

*На правах рукописи*

НАУМОВ ЯРОСЛАВ АНАТОЛЬЕВИЧ

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ  
В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.20 – кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Олег Петрович

**Научный консультант**

доктор медицинских наук

Созыкин Алексей Викторович

**Официальные оппоненты:**

**Миронков Борис Леонтьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Шугушев Заурбек Хасанович** – доктор медицинских наук, руководитель Центра сердечно-сосудистой патологии ЦКБ «РЖД-медицина».

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.058.04 при ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.rsmu.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

**Ученый секретарь**

диссертационного Совета 21.2.058.04

доктор медицинских наук, профессор

Гордеев Иван Геннадьевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в мире и в Российской Федерации. Около половины из них приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС).

Более половины больных хронической болезнью почек (ХБП) погибает от причин, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы. Наличие указанной коморбидности привело к формированию концепции кардиоренального синдрома (КРС), поскольку одновременное наличие нарушения функции почек и сердечно-сосудистой системы приводит к увеличению риска нежелательных событий [Naranjo et al., 2017; Ronco et al., 2008].

Высокий риск наступления нежелательных событий определяет необходимость применения наиболее современных методов диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при КРС. Коронарная ангиография по-прежнему считается «золотым стандартом» диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, однако этот метод позволяет оценивать стеноз сосуда лишь планиметрически. Кроме того, при коронарной ангиографии затруднительно определить выраженность кальциноза, наличие которого осложняет выполнение вмешательства. К тому же, коронарная ангиография не позволяет оценить морфологические характеристики бляшки, которые определяют выраженность воспалительной реакции в атеросклеротической бляшке и, как следствие, вероятность её разрыва и наступления нежелательных событий [Kato et al., 2011; Hibi et al., 2015].

В настоящее время в клинической практике доступны методы внутрисосудистой визуализации, позволяющие определять морфологические характеристики бляшек *in vivo*. Среди этих методов наибольшей диагностической ценностью обладает оптическая когерентная томография (ОКТ) [Huang et al., 1991; Созыкин и соавт., 2018].

Существует потребность в оценке выраженности воспалительных процессов, протекающих у коморбидного больного, с помощью доступных и информативных лабораторных методов исследования.

Вопросы диагностики выраженности воспалительных реакций и прогноза больных КРС в сочетании с ИБС приобрели высокую актуальность и в последнее время стали предметом большого количества исследований, однако не могут считаться полностью решёнными.

### **Цель исследования**

Определить структурные характеристики атеросклеротического поражения коронарных артерий, выявляемые с помощью оптической когерентной томографии, параметры гемокоагуляции и связь этих показателей с прогнозом у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

### **Задачи исследования**

1. У больных ишемической болезнью сердца с кардиоренальным синдромом и без такового выполнить сравнительный анализ морфологических характеристик атеросклеротических бляшек, определяемых с помощью оптической когерентной томографии.

2. Определить связь среднего объёма липидного ядра, определяемого при помощи оптической когерентной томографии, с клинико-инструментальными характеристиками больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

3. Выявить предикторы величины среднего объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

4. Определить факторы, выявляемые с помощью оптической когерентной томографии и влияющие на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

5. Провести сравнительный анализ параметров гемокоагуляции у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца при различном уровне скорости клубочковой фильтрации.

6. Выявить взаимосвязь параметров гемокоагуляции со скоростью клубочковой фильтрации и уровнем креатинина у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

## Научная новизна

Впервые определены характеристики атеросклеротических изменений в коронарных артериях у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца, выявляемые с помощью оптической когерентной томографии: изменения толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, длины липидного ядра, среднего объёма липидного ядра, ОКТ-индекса липидов, наличия кальцинатов, толщины покрышки над кальцинатами, среднего объёма кальцинатов, длины кальцинатов, ОКТ-индекса кальцинатов, наличия инфильтрации макрофагами, неоангиогенеза, кристаллов холестерина, тромбов и выраженности стеноза просвета сосуда как по площади, так и по диаметру.

Новыми являются данные о значимости изменений уровня фибриногена и количества тромбоцитов в крови в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации.

Получены новые данные о влиянии на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца ряда параметров, определяемых с помощью оптической когерентной томографии: длины липидного ядра, ОКТ-индекса липидов, выраженности стеноза просвета сосуда по площади, выраженности стеноза просвета сосуда по диаметру, толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки (ФПАБ), площади поперечного сечения сосуда и среднего диаметра сосуда.

Установлены корреляции между параметрами атеросклеротических бляшек, определяемыми с помощью оптической когерентной томографии, и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по методу СКД-ЕРІ.

Новыми являются данные о выявлении предикторов средней величины объёма липидного ядра у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Большой объём липидного ядра повышает уязвимость атеросклеротической бляшки, а также, соответственно, вероятность возникновения острого коронарного синдрома. Данные предикторы включают в себя длину липидного ядра (прямая связь) и приём антагонистов

минералокортикоидных рецепторов (обратная связь) и могут быть определены с помощью оптической когерентной томографии.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическое и практическое значение имеют полученные в настоящем исследовании данные о влиянии величины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, площади поперечного сечения сосуда и среднего диаметра сосуда на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца, что может иметь диагностическую ценность и служить обоснованием назначения оптической когерентной томографии с целью улучшения прогноза больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Практическое значение имеют данные о предикторах средней величины объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии.

Теоретическое и практическое значение имеют данные об изменениях уровня количества тромбоцитов и фибриногена у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца оптическая когерентная томография позволяет выявить факторы, недоступные для выявления с помощью коронароангиографического исследования и влияющие на выживаемость без нежелательных событий. К указанным факторам относятся толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и площадь поперечного сечения сосуда.

2. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца могут быть выявлены предикторы средней величины объёма липидного ядра, который влияет на уязвимость атеросклеротической бляшки и, как следствие, вероятность развития острого коронарного синдрома. К указанным предикторам, определяемым с помощью оптической когерентной

томографии, относятся длина липидного ядра (прямая связь) и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (обратная связь).

3. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с кардиоренальным синдромом и без такового установлены различающиеся параметры, определяемые с помощью оптической когерентной томографии.

4. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца имеют место нарушения гемостаза, выражающиеся в снижении числа тромбоцитов и повышении уровня фибриногена в крови. Оба параметра коррелируют со скоростью клубочковой фильтрации (прямая и обратная связь соответственно).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов определяется объёмом клинических наблюдений (173 больных КРС), использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов и проведением анализа результатов с применением современных методов медицинской статистики.

Апробация работы проведена 26.02.2021 г. на заседании объединённой научной конференции кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) и Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской Академии наук» (ФГБУЗ ЦКБ РАН).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на объединённых научно-клинических конференциях кафедры кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ФГБУЗ ЦКБ РАН в 2018 г. и 2019 г., V съезде терапевтов Приволжского федерального округа, X Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием,

Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 года, VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» и IX Евразийском конгрессе кардиологов.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУЗ ЦКБ РАН, в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» и в учебном процессе на кафедре кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автор участвовал в разработке общей концепции, дизайна и постановке задач исследования; принимал непосредственное участие в наблюдении, обследовании и консультации пациентов после выписки из стационара. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведены статистические расчеты, анализ и интерпретация полученных результатов.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, среди них 2 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации материалов диссертационных работ.

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трёх глав результатов собственных исследований, обсуждения, 7 выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 27 отечественных и 152 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 35 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### ***МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ***

Работа основана на анализе данных, полученных в ходе наблюдения за 173 больными ИБС. Среди пациентов было 106 (61,3%) мужчин и 67 (38,7%) женщин в возрасте от 40 до 94 ( $69 \pm 11$ ) лет.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст более 18 лет.
2. Наличие клинических признаков КРС II или IV типа. Согласно определению, КРС II типа – это хроническое нарушение функции сердца, приводящее к повреждению и/или нарушению функции почек. КРС IV типа – это хроническое нарушение функции почек, приводящее к повреждению и/или нарушению функции сердца [Ronco et al., 2008]. Нарушением функции сердца считалось наличие у пациента хотя бы одной из следующих патологий: коронарная болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) или фибрилляция предсердий [Bagshaw et al., 2010].

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Заболевания, способствующие возникновению и/или прогрессированию ХБП (заболевания почек; стеноз почечных артерий; диффузные заболевания соединительной ткани; системные васкулиты; новообразования).
2. Некоторые коморбидные состояния (наличие острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных или аутоиммунных заболеваний в течение менее 4 недель после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии; декомпенсированный сахарный диабет; тяжелая печеночная недостаточность; злокачественная артериальная гипертензия; острая декомпенсация ХСН; сепсис; жизнеугрожающие кровотечения; наличие инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, или синдрома приобретенного иммунодефицита).
3. Высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии.
4. Беременность и период лактации.

Всем включенным в исследование пациентам при поступлении, а также в конце госпитального этапа были проведены клинические, лабораторные и

инструментальные методы обследования, среди которых электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки.

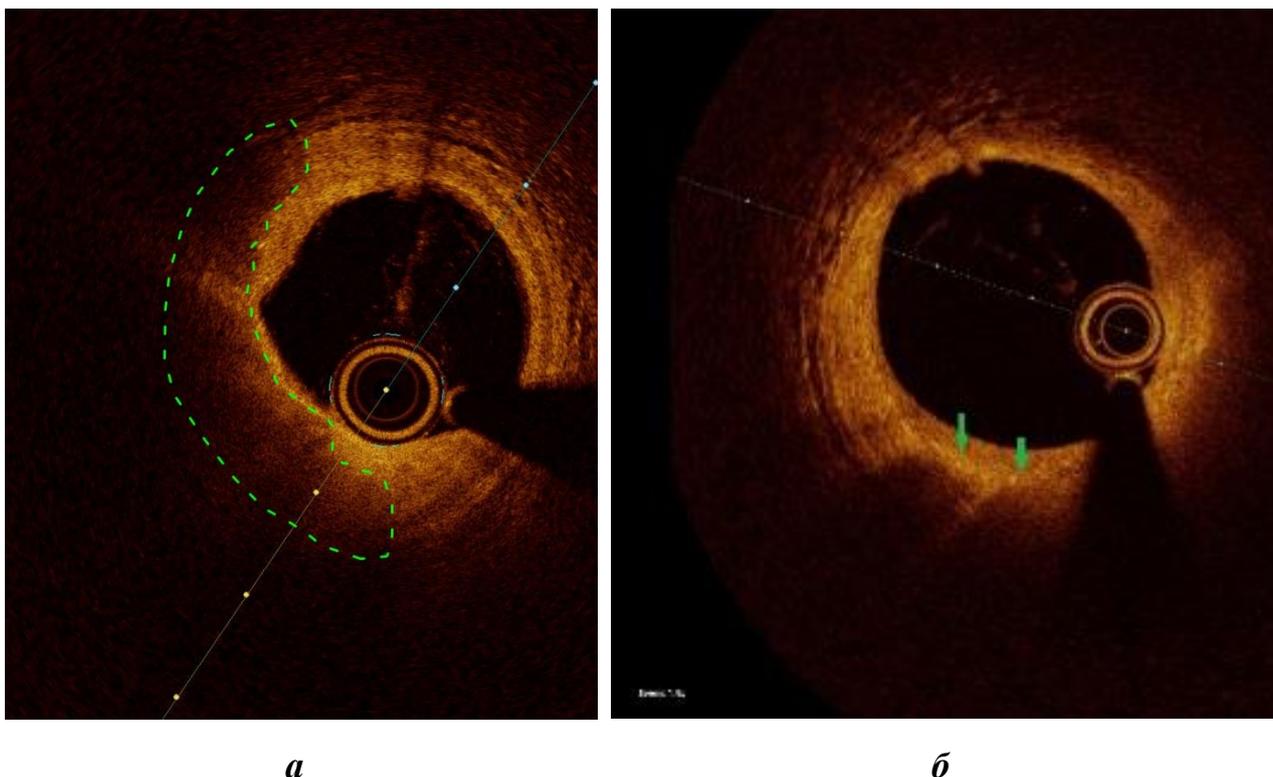
Клиническое обследование включало в себя сбор данных анамнеза заболевания и проведение физикальных методов исследования.

