017. - № 7-8.- С. 123-126.

2. Коростелев, А.С. Интенсивная терапия тяжелых послеоперационных осложнений у больного с ИБС после шунтирующей операции /А.С. Коростелев, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, П.И. Захаров, А.В. Булатов, С.С. Анисимов // **Якутский медицинский журнал.** - 2018. – Т. 61, № 1. – С. 87-90.

3. Коростелев А.С. Острое повреждение почек у больных с ИБС и метаболическим синдромом при шунтирующих операциях: современное

состояние проблемы / Коростелев А.С. Потапов А.Ф., Иванова А.А., Булатов А.В. // **Якутский медицинский журнал.** - 2019. –Т. 66, № 2 – С. 100-102.

4. Коростелев, А.С. Острое повреждение почек у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующим метаболическим синдромом после шунтирующих операций / А.С. Коростелев, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, П.И. Захаров, А.В. Булатов // **Забайкальский медицинский вестник.** – 2019. - №3. - С. 29-35.

5. Коростелев, А.С. Оценка знаний врачей анестезиологов-реаниматологов современных клинических рекомендаций, критериев качества и юридических аспектов оказания медицинской помощи / А.Ф. Потапов, А.С. Коростелев, А.А. Иванов, С.Д. Нусугуров // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. -№ 5. - С.2

6. Коростелев, А.С. Острое повреждение почек у больных с ИБС и метаболическим синдромом при шунтирующих операциях: современное состояние проблемы (обзор литературы) /А.С. Коростелев, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, А.В. Булатов // **Якутский медицинский журнал.** - 2019. –Т. 65, № 1– С. 77-84.

7. Захаров П.И. Первый клинический случай трансплантации сердца в дальневосточном федеральном округе / П.И. Захаров, П.П. Портнягин, В.С. Сивцев, С.В. Ломоносов, В.И. Павлов, Д.А. Данилов, А.Г. Николаев, Д.В. Васильев, А.С. Коростелев // **Вестник трансплантологии и искусственных органов.** - 2019. - Т. 21. № 2. - С. 69-74.

8. Коростелев, А.С. Прогнозирование острого повреждения почек у пациентов с ишемической болезнью сердца при реваскуляризации миокарда шунтирующими методами /А.С. Коростелев, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, П.И. Захаров, А.В. Булатов / **Якутский медицинский журнал.** - 2020. –Т. 70, № 2. – С. 21-24.

9. Коростелев, А.С. Оценка влияния аторвастатина на функциональное состояние почек у больных с ИБС и сопутствующим метаболическим синдромом после шунтирующих операций на работающем сердце. / А.С.

Коростелев, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова, А.В. Булатов / **Забайкальский медицинский вестник**. - 2020. - №2. - С. 63-70.

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертония
АДср – среднее артериальное давление
АКШ - аортокоронарное шунтирование
АТ II – ангиотензин II
БРА – блокаторы рецепторов ангиотезина II типа
ГМК КоА – ингибитор гидроксиметилглутарил–коэнзим А редуктазы
ГКДО - глобальный конечно - диастолический объем
ИАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ - 6 – интерлейкин 6
ИМТ – индекс массы тела
КДР – конечно-диастолический размер
КДО – конечно-диастолический объем
КСО – конечно-систолический синдром
КДДЛЖ - конечно-диастолическое давление левого желудочка
КОС – кислотно-основное состояние
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАК - минимальная альвеолярная концентрация
МАУ - микроальбуминурия
МКШ - маммарокоронарное шунтирование
МС – метаболический синдром
ОБ – окружность бедер
ОПП – острое повреждение почек
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД - систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СВ - сердечный выброс
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
ТГ – триглицериды
УО - ударный объем
ФВ - фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
СКД-ЕPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration) – калькулятор расчета клубочковой фильтрации почек

ESC – (European Society of Cardiology) – европейское кардиологическое общество

EACTS – (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) – европейская ассоциация кардиохирургов

NYHA(New York Heart Association) - Нью-йоркская сердечная ассоциация

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) –

крупномасштабные национальные данные о смертности проверки здоровья и питания США

RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) - Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата функции, Терминальная ХПН