Общий анализ крови выполнялся путем исследования цельной крови, взятой в пробирку с этилендиаминтетраацетатом, на гематологическом анализаторе «МЕК-6400J/К» фирмы «Nihon Kohden Corporation» (Япония). Биохимический анализ выполнялся путем исследования сыворотки крови с помощью системы клинической химии «ILab 650» фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия). Наличие ХБП определялось с помощью расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ на основании данных о концентрации сывороточного креатинина, возрасте, расе и поле пациента [Eknouyan et al., 2013]. Наличие ХБП устанавливалось, если СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Коагулограмма выполнялась путем исследования плазмы крови, стабилизированной цитратом натрия, с помощью коагулометра «ACL TOP 300 CTS» фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия)

ОКТ выполнялась с помощью системы ILUMIEN фирмы LightLab Imaging, Inc. по неокклюзивной методике с применением зонд-катетера Dragonfly. Одновременно создавалась оптически прозрачная среда внутри сосуда с помощью введения рентгенконтрастного вещества со скоростью 4,0 мл/сек.

*Анализ ОКТ.* Атеросклеротические бляшки были разделены на фиброзные и липидные. Фиброзными бляшками признавались гомогенные структуры с высоким уровнем отражающей способности. Липидными бляшками считались гомогенные структуры с низкой отражающей способностью и нечеткими границами. Двумя разными бляшками считались те, которые были отделены друг от друга по меньшей мере 5-мм неизменным участком артерии [Kato et al., 2013].

Объем липидного ядра оценивался по фрейму (кадр на ОКТ) с наибольшим количеством липидов, и измерялось количество квадрантов, которое липиды занимали на фрейме (рисунок 1а). Бляшки, липиды в которых занимали более 1 квадранта, считались бляшками, богатыми липидами.



**Рисунок 1 – Визуализация скопления липидов (а; отмечено пунктиром) и макрофагов (б; отмечены стрелкой) в атеросклеротической бляшке с помощью оптической когерентной томографии**

Толщина ФПАБ измерялась в самом тонком участке трёхкратно с последующим вычислением среднего значения. Бляшками с тонкой покрышкой считались бляшки, богатые липидами, с толщиной покрышки менее 65 мкм.

Длина бляшки измерялась на продольном срезе сосуда. Через каждый 1 мм оценивалось количество квадрантов, которое липиды занимали на фрейме, и подсчитывалось среднее значение. Был рассчитан ОКТ-индекс липидов: среднее значение количества квадрантов, которое липиды занимали на фрейме, умножалось на длину бляшки.

Макрофаги определялись, как линейные области высокой интенсивности, инфильтрирующие покрышку бляшки, позади которых видна «тень» (рисунок 1б). Кристаллами холестерина признавались тонкие линейные структуры высокой интенсивности, расположенные внутри бляшки. Vasa vasorum определялись, как округлые или неправильной формы структуры с низкой отражающей способностью, четкими границами и диаметром 50-300 мкм, повторяющиеся минимум в 3 последовательных фреймах. Тромбами признавались массы

диаметром более 250 мкм с высокой (красные тромбы) или низкой поглощающей способностью (белые тромбы), прикрепленные к стенке сосуда или флотирующие [Prati et al., 2010; Kato et al., 2013].

Выраженность кальциноза оценивалась во фреймах с наибольшим количеством кальцинатов (четко отграниченные участки с гетерогенной отражающей способностью), и измерялось количество квадрантов, которое кальцинаты занимали на фрейме. Затем измерялась длина кальцинатов на продольном срезе сосуда, через каждый 1 мм оценивалось количество квадрантов, которое кальцинаты занимали на фрейме, и подсчитывалось среднее значение. Был рассчитан ОКТ-индекс кальция: среднее значение количества квадрантов, которое кальцинаты занимали на фрейме, умножалось на длину кальцинатов. Бляшки, в которых определялись только кальцинаты, а липидное ядро отсутствовало, были проанализированы отдельно.

Стеноз просвета сосуда оценивался в месте максимального сужения с помощью встроенных возможностей системы ILUMIEN (автоматическое измерение площади). Сначала оценивалась площадь поперечного сечения сосуда в месте максимального стеноза с одновременным автоматическим определением максимального и минимального диаметров. Затем проводился поиск фрейма с максимальной площадью просвета сосуда в пределах 10 мм по обе стороны от места максимального сужения без учета крупных ветвей. Затем с помощью описанной методики вычислялись площадь поперечного сечения, а также максимальный и минимальный диаметры, и фрейм устанавливался, как референсный. После этого измерялась выраженность стеноза по площади и по диаметру.

Статистический анализ был произведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM, USA). Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Параметрические данные представлены в виде среднее арифметическое  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), непараметрические – в виде медианы, квартилей и интерквартильного размаха. Номинальные переменные представлены в виде: общее число случаев, n (процентное соотношение, %). Степень корреляции

определялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона для параметрических и Спирмана для непараметрических данных. При анализе различий использовался дисперсионный анализ для параметрических данных, U-критерий Манна-Уитни для непараметрических данных, а также критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) или точное решение Фишера при анализе номинальных переменных. Для определения независимых предикторов применялся множественный регрессионный анализ. Для анализа выживаемости без нежелательных событий применялся метод Каплан-Майер и логранговый тест. Для выявления факторов, влияющих на выживаемость без нежелательных событий, применялась регрессия Кокса. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$  [Герасимов, 2007; Банержи, 2014; Ланг и соавт., 2016].

### ***РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ***

#### **Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование**

117 больным ИБС было проведено чрескожное коронарное вмешательство и выполнена ОКТ. Среди пациентов было 78 (66,7%) мужчин и 39 (33,3%) женщин. Возраст больных варьировался в диапазоне от 40 до 83 лет (в среднем 64 (60; 71) года). Наиболее распространёнными коморбидными патологиями являлись ХСН различного функционального класса (88,9%), артериальная гипертензия (87,2%) и сахарный диабет (19,7%). По результатам ОКТ у пациентов было обнаружено 170 бляшек.

Пациенты были разделены на 2 группы согласно степени выраженности снижения СКФ. В 1-ю группу были включены больные с  $СКФ \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=86), во 2-ю – с  $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=31).

Пациенты во 2-й группе были старше ( $p < 0,001$ ) и среди них преобладали женщины ( $p < 0,001$ ). В указанной группе было больше больных, страдающих сахарным диабетом ( $p = 0,007$ ), а также был выше уровень липопротеидов высокой плотности ( $p = 0,013$ ) и глюкозы ( $p = 0,007$ ).

Пациентам 1-й группы реже назначались антиаритмические ( $p = 0,045$ ) и диуретические ( $p = 0,001$ ) препараты, а антагонисты кальция чаще ( $p = 0,047$ ). Различий по частоте приема статинов и иных лекарственных средств выявлено не было.

У 56 больных ИБС были исследованы параметры гемокоагуляции. Соотношение больных по полу было равным: 28 мужчин и 28 женщин. Возраст варьировался в пределах от 52 до 96 лет (в среднем  $78 \pm 10$  лет).

Для изучения зависимости изменений от степени выраженности снижения СКФ были выбраны следующие параметры: число тромбоцитов, уровень тромбокрита, средний объём тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов по объёму, определяемые при выполнении клинического анализа крови, а также уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время и международное нормализованное отношение, определяемые при проведении коагулологического исследования крови.

Пациенты были разделены на 3 группы согласно степени выраженности снижения СКФ. В 1-ю группу были включены больные с  $СКФ \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=9), во 2-ю – с  $30 \leq СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=39), в 3-ю – с  $СКФ < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n=8).

Во 2-й группе преобладали пациенты женского пола, в двух других – мужского. Большинство больных страдало стенокардией напряжения 2 и 3 функционального класса, причем доля больных стенокардией возрастала с 66,7% в 1-й группе до 87,5% в 3-ей группе. Постинфарктный кардиосклероз отмечался у 57,1% больных. Во всех группах большинство пациентов страдало артериальной гипертензией, причем их количество возрастало с 88,9% в 1-й группе до 100% в 3-ей группе. Кроме того, высоким было и число больных, страдавших ХСН, причем их количество и тяжесть функционального класса ХСН были выше у пациентов 2 и 3 групп (66,7%, 79,5% и 87,5% в 1-й, 2-й и 3-ей группах соответственно).

**Оценка морфологических характеристик атеросклеротических бляшек, определяемых с помощью оптической когерентной томографии, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца с различной скоростью клубочковой фильтрации**

У больных ИБС нередко выявляется более одной бляшки в коронарных артериях, поэтому были проанализированы все бляшки, выявленные у больных с помощью ОКТ (n=170). У пациентов 1-й группы была выявлена 121 бляшка, а у пациентов 2-й группы – 49 бляшек.

Различий по частоте встречаемости фиброзных бляшек и бляшек с наличием кальцинатов без липидного ядра между группами не отмечалось ( $p=0,439$  и  $p=0,347$  соответственно).

Для изучения зависимости изменений от степени выраженности снижения СКФ были выбраны определенные морфологические характеристики бляшек (таблица 1).

**Таблица 1 – Сравнительная характеристика морфологии атеросклеротических бляшек, определенной с помощью оптической когерентной томографии, в группах пациентов с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации**

Критерии	Группа №1 (СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) n=121	Группа №2 (СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) n=49	p
1	2	3	4
Толщина ФПАБ, мкм	70,0 (50,0; 110,0)	60,0 (53,3; 120,0)	0,989
Длина липидного ядра, мм	15,0 (10,0; 19,95)	9,8 (5,8; 19,8)	<b>0,016</b>
Средний объём липидного ядра, к-во квадрантов	1,79 (1,53; 2,05)	1,67 (1,43; 1,86)	0,098
ОКТ-индекс липидов, квадранты x мм	25,89 (17,65; 34,47)	15,20 (9,96; 37,52)	<b>0,008</b>
Наличие кальцинатов, n (% от к-ва пациентов в группе)	92 (76,0)	30 (61,2)	0,061 ( $p>0,050$ )
Толщина покрышки над кальцинатами, мкм	60,0 (40,0; 95,0)	63,3 (48,4; 146,7)	0,354 ( $p>0,050$ )
Средний объём кальцинатов, квадранты	1,07 (1,00; 1,51)	1,00 (0,82; 1,26)	0,090 ( $p>0,050$ )
ОКТ-индекс кальцинатов, мм*квадрант	8,0 (3,0; 18,5)	7,3 (2,6; 14,2)	0,358 ( $p>0,050$ )
Длина кальцинатов, мм	7,6 (2,8; 14,7)	6,8 (3,1; 11,6)	0,550

*Продолжение таблицы 1*

1	2	3	4
Наличие инфильтрации макрофагами, n (%)	82 (67,8)	29 (59,2)	0,292 (p>0,050)
Наличие неоангиогенеза, n (% от к-ва пациентов в группе)	26 (21,5)	8 (16,3)	0,529 (p>0,050)
Наличие кристаллов холестерина, n (% от к-ва пациентов в группе)	40 (33,1)	12 (24,5)	0,358 (p>0,050)
Наличие тромбов, n (% от к-ва пациентов в группе)	29 (24,0)	10 (20,4)	0,691 (p>0,050)
Выраженность стеноза сосуда по площади, %	56,0 (46,7; 68,9)	48,8 (24,8; 60,7)	<b>0,039</b>
Выраженность стеноза сосуда по диаметру, %	35,2±14,9	29,2±17,0	<b>0,036</b>

*Примечание: ОКТ – оптическая когерентная томография; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФПАБ – фиброзная покрышка атеросклеротической бляшки.*

Результаты исследования показали, что в группе пациентов с СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ниже длина липидного ядра (p=0,016) и ОКТ-индекс липидов (p=0,008). В группе пациентов с СКФ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечается более выраженный стеноз сосуда как по площади (p=0,039), так и по диаметру (p=0,036).

**Оценка влияния клинико-инструментальных параметров на выраженность атеросклеротических изменений в коронарных артериях, проявляющихся в увеличении объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии**

Поскольку объём липидного ядра ≥2 квадрантов увеличивает риск нарушения целостности ФПАБ, его оценка важна для выявления уязвимых бляшек. Корреляционный анализ (таблица 2) продемонстрировал статистически достоверную связь среднего объёма липидного ядра с возрастом, скоростью клубочковой фильтрации, наличием инфильтрации бляшки макрофагами,

минимальным диаметром просвета сосуда, выраженностью стеноза сосуда по диаметру, длиной липидного ядра, средним объёмом кальцинатов, наличием ХСН в анамнезе, уровнем липопротеидов высокой плотности и приёмом антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

**Таблица 2 – Характеристика показателей, коррелирующих со средним объёмом липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии**

Показатель	р
Возраст	0,027
СКФ	0,024
Наличие инфильтрации бляшки макрофагами	<0,001
Минимальный диаметр просвета сосуда	0,046
Выраженность стеноза сосуда по диаметру	0,049
Длина липидного ядра	<0,001
Средний объём кальцинатов	0,022
Наличие ХСН в анамнезе	0,020
Уровень липопротеидов высокой плотности	0,028
Приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов	0,033

*Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*

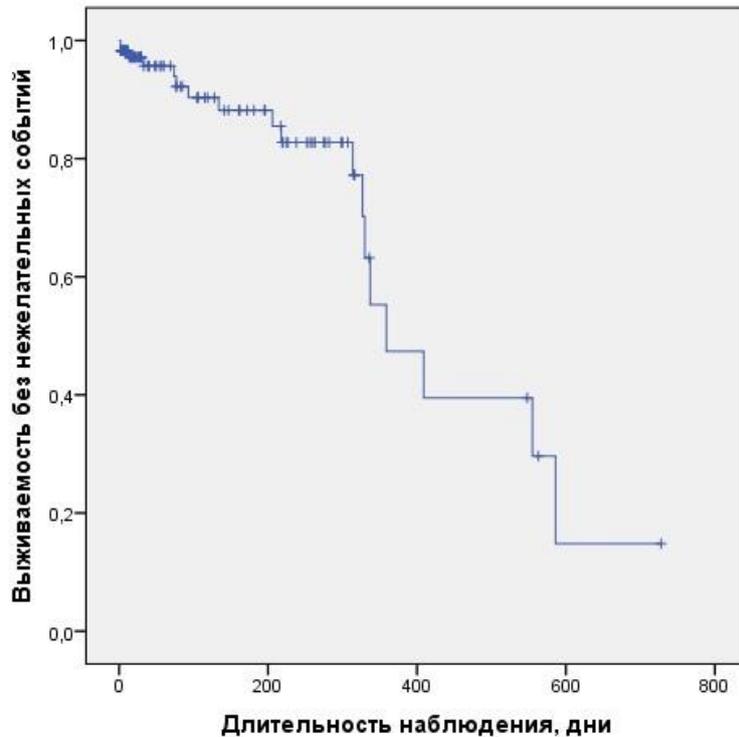
Множественный регрессионный анализ показал, что длина липидного ядра ( $p < 0,001$ ) и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов ( $p = 0,025$ ) сохранили свою значимость в качестве предикторов среднего объёма липидного ядра.

#### **Оценка выживаемости без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца**

С целью анализа выживаемости пациентов без нежелательных событий был применён метод Каплан-Майер. К нежелательным событиям относились следующие состояния: смерть от всех причин, развитие инфаркта миокарда и рестеноз в стентированном сегменте коронарной артерии.

Были зарегистрированы следующие частоты встречаемости нежелательных событий: 5 инфарктов миокарда и 13 рестенозов в

стентированном сегменте коронарной артерии, общее количество нежелательных событий – 18. Анализ общей выживаемости без нежелательных событий у больных КРС в сочетании ИБС представлен на рисунке 2.

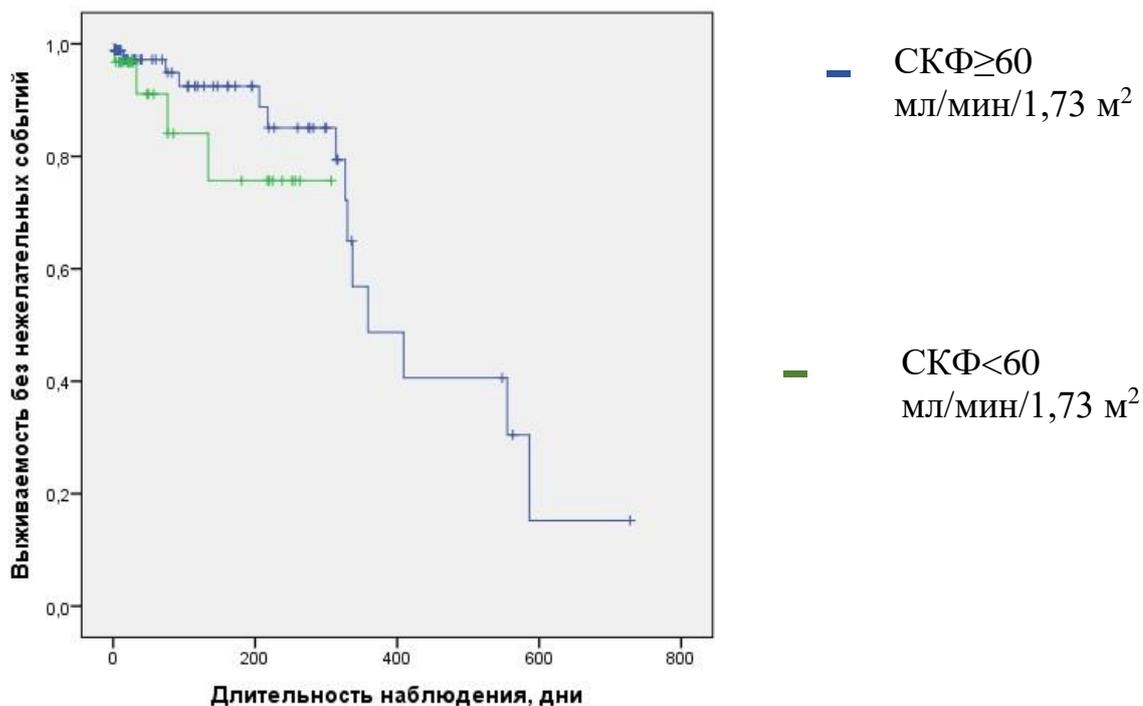


**Рисунок 2 – Общая выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца**

Согласно кривой выживаемости без нежелательных событий, увеличение количества нежелательных событий происходило примерно после 100 дней от начала наблюдения. Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий был проведен в группах с различной СКФ (рисунок 3). Анализ показал отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий.

Т.к. между группами пациентов наиболее сильно различались длина липидного ядра, ОКТ-индекс липидов и выраженность стеноза сосуда как по площади, так и по диаметру, эти показатели были выбраны для проведения сравнительного анализа выживаемости без нежелательных событий между указанными группами.

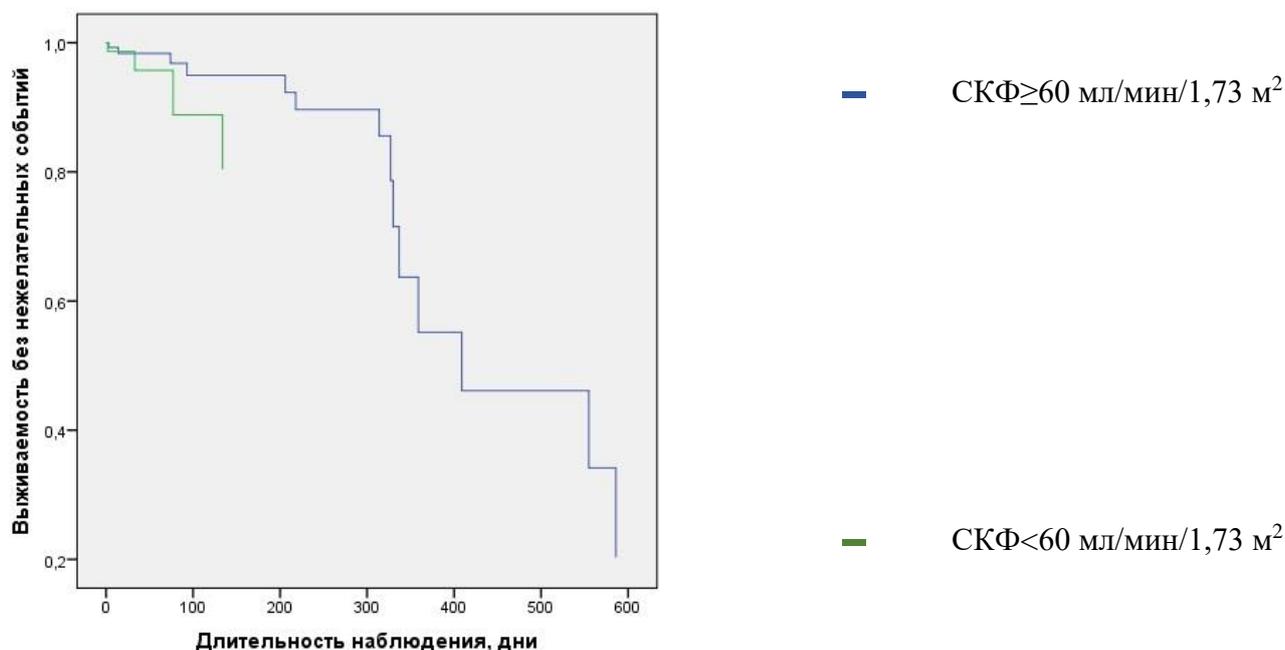
С целью оценки влияния длины липидного ядра, ОКТ-индекса липидов и выраженности стеноза сосуда по площади и по диаметру на выживаемость без нежелательных событий у пациентов с различной СКФ, пациенты были



**Рисунок 3 – Выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)**

разделены на подгруппы по медианам указанных параметров (10,0 мм, 18 мм\*квадрант, 53,2%, 32,7% соответственно). Было выявлено отсутствие различий по выживаемости без нежелательных событий ( $p=0,600$ ;  $p=0,921$ ;  $p=0,579$ ;  $p=0,548$  соответственно).

С целью выявления параметров, влияющих на выживаемость без нежелательных событий у больных ИБС, была применена регрессия Кокса. В анализ включались все параметры, определяемые при помощи ОКТ. На выживаемость без нежелательных событий у указанных пациентов влияли толщина ФПАБ ( $p=0,020$ ), площадь поперечного сечения сосуда ( $p=0,023$ ) и средний диаметр сосуда ( $p=0,043$ ). Для выявления параметров, влияющих на выживаемость без нежелательных событий в группах больных ИБС с различной СКФ, вышеуказанные параметры были проанализированы в указанных группах с помощью выделения страт. На выживаемость без нежелательных событий у больных ИБС с различной СКФ влияли только толщина ФПАБ ( $p=0,027$ ) и площадь поперечного сечения сосуда ( $p=0,033$ ) (рисунок 4).



**Рисунок 4 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) при включении в анализ параметров, определяемых с помощью оптической когерентной томографии**

Установлено, что у пациентов с различной СКФ длина липидного ядра, ОКТ-индекс липидов и выраженность стеноза просвета сосуда как по площади, так и по диаметру, определяемые с помощью ОКТ, не влияют на выживаемость без нежелательных событий, к которым относились смерть от всех причин, развитие инфаркта миокарда и рестеноза стентированного ранее сегмента коронарной артерии, на данный период времени (до 600 дней). Факторами, влияющими на выживаемость без нежелательных событий у больных ИБС, являлись толщина ФПАБ, площадь поперечного сечения сосуда и средний диаметр сосуда. Факторами, влияющими на выживаемость без нежелательных событий у больных ИБС с различной СКФ, являлись толщина ФПАБ и площадь поперечного сечения сосуда.

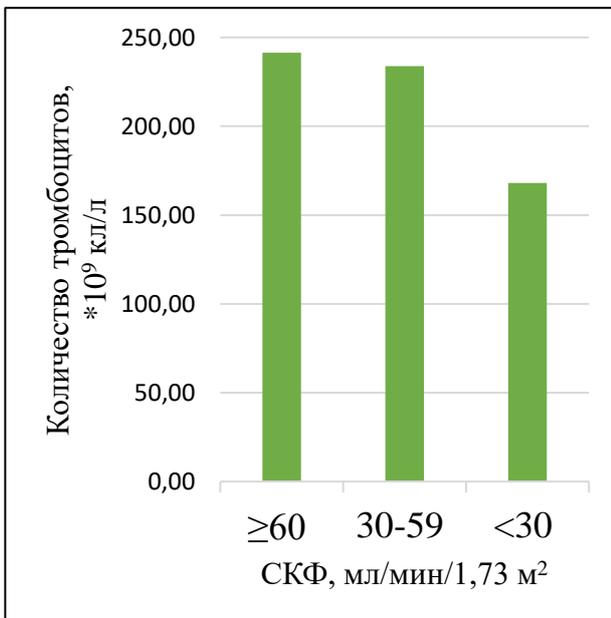
#### **Изменения параметров гемокоагуляции у больных кардиоренальным синдромом в зависимости от степени выраженности снижения СКФ**

При анализе изменения параметров гемокоагуляции в зависимости от степени выраженности снижения СКФ показано, что количество тромбоцитов было ниже в группе с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с группой с

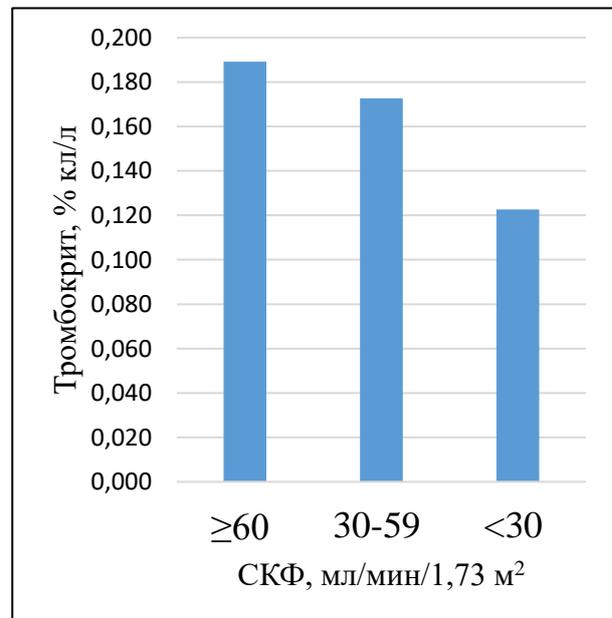
СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (168,00 $\pm$ 59,39 и 241,38 $\pm$ 69,56; p=0,040) и группой с 30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (168,00 $\pm$ 59,39 и 233,89 $\pm$ 59,76; p=0,007) (рисунок 5 а).

Значения тромбокрита различались при сравнении групп с 30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (0,173 $\pm$ 0,048 и 0,123 $\pm$ 0,051 соответственно; p=0,029). Однако значение p, близкое к статистически значимому (p=0,058), наблюдалось и при сравнении групп с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по тому же показателю (рисунок 5 б). Иных различий не зафиксировано.

При проведении коагулологического исследования крови у больных КРС в сочетании с ИБС с различной степенью выраженности снижения СКФ показано, что уровень фибриногена был выше в группе с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с группой с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (4,43 $\pm$ 1,01 и 3,13 $\pm$ 0,86 соответственно; p=0,037) и группой с 30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (4,43 $\pm$ 1,01 и 3,47 $\pm$ 1,04 соответственно; p=0,042) (рисунок 6). В группах с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с 30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уровень фибриногена не выходил за пределы референтных значений, в то время как в группе с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> он был выше верхней границы таковых. Иных различий зафиксировано не было.

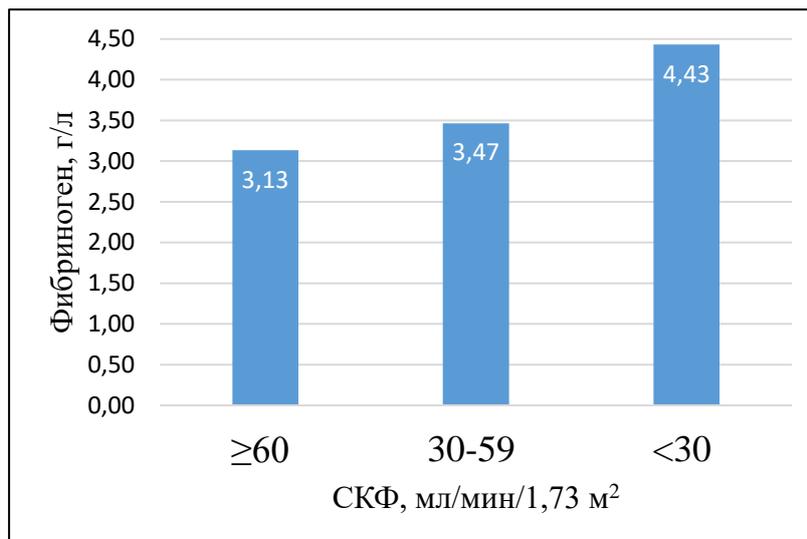


а



б

**Рисунок 5 – Сравнительный анализ количества тромбоцитов (а) и величины тромбокрита (б) в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)**



**Рисунок 6 – Сравнительный анализ среднего уровня фибриногена в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)**

При корреляционном анализе были выявлены следующие закономерности. С уровнем СКФ коррелировали: уровень фибриногена ( $r=-0,425$ ;  $p=0,004$ ), количество тромбоцитов ( $r=0,271$ ;  $p=0,049$ ) и возраст пациентов ( $\rho=-0,318$ ;  $p=0,017$ ). С уровнем креатинина коррелировали следующие показатели: количество тромбоцитов ( $\rho=-0,392$ ;  $p=0,004$ ), тромбокрит ( $\rho=-0,388$ ;  $p=0,015$ ) и концентрация фибриногена ( $\rho=0,375$ ;  $p=0,012$ ). Не отмечалось связи возраста с уровнем фибриногена и количеством тромбоцитов ( $p=0,685$ ;  $p=0,123$  соответственно).

Таким образом, в проведённом исследовании выявлено, что у пациентов с более выраженными нарушениями функции почек (СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ниже количество тромбоцитов и уровень тромбокрита по сравнению с пациентами с СКФ≥30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, причём средние значения указанных показателей у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ниже референтных значений. Кроме того, выявлено, что уровень фибриногена у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выше по сравнению с пациентами с СКФ≥30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, причём среднее значение уровня фибриногена у пациентов с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выше референтных значений. Уровень фибриногена и количество тромбоцитов коррелировали как с СКФ, так и с креатинином.

## ВЫВОДЫ

1. Длина липидного ядра, ОКТ-индекс липидов, выраженность стеноза сосуда по площади и выраженность стеноза сосуда по диаметру достоверно различаются у больных ишемической болезнью сердца с кардиоренальным синдромом и без такового ( $p=0,016$ ;  $p=0,008$ ;  $p=0,039$ ;  $p=0,036$  соответственно).

2. Толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, средний объем липидного ядра, количество, длина и объем кальцинатов, толщина фиброзной покрышки над кальцинатами, ОКТ-индекс кальцинатов, выраженность инфильтрированности атеросклеротической бляшки макрофагами, неоангиогенеза, количество кристаллов холестерина и тромбов в просвете сосуда достоверно не различаются у больных ишемической болезнью сердца с кардиоренальным синдромом и без такового.

3. С величиной среднего объема липидного ядра, определяемой по данным оптической когерентной томографии, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца коррелируют возраст, скорость клубочковой фильтрации, наличие инфильтрации бляшки макрофагами, минимальный диаметр просвета сосуда, выраженность стеноза сосуда по диаметру, длина липидного ядра, средний объем кальцинатов, наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности, уровень липопротеидов высокой плотности и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

4. Предикторами величины среднего объема липидного ядра, определяемой по данным оптической когерентной томографии, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца являются длина липидного ядра, измеренная с помощью оптической когерентной томографии, а также приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов ( $p<0,001$ ;  $p=0,025$  соответственно).

5. Факторами, определяемыми с помощью оптической когерентной томографии и влияющими на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью

сердца, являются толщина покрышки над липидным ядром и площадь поперечного сечения сосуда ( $p=0,027$ ;  $p=0,033$  соответственно).

6. Количество тромбоцитов и уровень фибриногена достоверно различаются у больных с ишемической болезнью сердца с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и уровнем СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,040$ ;  $p=0,037$  соответственно). Количество тромбоцитов, уровень тромбокриты и уровень фибриногена достоверно различаются у пациентов с уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и уровнем  $30 \leq \text{СКФ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p=0,007$ ;  $p=0,029$ ;  $p=0,042$  соответственно).

7. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца со скоростью клубочковой фильтрации коррелируют следующие параметры: количество тромбоцитов (прямая связь:  $r=0,271$ ;  $p=0,049$ ) и уровень фибриногена (обратная связь:  $r=-0,425$ ;  $p=0,004$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Больным кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца целесообразно определение количества тромбоцитов, тромбокриты и уровня фибриногена, поскольку указанной категории пациентов зачастую необходимы антиагрегантные препараты, которые могут оказывать влияние на систему гемостаза.

С целью снижения риска нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца рекомендована своевременная диагностика атеросклеротических процессов в коронарных артериях с определением толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и площади поперечного сечения сосуда с помощью оптической когерентной томографии.

Оценка длины липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии, может быть рекомендована с целью уточнения среднего объема липидного ядра.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Наумов Я.А., Шевченко О.П., Орлова И.Ю., Фараджов Р.А., Наумова Н.А.** Показатели системы гемокоагуляции при кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. XVII. – № 3. – С. 27–32.
2. **Созыкин А.В., Никитин А.Э., Шлыков А.В., Новикова Н.А., Кузьмина И.В., Эртман В.Г., Наумов Я.А., Шевченко О.П.** Поражение ствола левой коронарной артерии при стабильной ишемической болезни сердца: возможности оптической когерентной томографии в выборе врачебной тактики и оптимизации интервенционного лечения // Эндovasкулярная хирургия. – 2018. – Т. 5. – №4. – С. 402–409.
3. **Шевченко О.П., Созыкин А.В., Наумов Я.А., Шлыков А.В., Васильева В.П.** Оценка атеросклеротических изменений в коронарных артериях по данным оптической когерентной томографии у пациентов с проявлениями хронической болезни почек // Сборник тезисов V съезда терапевтов Приволжского федерального округа. – 2019. – С. 60.
4. **Созыкин А.В., Шевченко О.П., Наумов Я.А., Строков А.Г., Васильева В.П., Шевченко А.О.** Внутрисосудистая визуализация атеросклеротических бляшек у больных с кардиоренальным синдромом: возможности оптической когерентной томографии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – №4. – С. 121-128.
5. **Наумов Я.А., Васильева В.П., Шевченко О.П., Созыкин А.В., Шевченко А.О.** Структурные изменения коронарных артерий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ИБС: данные оптической когерентной томографии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – Приложение. – Материалы X Всероссийского съезда трансплантологов с международным участием. – С. 190.
6. **Васильева В.П., Шевченко О.П., Созыкин А.В., Шевченко А.О., Наумов Я.А.** Диагностика нестабильных атеросклеротических бляшек у больных с хроническим коронарным синдромом методом оптической когерентной

томографией // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020. – 2020. – С.366

7. Васильева В.П. Визуализация нестабильных атеросклеротических бляшек у больных с хроническим коронарным синдромом методом оптической когерентной томографией / Васильева В.П., Шевченко О.П., Созыкин А.В., Никитин А.Э., Шевченко А.О., Наумов Я.А., Аверин Е.Е. // Материалы VIII международного образовательного форума «Российские дни сердца» 2021. – 2021. – С. 98.

8. Наумов Я.А. Объем липидного ядра при атеросклеротическом поражении коронарных артерий у больных кардиоренальным синдромом: данные оптической когерентной томографии / Наумов Я.А., Шевченко О.П., Созыкин А.В., Васильева В.П., Шевченко А.О. // Материалы IX Евразийского конгресса кардиологов. – 2021. – С. 59-60

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КРС – кардиоренальный синдром

ОКТ – оптическая когерентная томография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУЗ ЦКБ РАН – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской Академии наук»

ФДПО – факультет дополнительного профессионального образования

ФПАБ – фиброзная покрышка атеросклеротической бляшки

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СКД-ЕPI – формула для расчета СКФ, представленная рабочей группой по исследованию эпидемиологии ХБП (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)